

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cefepime Noridem 1 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Cefepime Noridem 2 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 1 g cefepime in de vorm van 1,189 g cefepime-dihydrochloridemonohydraat.

Elke injectieflacon bevat 2 g cefepime in de vorm van 2,378 g cefepime-dihydrochloridemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

Wit tot lichtgeel fijn poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cefepime Noridem is geïndiceerd voor de behandeling van onderstaande ernstige infecties die worden veroorzaakt door ziekteverwekkers die gevoelig zijn voor cefepime (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar en met een lichaamsgewicht > 40 kg:

- Pneumonie
- Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis)
- Gecompliceerde intra-abdominale infecties
- Peritonitis geassocieerd met dialyse bij patiënten onder continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD)

Bij volwassenen:

- Acute galweginfecties

Bij kinderen van 2 maanden tot 12 jaar en met een lichaamsgewicht ≤ 40 kg:

- Pneumonie
- Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis)
- Bacteriële meningitis (zie rubriek 4.4)

Behandeling van patiënten met bacteriëmie die is geassocieerd, of vermoedelijk is geassocieerd, met een van de bovengenoemde infecties.

Cefepime kan worden gebruikt bij de empirische behandeling van volwassenen, adolescenten en kinderen van 2 maanden tot 12 jaar met febrile neutropenie waarvan de vermoedelijke oorzaak een bacteriële infectie is. Bij patiënten met een hoog risico op ernstige infecties (bijvoorbeeld patiënten met recente beenmergtransplantatie, vooraf bestaande hypotensie, onderliggende hematologische maligniteit of ernstige of langdurige neutropenie) is antimicrobiële monotherapie mogelijk ongeschikt. Er zijn onvoldoende gegevens om de werkzaamheid van monotherapie met cefepime bij deze patiënten te onderbouwen. Een combinatietherapie met een aminoglycoside- of glycopeptide-antibioticum kan raadzaam zijn, waarbij rekening moet worden gehouden met het individuele risicoprofiel van de patiënt.

Cefepime moet samen met andere antibacteriële middelen worden toegediend wanneer het mogelijke bereik van ziekteverwekkende bacteriën niet binnen zijn werkingspectrum valt.

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Na reconstitutie kan cefepime intraveneus worden toegediend als een langzame injectie over een periode van 3 tot 5 minuten of als een korte infusie over een periode van ongeveer 30 minuten.

De dosering en wijze van toediening worden gebaseerd op aard en ernst van de infectie, gevoeligheid van de ziekteverwekker, nierfunctie en de algemene toestand van de patiënt.

Dosering bij patiënten met normale nierfunctie

Volwassenen en adolescenten van meer dan 40 kg (ongeveer ouder dan 12 jaar)

Enkelvoudige doses en doseringsinterval	
<i>Ernstige infecties:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Bacteriëmie • Pneumonie • Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis) • Acute galweginfecties 	<i>Zeernstige infecties:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Gecompliceerde intra-abdominale infecties • Empirische behandeling van patiënten met febrile neutropenie
2,0 g elke 12 uur	2,0 g elke 8 uur

Zuigelingen en kinderen (van 1 maand tot 12 jaar en/of met een gewicht ≤ 40 kg, met normale nierfunctie)

Enkelvoudige doses (mg/kg lichaamsgewicht), doseringsinterval en behandelingsduur		
	<i>Ernstige infecties:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie • Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis) 	<i>Zeernstige infecties:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Bacteriëmie • Bacteriële meningitis • Empirische behandeling van patiënten met febrile neutropenie
<i>Kinderen vanaf 2 maanden, lichaamsgewicht ≤ 40 kg:</i>	50 mg/kg elke 12 uur <i>Ernstigere infecties:</i> 50 mg/kg elke 8 uur gedurende 10 dagen	50 mg/kg elke 8 uur gedurende 7-10 dagen
<i>Zuigelingen van 1 tot minder dan 2 maanden:</i>	30 mg/kg elke 12 uur <i>Ernstigere infecties:</i> 30 mg/kg elke 8 uur gedurende 10 dagen	30 mg/kg elke 8 uur gedurende 7-10 dagen

De ervaring met zuigelingen jonger dan 2 maanden is beperkt. Doseringsaanbevelingen van 30 mg/kg elke 12 of 8 uur werden afgeleid uit farmacokinetische gegevens van kinderen ouder dan 2 maanden en worden geschikt geacht voor zuigelingen van 1 tot minder dan 2 maanden.

Voor kinderen met een gewicht > 40 kg gelden de doseringsaanbevelingen voor volwassenen.

Voor patiënten ouder dan 12 jaar met een lichaamsgewicht < 40 kg gelden de doseringsaanbevelingen voor jongere patiënten met een lichaamsgewicht < 40 kg.

De aanbevolen maximale dagdosis van 2 g elke 8 uur voor volwassenen mag niet worden overschreden.

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met nierinsufficiëntie moet de dosis van cefepime worden aangepast om de tragere uitscheiding door de nieren te compenseren.

Volwassenen en adolescenten (>12 jaar en lichaamsgewicht meer dan 40 kg):

Voor patiënten met licht tot matig nierinsufficiëntie wordt een aanvangsdosis van 2,0 g cefepime aanbevolen.

Onderstaande tabel geeft de verdere onderhoudsdosis:

Creatinineklaring (ml/min)	Aanbevolen onderhoudsdosering: Enkelvoudige doses en toedieningsinterval	
	<i>Ernstige infecties:</i> • Bacteriëmie • Pneumonie • Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis) • Acute galweginfecties	<i>Zeer ernstige infecties:</i> • Gecompliceerde intra-abdominale infecties • Empirische behandeling van patiënten met febriële neutropenie
> 50 (gebruikelijke dosis, geen aanpassing vereist)	2 g elke 12 uur	2 g elke 8 uur
30-50	2 g elke 24 uur	2 g elke 12 uur
11-29	1 g elke 24 uur	2 g elke 24 uur
≤ 10	0,5 g elke 24 uur	1 g elke 24 uur

Dialysepatiënten:

Bij patiënten die hemodialyse ondergaan wordt ongeveer 68% van de totale hoeveelheid cefepime die bij aanvang van de dialyse in het lichaam aanwezig is, geëlimineerd tijdens een dialyseperiode van 3 uur. Farmacokinetische modelvorming geeft aan dat een dosisverlaging noodzakelijk is bij deze patiënten. De volgende dosering wordt aanbevolen:

Een oplaaddosis van 1 g op de eerste dag van de behandeling met cefepime gevolgd door 500 mg per dag daarna, behalve bij febriële neutropenie, waarvoor de aanbevolen dosis 1 g per dag bedraagt.

Op dagen waarop dialyse plaatsvindt, moet cefepime na de dialyse worden toegediend. Indien mogelijk moet cefepime elke dag op hetzelfde tijdstip worden toegediend.

Bij patiënten onder continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) wordt de volgende dosering aanbevolen:

- 1 g cefepime elke 48 uur bij ernstige infecties (bacteriëmie, pneumonie, gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis), acute galweginfecties)
- 2 g cefepime elke 48 uur bij zeer ernstige infecties (abdominale infecties, peritonitis, empirische behandeling van patiënten met febriële neutropenie)

Zuigelingen vanaf 1 maand en kinderen tot 12 jaar met lichaamsgewicht ≤ 40 kg

Een dosis van 50 mg/kg voor patiënten tussen 2 maanden en 12 jaar (zie rubriek 5.2) en een dosis van 30 mg/kg voor zuigelingen tussen 1 en 2 maanden oud is vergelijkbaar met een dosis van 2 g bij volwassenen, met dezelfde verlenging van doseringsintervallen als in onderstaande tabel.

Kinderen vanaf 2 maanden met een lichaamsgewicht tot 40 kg (ongeveer 12 jaar)

Enkelvoudige doses (mg/kg lichaamsgewicht) en doseringsinterval		
Creatinineklaring (ml/min)	<i>Ernstige infecties:</i> • Pneumonie • Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis)	<i>Zeer ernstige infecties:</i> • Bacteriëmie • Bacteriële meningitis • Empirische behandeling van patiënten met febriële neutropenie
> 50 (gebruikelijke dosis, geen aanpassing vereist)	50 mg/kg elke 12 uur	50 mg/kg elke 8 uur
30-50	50 mg/kg elke 24 uur	50 mg/kg elke 12 uur
11-29	25 mg/kg elke 24 uur	50 mg/kg elke 24 uur
≤ 10	12,5 mg/kg elke 24 uur	25 mg/kg elke 24 uur

Zuigelingen van 1 tot minder dan 2 maanden

Enkelvoudige doses (mg/kg lichaamsgewicht) en doseringsinterval		
Creatinineklaring (ml/min)	<i>Ernstige infecties:</i> <ul style="list-style-type: none">• Pneumonie• Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis)	<i>Zeer ernstige infecties:</i> <ul style="list-style-type: none">• Bacteriëmie• Bacteriële meningitis• Empirische behandeling van patiënten met febrile neutropenie
> 50 (gebruikelijke dosis, geen aanpassing vereist)	30 mg/kg elke 12 uur	30 mg/kg elke 8 uur
30-50	30 mg/kg elke 24 uur	30 mg/kg elke 12 uur
11-29	15 mg/kg elke 24 uur	30 mg/kg elke 24 uur
≤ 10	7,5 mg/kg elke 24 uur	15 mg/kg elke 24 uur

Leverinsufficiëntie:

Dosisaanpassing is niet vereist bij patiënten met een leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Ouderen:

Aangezien ouderen vatbaarder zijn voor een nierinsufficiëntie, moet de dosering met voorzichtigheid worden gekozen en moet de nierfunctie van de patiënt worden gecontroleerd. Bij nierinsufficiëntie wordt een dosisaanpassing aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Behandelingsduur:

De behandeling duurt gewoonlijk 7 tot 10 dagen. Cefepime mag doorgaans niet minder dan 7 dagen en niet meer dan 14 dagen per behandeling worden toegediend. Voor een empirische behandeling van febrile neutropenie is de gebruikelijke behandelingsduur 7 dagen of tot de neutropenie is verdwenen.

Wijze van toediening:

Na passende reconstitutie kan cefepime worden toegediend via **rechtstreekse intraveneuze injectie** over een periode van 3 tot 5 minuten, door injectie in de slang van een infuussysteem terwijl de patiënt een verenigbare intraveneuze vloeistof krijgt, of via **intraveneuze infusie** gedurende 30 minuten. Voor onverenigbaarheid en instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubrieken 6.2 en 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Cefepime is gecontra-indiceerd bij patiënten die eerder overgevoeligheidsreacties hebben vertoond voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor cefalosporine-antibiotica, penicillines, of andere bètalactam-antibiotica (monobactams en carbapenems).

Omdat het L-arginine bevat, is dit middel verder gecontra-indiceerd bij patiënten die overgevoelig zijn voor L-arginine en lijden aan acidose. Om die reden is voorzichtigheid geboden in gevallen van hyperkaliëmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Overgevoeligheidsreacties

Zoals bij alle bètalactam-antibiotica zijn gevallen van ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties gerapporteerd.

Voorafgaand aan een behandeling met cefepime moet zorgvuldig worden onderzocht of de patiënt eerdere overgevoeligheidsreacties heeft vertoond voor cefepime, bètalactams of andere geneesmiddelen. In 10% van de gevallen is er kruisreactiviteit tussen overgevoeligheid voor penicilline en cefalosporines.

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van cefepime aan patiënten met een voorgeschiedenis van astma of allergische diathese. Bij de eerste toediening is strikt medisch toezicht vereist.

Bij ernstige overgevoeligheidsreacties moet de behandeling met cefepime onmiddellijk worden gestaakt en moeten adequate noodmaatregelen worden getroffen. Ernstige overgevoeligheidsreacties kunnen een behandeling met epinefrine of andere ondersteunende therapie vereisen.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 50 ml/min) of andere aandoeningen die de nierfunctie kunnen aantasten, moet de dosering van cefepime worden aangepast om de tragere uitscheiding door de nieren te compenseren. Omdat hoge en langdurige concentraties antibioticum in het serum kunnen ontstaan door een gebruikelijke dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie of andere aandoeningen die de nierfunctie kunnen aantasten, moet de onderhoudsdosering worden verlaagd wanneer cefepime bij deze patiënten wordt toegediend. De continue dosering moet worden bepaald op basis van de ernst van de nierinsufficiëntie, de ernst van de infectie en de gevoeligheid van de betreffende organismen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Tijdens de opvolging na het in de handel brengen zijn de volgende ernstige bijwerkingen gemeld: gevallen van omkeerbare encefalopathie (bewustzijnsstoornis met inbegrip van verwarring, hallucinaties, stupor en coma), myoclonus, insulten (met inbegrip van niet-convulsieve status epilepticus) en/of nierfalen (zie rubriek 4.8). De meeste gevallen deden zich voor bij patiënten met een nierinsufficiëntie die hogere doses cefepime kregen toegediend dan aanbevolen.

Doorgaans verdwenen de neurotoxische symptomen na stopzetting van de behandeling met cefepime en/of na hemodialyse. Enkele gevallen zijn echter fataal gebleken.

De nierfunctie moet zorgvuldig worden gecontroleerd indien geneesmiddelen met nefrotoxisch potentieel zoals aminoglycosiden en krachtige diuretica samen met cefepime worden toegediend.

Gebruik in de geriatrie

Van de meer dan 6.400 volwassenen die in klinische studies met cefepime werden behandeld, was 35% 65 jaar of ouder en was 16% 75 jaar of ouder. Bij geriatrische patiënten in klinische studies die de gebruikelijke aanbevolen dosis voor volwassenen kregen, waren de klinische werkzaamheid en veiligheid vergelijkbaar met de klinische werkzaamheid en veiligheid bij niet-geriatrische volwassen patiënten, tenzij de patiënten nierinsufficiëntie hadden. Vergeleken met jongere personen werden een lichte verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd en lagere waarden voor nierklaring vastgesteld. Bij een nierinsufficiëntie zijn dosisaanpassingen aan te bevelen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Het is bekend dat cefepime voornamelijk wordt uitgescheiden door de nieren, en het risico van toxische reacties op dit geneesmiddel kan groter zijn bij patiënten met een nierinsufficiëntie. Aangezien oudere patiënten een grotere kans hebben op nierinsufficiëntie, moet de dosering met voorzichtigheid worden gekozen en moet de nierfunctie worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.8 en 5.2). Bij geriatrische patiënten met nierinsufficiëntie die de gebruikelijke dosis cefepime kregen, zijn ernstige bijwerkingen opgetreden, waaronder gevallen van omkeerbare encefalopathie (bewustzijnsstoornis met inbegrip van verwarring, hallucinaties, stupor en coma), myoclonus, insulten (met inbegrip van niet-convulsieve status epilepticus) en/of nierfalen (zie rubriek 4.8).

Bijzondere voorzorgen bij gebruik

Clostridium difficile-geassocieerde diarree (CDAD)

Clostridium difficile-geassocieerde diarree (CDAD) is gemeld bij gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, waaronder cefepime. De ernst kan variëren van lichte diarree tot colitis met dodelijke afloop. Er moet aan CDAD worden gedacht bij alle patiënten die diarree hebben na het gebruik van een antibioticum. Een gedetailleerde medische voorgeschiedenis is noodzakelijk aangezien er gemeld is dat CDAD meer dan twee maanden na de toediening van antibacteriële middelen voorkomt. Als de aanwezigheid van CDAD wordt vermoed of bevestigd, moet het huidige antibioticumgebruik dat niet gericht is tegen *C. difficile* mogelijk worden stopgezet.

Antibacteriële activiteit van cefepime

Vanwege zijn relatief beperkte spectrum van antibacteriële werking is cefepime niet geschikt voor de behandeling van sommige soorten infecties, tenzij de ziekteverwekker al gedocumenteerd is en als gevoelig

bekend staat of er een zeer sterk vermoeden bestaat dat de meest waarschijnlijke ziekteverwekker(s) geschikt is (zijn) voor behandeling met cefepime (zie rubriek 5.1).

Zoals bij andere antibiotica, kan het langdurig gebruik van cefepime aanleiding geven tot overgroei van niet-gevoelige organismen. Indien tijdens de behandeling superinfectie optreedt, moeten passende maatregelen worden getroffen.

Interferentie met serologisch onderzoek

Een positieve Coombs-test, zonder evidentie voor hemolyse, is beschreven bij patiënten die tweemaal per dag behandeld werden met cefepime.

Cefalosporine-antibiotica kunnen een vals-positieve reactie veroorzaken voor glucosurie bij tests op basis van koper-reductie (Benedict- of Fehling-reagens, of Clinitest-tabletten), maar niet bij tests op basis van enzymen (glucose-oxidase). Daarom wordt aanbevolen om glucosetesten op basis van enzymatische glucose-oxidase-reacties te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Er werd een positieve Coombs-test zonder hemolyse vastgesteld bij patiënten die tweemaal per dag cefepime kregen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Omdat het resultaat van een glucosebepaling van urine vals-positief kan zijn, wordt de glucose-oxidase-methode voorgesteld (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Gelijktijdige behandeling met bacteriostatische antibiotica kan de werking van bètalactam-antibiotica verstoren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Reproductiestudies bij muizen, ratten en konijnen leverden geen bewijs van foetale schade. Er zijn echter geen adequate en goed gecontroleerde studies uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Omdat studies naar de voortplanting van dieren niet altijd een voorspellende waarde hebben voor de menselijke respons, mag dit geneesmiddel alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als dit duidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding

Cefepime wordt in zeer lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk. Voorzichtigheid is geboden wanneer cefepime wordt toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft, en de zuigeling moet nauwlettend worden gevolgd.

Vruchtbaarheid

Er is geen vermindering van de vruchtbaarheid waargenomen bij ratten, muizen of konijnen. Er zijn geen gegevens over het gebruik van cefepime en vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de invloed van het geneesmiddel op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Mogelijke bijwerkingen zoals veranderd bewustzijn, duizeligheid, verwarde toestand of hallucinaties kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen echter beïnvloeden (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn in de volgende categorieën ingedeeld, op basis van systeem/orgaanklasse, MedDRA-terminologie en MedDRA-frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentie-categorie worden de bijwerkingen in volgorde van afnemende ernst gepresenteerd.

Tabel: Bijwerkingen gemeld tijdens klinische ervaring of ervaring na het in de handel brengen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	MedDRA-term
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Soms	Orale candidiasis, vaginale infectie
	Zelden	Candidiasis
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Zeer vaak	Coombs-test positief
	Vaak	Protrombinetijd verlengd, partiële tromboplastinetijd verlengd, anemie, eosinofilie
	Soms	Trombocytopenie, leukopenie, neutropenie
	Niet bekend	Aplastische anemie ^a , hemolytische anemie ^a , agranulocytose
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Zelden	Anafylactische reactie, angio-oedeem
	Niet bekend	Anafylactische shock
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Niet bekend	Urine glucose vals-positief
<i>Psychische stoornissen</i>	Niet bekend	Verwarde toestand, hallucinatie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Soms	Hoofdpijn
	Zelden	Convulsie, paresthesie, dysgeusie, duizeligheid
	Niet bekend	Coma, stupor, encefalopathie, veranderd bewustzijn, myoclonus
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Vaak	Flebitis op infuusplaats
	Zelden	Vaatverwijding
	Niet bekend	Hemorragie ^a
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Zelden	Dyspneu
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	Vaak	Diarree
	Soms	Pseudomembraneuze colitis, colitis, misselijkheid, braken
	Zelden	Abdominale pijn, constipatie
	Niet bekend	Maag-darmsstelselaandoening
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Vaak	Alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, bloed bilirubine verhoogd
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Vaak	Huiduitslag
	Soms	Erytheem, urticaria, pruritus
	Niet bekend	Toxische epidermale necrolyse ^a , Stevens-Johnson-syndroom ^a , erythema multiforme ^a
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Soms	Bloed ureum verhoogd, bloed creatinine verhoogd
	Niet bekend	Nierfalen, toxische nefropathie ^a
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	Zelden	Genitale pruritus
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Vaak	Reactie op infuusplaats, injectieplaatspijn, injectieplaatsontsteking
	Soms	Pyrexie, ontsteking van infuusplaats
	Zelden	Koude rillingen
<i>Onderzoeken</i>	Vaak	Alkalische fosfatase verhoogd

^a Bijwerkingen waarvan algemeen wordt aanvaard dat ze toe te schrijven zijn aan andere verbindingen in de klasse.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van cefepime bij zuigelingen en kinderen is vergelijkbaar met dat van volwassenen. In klinische studies was huiduitslag de vaakst gemelde bijwerking die met cefepime in verband wordt gebracht.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In geval van ernstige overdosering helpt hemodialyse om cefepime uit het lichaam te verwijderen, met name bij patiënten met nierinsufficiëntie. Peritoneale dialyse is nutteloos. Onbedoelde overdosering deed zich voor na de toediening van hoge doses aan patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Symptomen van overdosering zijn onder meer encefalopathie (bewustzijnsstoornis met inbegrip van verwarring, hallucinaties, stupor en coma), myoclonus en insulten (zie rubriek 4.8).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: cefalosporines van de vierde generatie

ATC-code: J01DE01

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van cefepime berust op de remming van bacteriële celwandsynthese (tijdens de groeifase) via remming van penicillinebindende proteïnes (PBP's), bijvoorbeeld transpeptidasen, wat leidt tot een bacteriëndodende werking.

Relatie tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek

Tijd boven de MIC ($fT > MIC$) is de farmacokinetische-farmacodynamische (PK-PD) maat die het best correleert met de activiteit van cefepime *in vivo*. Het target moet zo worden gekozen dat het geassocieerd is met ten minste 1 log eradicatie. In de meeste analyses lijkt een PK-PD-target van ten minste 60-70% $fT > MIC$ (bacteriostase) nodig voor 'probability of target attainment' (PTA). In het geval van zeer ernstige infecties (bij immuungecompromitteerde gastheren) kan een hoger PK-PD-target van zelfs 100% nodig zijn.

Resistentiemechanisme

Cefepime heeft een lage affiniteit voor chromosomaal gecodeerde bètalactamasen en is uiterst resistent tegen hydrolyse door de meeste bètalactamasen.

Resistentie tegen cefepime kan aan de volgende mechanismen te wijten zijn:

- verminderde affiniteit van penicillinebindende proteïnes voor cefepime,
- productie van β -lactamasen die cefepime op efficiënte wijze kunnen hydrolyseren (bijvoorbeeld verschillende breedspectrum-bètalactamasen en chromosomaal gemedieerde bètalactamasen),
- ondoordringbaarheid van de buitenmembraan, waardoor de toegang van cefepime tot penicillinebindende proteïnes in Gramnegatieve organismen wordt beperkt,
- effluxpompen voor werkzame stoffen.

Er bestaat een gedeeltelijke of volledige kruisresistentie tussen cefepime en andere cefalosporines en penicillines.

Het testen van cefepime wordt uitgevoerd met behulp van standaardverduunningsreeksen. De volgende minimale inhiberende concentraties zijn bepaald voor gevoelige en resistente kiemen:
 EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)-breekpunten (2018-01-01)

Ziekteverwekker	Gevoelig	Resistent
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 8 mg/l ¹	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	noot ²	noot ²
<i>Streptococcus</i> groepen A, B, C en G	noot ³	noot ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Viridansgroep van streptococci	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
PK/PD (niet-soortgerelateerde) breekpunten	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l

- 1 De breekpunten hebben betrekking op therapie met hoge doses, zie doseringstabel.
- 2 De gevoeligheid van stafylokokken voor cefalosporines is afgeleid uit gevoeligheid voor cefoxitine behalve cefixime, ceftazidime, ceftazidime-avibactam, ceftibuten en ceftolozane-tazobactam, die geen breekpunten hebben en niet mogen worden gebruikt voor infecties met stafylokokken.
 Sommige meticilline-resistente *S. aureus* zijn gevoelig voor ceftaroline en ceftobiprole.
 Meticilline-gevoelige isolaten kunnen als gevoelig voor ceftaroline worden gemeld zonder verdere tests.
 Meticilline-gevoelige isolaten kunnen als gevoelig voor ceftobiprole worden gemeld zonder verdere tests.
- 3 De gevoeligheid van *streptococcus* groepen A, B, C en G voor cefalosporines is afgeleid uit gevoeligheid voor benzylpenicilline.

Gevoeligheid

De prevalentie van de verworven resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor geselecteerde soorten en lokale informatie over de resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Wanneer de lokale prevalentie van resistentie bekend is en het nut van het agens twijfelachtig is bij ten minste sommige soorten van infecties, moet zo nodig het advies van een specialist worden ingewonnen. Cefepime is doorgaans werkzaam tegen de volgende micro-organismen *in vitro* (status: december 2012).

Gewoonlijk gevoelige soorten
Aerobe Grampositieve micro-organismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilline-gevoelig)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inclusief penicilline-resistente stammen) °
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
Aerobe Gramnegatieve micro-organismen
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> °
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> %
<i>Proteus vulgaris</i> °
<i>Serratia liquefaciens</i> °
<i>Serratia marcescens</i>
Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan vormen tijdens het gebruik
Aerobe Grampositieve micro-organismen
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺

<i>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> %
<i>Klebsiella oxytoca</i> %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Van nature resistente soorten
<i>Aerobe Grampositieve micro-organismen</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilline-resistent)
<i>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaerobe micro-organismen</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Andere micro-organismen</i>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

- ° Op het tijdstip van publicatie waren geen actuele gegevens beschikbaar. In de voornaamste literatuur, standaardwerken en therapeutische aanbevelingen wordt gevoeligheid verondersteld.
- + In minstens één regio bedraagt het resistentiepercentage meer dan 50%.
- % De stammen die breedspectrum- β -lactamase produceren, zijn altijd resistent.
- ³ In een poliklinische setting is het resistentiepercentage <10%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van cefepime zijn lineair binnen het bereik van 250 mg tot 2 g intraveneus. Ze veranderen niet naargelang de behandelingsduur.

Absorptie

Na intraveneuze toediening van 2 g gedurende 30 minuten aan gezonde vrijwilligers waren de piekplasmaconcentraties (C_{max}) 126 - 193 microg/ml.

Distributie

Cefepime wordt goed verdeeld in de lichaamsvloeistoffen en weefsels. De weefsel distributie van cefepime is dezelfde bij doses tussen 250 mg en 2 g. Het gemiddelde distributievolume in evenwichtstoestand bedraagt 18 liter. Er is geen evidentie voor accumulatie bij gezonde personen die gedurende 9 dagen elke 8 uur tot 2 g intraveneus kregen. De binding aan plasmaproteïnen van cefepime bedraagt < 19% en is niet afhankelijk van de serumconcentratie. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 2 uur.

Biotransformatie

Cefepime wordt in geringe mate gemetaboliseerd. De primaire urinaire metaboliet is N-methylpyrrolidine-oxide, een tertiair amine, dat slechts ongeveer 7% van de dosis vertegenwoordigt.

Eliminatie

De gemiddelde totale lichaamsklaring is 120 ml/min. De gemiddelde nierklaring van cefepime is 110 ml/min. Hieruit blijkt dat cefepime bijna uitsluitend wordt geëlimineerd via renale mechanismen, voornamelijk door glomerulaire filtratie. Ongeveer 85% van de cefepime-dosis wordt onveranderd in de urine teruggevonden, wat leidt tot hoge concentraties van cefepime in de urine. Na intraveneuze toediening van 500 mg cefepime was cefepime niet langer waarneembaar na 12 uur in plasma en na 16 uur in urine.

Ouderen:

Verdeling van cefepime is getest bij oudere mannelijke en vrouwelijke patiënten (> 65 jaar). De veiligheid en werkzaamheid bij oudere patiënten zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen, hoewel bij ouderen een geringe verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd en lagere nierklaringswaarden werden waargenomen. Dosisaanpassing is vereist bij een gelijktijdig nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening "Nierinsufficiëntie" en 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik "*Ouderen*").

Pediatrie:

De farmacokinetiek na eenmalige en herhaalde doses van cefepime is geëvalueerd bij patiënten tussen 2 maanden en 16 jaar die doses van 50 mg/kg toegediend kregen via intraveneuze infusie. De herhaalde doses werden elke 8 of 12 uur toegediend gedurende een periode van minstens 48 uur. De gemiddelde plasmaconcentraties van cefepime na de initiële dosis waren vergelijkbaar met de concentraties in evenwichtstoestand. Alleen bij herhaalde toediening werd een lichte accumulatie waargenomen. De waarden van de andere farmacokinetische parameters bij zuigelingen en kinderen werden zowel bepaald na de eerste dosis als in evenwichtstoestand en waren gelijk, ongeacht het doseringsschema (elke 12 uur of elke 8 uur). Er waren geen verschillen in de farmacokinetische waarden tussen patiënten van verschillende leeftijden, noch tussen jongens en meisjes.

Na toediening van een eenmalige intraveneuze dosis bedroeg de gemiddelde totale lichaamsklaring 3,3 ml/min/kg, het distributievolume bedroeg 0,3 l/kg. De totale gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd was 1,7 uur. De proportie cefepime die onveranderd werd teruggevonden in de urine bedroeg 60,4% van de toegediende dosis en renale klaring was de voornaamste eliminatieweg met een gemiddelde waarde van 2,0 ml/min/kg.

Nierinsufficiëntie:

Studies bij personen met diverse graden van nierinsufficiëntie wijzen op een significante verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd. Er bestaat een lineair verband tussen de individuele lichaamsklaring en de creatinineklaring bij personen met nierinsufficiëntie.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bij dialysepatiënten bedraagt 13 uur (hemodialyse), en 19 uur voor continue ambulante peritoneale dialyse.

Leverinsufficiëntie:

Bij toediening van een eenmalige dosis van 1 g blijft de kinetiek van cefepime ongewijzigd bij patiënten met cystische fibrose en leverdisfunctie. Een dosisaanpassing is dus niet vereist.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hoewel er geen langdurige studies bij dieren zijn uitgevoerd om het carcinogeen potentieel van cefepime te evalueren, tonen *in vivo*- en *in vitro*-tests aan dat cefepime niet genotoxisch is.

Studies bij dieren tonen aan dat dagelijkse doses tot tienmaal de aanbevolen dosis voor mensen geen directe of indirecte schadelijke effecten hebben op de voortplanting, de embryonale of foetale ontwikkeling, de duur van de dracht of de peri-/postnatale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-arginine.

Cefepime Noridem is een steriel mengsel van cefepime-dihydrochloridemonohydraat en arginine. Arginine wordt toegevoegd in een concentratie van ongeveer 725 mg/g cefepime om de pH van de samengestelde oplossing tussen 4,0 en 6,0 te houden.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De oplossing van Cefepime Noridem mag, zoals trouwens de meeste bètalactam-antibiotica, niet worden toegevoegd aan een oplossing van metronidazol, vancomycine, gentamicine, tobramycinesulfaat of netilmicinesulfaat, aangezien er fysische of chemische onverenigbaarheid is.

Indien gelijktijdige therapie met Cefepime Noridem aangewezen is, kan elk van deze antibiotica afzonderlijk worden toegediend.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

De gereconstitueerde oplossingen moeten onmiddellijk worden gebruikt.

De chemische en fysische stabiliteit van de bereiding na verdunning is aangetoond gedurende 7 dagen voor bewaring bij 2°C – 8°C en gedurende 24 uur voor bewaring bij 23°C – 27°C.

Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en bewaarcondities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden normaal gesproken niet langer dan 24 uur tussen 2-8 ° C moeten zijn.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie/verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Wit tot lichtgeel fijn poeder in een glazen injectieflacon.

Glazen (type III) injectieflacons met rubber (type I) sluiting en verzegeld met een aluminium kapje met plastic beugeldop.

Het geneesmiddel wordt geleverd in verpakkingsgrootten van 1, 10 of 50 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de oplossing voor intraveneuze injectie

De inhoud van de injectieflacon wordt opgelost in 10 ml oplosmiddel zoals aangegeven in onderstaande tabel. De bereide oplossing wordt langzaam ingespoten over een periode van 3 tot 5 minuten – rechtstreeks in een ader of rechtstreeks in de canule van een infuussysteem terwijl de patiënt een infusie krijgt met een verenigbare intraveneuze oplossing.

Bereiding van de oplossing voor intraveneuze infusie

Voor intraveneuze infusie dient de 1g of 2 g cefepime poeder voor oplossing gereconstitueerd te worden, zoals hierboven vermeld voor rechtstreekse intraveneuze toediening. Voeg de vereiste hoeveelheid van de resulterende oplossing toe aan een houder met een van de verenigbare intraveneuze vloeistoffen. De bereide oplossing moet worden toegediend over een periode van ongeveer 30 minuten.

Tabel 1: Bereiding van de oplossing van Cefepime Noridem

Toedieningsweg/ hoeveelheid	Toe te voegen oplosmiddel (ml)	Eindvolume (ongeveer, in ml)	Concentratie van cefepime (ongeveer, in mg/ml)
Intraveneus			
Injectieflacon van 1 g	10	11,4	90

Injectieflacon van 2 g	10	12,8	160
------------------------	----	------	-----

Verenigbaarheid met intraveneuze vloeistoffen

Cefepime Noridem is verenigbaar in concentraties tussen 1 en 40 mg/ml met een van de volgende vloeistoffen voor intraveneuze infusie:

- 0,9% natriumchlorideoplossing,
- 5% glucoseoplossing,
- water voor injecties.

De reconstitutie/verduunning moet plaatsvinden onder aseptische omstandigheden. Voeg het aanbevolen volume reconstitutieoplossing toe en schud zachtjes tot de inhoud van de injectieflacon volledig is opgelost. Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Overgebleven oplossing moet worden weggegooid.

Let op: Parenterale geneesmiddelen moeten vóór het toedienen worden gecontroleerd op zichtbare deeltjes. Indien die in de oplossing aanwezig zijn, de oplossing niet gebruiken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

NORIDEM ENTREPRISES LTD
Makariou & Evagorou 1
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia
Cyprus

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

1g: RVG 121310
2g: RVG 121311

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 december 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST