stragen HEALTH PRODUCTS DEVELOPMENT

Cefepim Stragen 1 g
Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefepim Stragen 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche Cefepim Stragen 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung enthält 1,0 g Cefepim als Cefepimdihydrochlorid-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Weißes bis schwach gelbliches Pulver.

Rekonstituierte Lösung:
Schwach gelblich bis gelbe klare Lösung, frei von sichtbaren Partikeln. Der pH-Wert liegt bei 4,0 – 6,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cefepim Stragen wird angewendet zur Behandlung der nachfolgend genannten Infektionen, die durch Cefepim-empfindliche Erreger verursacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre und einem Körpergewicht von > 40 kg:
- schwere Pneumonie;
- mittelschwere bis komplizierte Harnwegsinfektionen;
- komplizierte Infektionen des Bauchraumes einschließlich Peritonitis; eine Kombination mit einem weiteren Antibiotikum unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils des Patienten und des vermuteten oder nachgewiesenen Pathogens wird empfohlen;
- Infektionen der Gallenblase und Gallenwege;
- Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit einer der oben angeführten Infektionen auftritt;
- empirische Behandlung von febrilen Episoden bei Patienten mit mittelschwerer (neutrophile Granulozyten ≤ 1000/mm^3) bzw. schwerer (neutrophile Granulozyten ≤ 500/mm^3) Neutropenie. Bei Patienten mit hohem Risiko für eine Infektion (z. B. Patienten mit kürzlich erfolgter Knochenmarktransplantation, mit niedrigem Blutdruck, mit zugrunde liegender hämatologischer Malignität oder schwerer oder lang anhaltender Neutropenie) kann eine antimikrobielle Monotherapie ungeeignet sein. Die Datenlage für die Wirksamkeit einer Cefepim-Monotherapie ist bei solchen Patienten unzureichend. Eine Kombinationstherapie mit einem Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside oder der Glykopeptide ist unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils des Patienten gegebenenfalls zu empfehlen.

Kinder im Alter von 2 Monaten bis 12 Jahren und einem Körpergewicht von ≤ 40 kg:
- schwere Pneumonie;
- komplizierte Harnwegsinfektion;
- bakterielle Meningitis;
- Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit einer der oben angeführten Infektionen auftritt;
- empirische Behandlung von febrilen Episoden bei Patienten mit mittelschwerer (neutrophile Granulozyten ≤ 1000/mm^3) bzw. schwerer (neutrophile Granulozyten ≤ 500/mm^3) Neutropenie. Bei Patienten mit hohem Risiko für eine Infektion (z. B. Patienten mit kürzlich erfolgter Knochenmarktransplantation, mit niedrigem Blutdruck, mit zugrunde liegender hämatologischer Malignität oder schwerer oder lang anhaltender Neutropenie) kann eine antimikrobielle Monotherapie ungeeignet sein. Die Datenlage für die Wirksamkeit einer Cefepim-Monotherapie ist bei solchen Patienten unzureichend. Eine Kombinationstherapie mit einem Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside oder der Glykopeptide ist unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils des Patienten gegebenenfalls zu empfehlen.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Für eine individuelle Dosierung stehen Cefepim Stragen 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung und Cefepim Stragen 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung zur Verfügung.

Cefepim wird nach Auflösung intravenös verabreicht, entweder als langsame Injektion über einen Zeitraum von 3 – 5 Minuten oder als Kurzzeitinfusion über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten.

Die Dosierung variiert in Abhängigkeit von der Empfindlichkeit der Erreger, der Schwere der Infektion, der Nierenfunktion und dem Allgemeinzustand des Patienten.

Dosierung

Siehe oben stehende Tabelle

Dauer der Behandlung:
Die übliche Behandlungsdauer beträgt 7 – 10 Tage. Im Allgemeinen sollte Cefepim Stragen nicht kürzer als 7 Tage oder länger als 14 Tage pro Behandlung angewendet werden.
Bei der empirischen Behandlung der febrilen Neutropenie beträgt die übliche Behandlungsdauer 7 Tage oder solange, bis die Neutropenie zurückgegangen ist.

Siehe unten stehende Tabelle

Die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 2 Monaten sind begrenzt. Die Dosierungsempfehlungen von 30 mg/kg Körpergewicht alle 12 oder 8 Stunden wurden aus den pharmakokinetischen Daten bei Kindern über 2 Monaten abgeleitet und werden als geeignet für Säuglinge im Alter von 1 bis weniger als 2 Monaten erachtet. Kinder dieses Alters sollten während der Verabreichung sorgfältig überwacht werden.

Für Kinder mit einem Körpergewicht von mehr als 40 kg gilt die empfohlene Dosierung für Erwachsene (siehe Tabelle). Bei Jugendlichen über 12 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg sollen die Dosierungsempfehlungen für jüngere Patienten

Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von > 40 kg:

Einzeldosis Cefepim und Dosierungsintervall	
Schwere Infektionen: – Bakteriämie – Pneumonie – komplizierte Harnwegsinfektionen – Infektionen der Gallenblase und der Gallenwege	*Sehr schwere Infektionen:* – komplizierte Infektionen des Bauchraumes Einschließlich Peritonitis – empirische Behandlung febriler Episoden bei Neutropenie
2,0 g alle 12 Stunden	2,0 g alle 8 Stunden

Kinder von 1 Monat bis zu 40 kg Körpergewicht (ca. 12 Jahre):

Einzeldosis Cefepim (mg/kg Körpergewicht)/Dosierungsintervall/Dauer der Behandlung		
	schwere Infektionen: – Pneumonie – komplizierte Harnwegsinfektionen	*sehr schwere Infektionen:* – Bakterämie – bakterielle Meningitis – empirische Behandlung febriler Episoden bei Neutropenie
Kinder von 2 Monaten bis zu 40 kg Körpergewicht	50 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden *schwere Infektionen:* 50 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden Dauer: 10 Tage	50 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden Dauer: 7 – 10 Tage
Säuglinge ab 1 bis 2 Monaten	30 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden *schwere Infektionen:* 30 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden Dauer: 10 Tage	30 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden Dauer: 7 – 10 Tage

mit einem Körpergewicht von ≤ 40 kg angewendet werden. Die Dosierung bei Kindern darf die Maximaldosis für Erwachsene (2,0 g alle 8 Stunden) nicht übersteigen.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Erwachsene und Kinder mit einem Körpergewicht von mehr als 40 kg (ca. 12 Jahre):
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss eine Dosisanpassung erfolgen, um die langsamere Ausscheidung durch die Niere auszugleichen. Für Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion eine Startdosis von 2,0 g Cefepim empfohlen.

In der oben stehenden Tabelle ist die daran anschließende Dosierung (Erhaltungsdosierung) angegeben.

Dialyse-Patienten:
Bei Hämodialyse sind ca. 68 % der im Körper befindlichen Cefepim-Gesamtmenge nach Dialyse über 3 Stunden ausgeschieden. Einige pharmakokinetische Modelle weisen darauf hin, dass bei Hämodialyse-Patienten eine Dosisreduktion notwendig ist. Die folgenden Dosierungen werden empfohlen:
– 1,0 g Cefepim am ersten Behandlungstag, an den folgenden Tagen jeweils 0,5 g Cefepim/Tag bei allen Infektionen außer febriler Neutropenie. In diesem Fall beträgt die Dosierung 1,0 g/Tag.

Cefepim sollte möglichst jeden Tag zur gleichen Zeit gegeben werden und muss an den Dialysetagen nach Beendigung der Dialyse verabreicht werden.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, die eine kontinuierliche Peritonealdialyse erhalten, wird folgende Dosierung empfohlen:
– 1,0 g Cefepim alle 48 Stunden bei schweren Infektionen (***Bakteriämie, Pneumonie, komplizierte Infektionen der Harnwege, Infektionen der Gallenblase und Gallenwege***);
– 2,0 g Cefepim alle 48 Stunden bei sehr schweren Infektionen (***komplizierte Infektionen des Bauchraumes einschließlich Peritonitis, empirische Behandlung von febriler Neutropenie***).

Kinder ab 1 Monat bis zu 40 kg Körpergewicht (ca. 12 Jahre):
Eine Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht bei Kindern von 2 Monaten bis 12 Jahren oder eine Dosis von 30 mg/kg Körpergewicht bei Kindern von 1 – 2 Monaten, entsprechen einer Dosis von 2,0 g bei Erwachsenen. Deshalb wird bei Kindern die gleiche Verlängerung des Dosierungsintervalls und/oder Reduzierung der Dosis empfohlen wie bei Erwachsenen, entsprechend den unten stehenden Tabellen.

Leberfunktionsstörungen:
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten:
Da bei älteren Patienten ein erhöhtes Risiko einer verminderten Nierenfunktion besteht, sollte die Wahl der Dosierung mit Sorgfalt erfolgen und die Nierenfunktion des Patienten überwacht werden. Eine Anpassung der Dosierung wird empfohlen, wenn die Nierenfunktion vermindert ist (siehe Abschnitt 4.4).

	Empfohlene Erhaltungsdosis: Einzeldosis Cefepim und Dosierungsintervall	
Kreatinin-Clearance (ml/min)	*Schwere Infektionen:* – Bakterämie – Pneumonie – komplizierte Harnwegsinfektionen – Infektionen der Gallenblase und Gallenwege	*Sehr schwere Infektionen:* – komplizierte Infektionen des Bauchraumes einschließlich Peritonitis – empirische Behandlung febriler Episoden bei Neutropenie
> 50	2,0 g alle 12 Stunden	2,0 g alle 8 Stunden
	(keine Dosisanpassung erforderlich)	(keine Dosisanpassung erforderlich)
30 – 50	2,0 g alle 24 Stunden	2,0 g alle 12 Stunden
11 – 29	1,0 g alle 24 Stunden	2,0 g alle 24 Stunden
≤ 10	0,5 g alle 24 Stunden	1,0 g alle 24 Stunden

Art der Anwendung
Nach angemessener Rekonstitution kann Cefepim als direkte langsame intravenöse Injektion (3 – 5 Minuten) über eine Spritze oder einen Infusionsschlauch verabreicht werden, oder als intravenöse Kurzzeitinfusion über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Cefepim Stragen ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Cefepim, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, andere Cephalosporin-Antibiotika, oder andere Betalaktam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Monobactame und Carbapeneme).
Wegen seines Gehalts an Arginin ist das Arzneimittel außerdem kontraindiziert bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Arginin und mit einer Azidose. Bei Hyperkaliämie ist deshalb Vorsicht geboten.

Kinder ab 2 Monaten bis zu 40 kg Körpergewicht (ca. 12 Jahre):

Einzeldosis Cefepim (mg/kg Körpergewicht) und Dosierungsintervall		
Kreatinin-Clearance (ml/min)	*Schwere Infektionen:* – Pneumonie – komplizierte Harnwegsinfektionen	*Sehr schwere Infektionen:* – Bakteriämie – bakterielle Meningitis – empirische Behandlung febriler Episoden bei Neutropenie
> 50	50 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden (keine Anpassung der Dosierung erforderlich)	50 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden (keine Anpassung der Dosierung erforderlich)
30 – 50	50 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden	50 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden
11 – 29	25 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden	50 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden
≤ 10	12,5 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden	25 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden

Säuglinge im Alter von 1 – 2 Monaten:

Einzeldosis Cefepim (mg/kg Körpergewicht) und Dosierungsintervall		
Kreatinin-Clearance (ml/min)	*Schwere Infektionen:* – Pneumonie – komplizierte Harnwegsinfektionen	*Sehr schwere Infektionen:* – Bakteriämie – bakterielle Meningitis – empirische Behandlung febriler Episoden bei Neutropenie
> 50	30 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden (keine Anpassung der Dosierung erforderlich)	30 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden (keine Anpassung der Dosierung erforderlich)
30 – 50	30 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden	30 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden
11 – 29	15 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden	30 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden
≤ 10	7,5 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden	15 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Überempfindlichkeitsreaktionen
Wie bei allen Betalaktam-Antibiotika wurde von schweren und gelegentlich tödlichen Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet.
Vor Beginn einer Behandlung ist der Patient sorgfältig nach Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Cefepim, andere Betalaktam-Antibiotika oder andere Arzneimittel in der Krankheitsgeschichte zu befragen.
Cefepim sollte bei Patienten mit einer Krankheitsgeschichte mit Asthma oder allergischer Diathesie mit Vorsicht verabreicht werden. Der Patient muss während der ersten Anwendung sorgfältig überwacht werden.
Im Falle von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Cefepim sofort abgebrochen werden. Bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen kann Epinephrin verabreicht werden oder andere geeignete therapeutische Maßnahmen müssen eingeleitet werden.

Antibakterielles Wirkspektrum von Cefepim
Aufgrund des relativ begrenzten antibakteriellen Wirkspektrums von Cefepim ist es für die Behandlung von einigen Arten von Infektionen nicht geeignet, es sei denn der Erreger ist bereits dokumentiert und dafür bekannt, dass er empfindlich gegen Cefepim ist oder eine hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass der/die vermutetete(n) Erreger geeignet für eine Therapie mit Cefepim ist/sind (siehe Abschnitt 5.1).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min) oder anderen Bedingungen, welche die Nierenfunktion beeinträchtigen, muss die Dosierung von Cefepim angepasst werden, um die langsamere Ausscheidung durch die Niere auszugleichen. Da bei normaler Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Bedingungen, welche die Nierenfunktion beeinträchtigen, hohe und länger anhaltende antibiotische Serumkonzentrationen auftreten können, sollte die Erhaltungsdosis bei solchen Patienten reduziert werden. Die weitere Dosierung sollte in Abhängigkeit vom Grad der Nierenfunktionseinschränkung, der Schwere der Infektion und der Empfindlichkeit der ursächlichen Erreger festgelegt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Während der Überwachung nach Markteinführung ist über folgende schwere Nebenwirkungen berichtet worden: reversible Enzephalopathie (Bewusstseinsstörungen einschließlich Verwirrtheit, Halluzinationen, Stupor und Koma), Myoklonus, Krampfanfälle (einschließlich nicht konvulsivem Status epilepticus) und/oder Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Fälle traten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf, die Dosen von Cefepim erhielten, die oberhalb der Empfehlungen lagen.
Im Allgemeinen gingen die neurotoxischen Symptome nach dem Absetzen von Cefepim und/oder nach Hämodialyse zurück, jedoch gab es einige Fälle mit tödlichem Ausgang.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Clostridium difficile assoziierte Diarrhoe
Im Zusammenhang mit dem Einsatz von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Cefepim, ist von *Clostridium difficile* assoziierter Diarrhoe (CDAD) berichtet worden, welche hinsichtlich des Schweregrads von leichter Diarrhoe bis zur tödlich verlaufenden Colitis reichen kann. CDAD ist bei allen Patienten in Betracht zu ziehen, die sich mit Diarrhoe nach der Anwendung von Antibiotika vorstellen. Eine sorgfältige Anamnese ist notwendig, da vom Auftreten von CDAD über zwei Monate nach der Anwendung von Antibiotika berichtet wurde. Wenn eine CDAD vermutet oder bestätigt wird, ist eine Beendigung der Therapie mit Antibiotika, die nicht gegen *C. difficile* gerichtet ist, zu erwägen.

Bei der Kombination von Cefepim mit Arzneimitteln, die nierenschädigend wirken können, wie Aminoglykosiden und stark wirksamen Diuretika, muss die Nierenfunktion sorgfältig überwacht werden.

Wie bei anderen Antibiotika kann die Anwendung von Cefepim zu übermäßigem Wachstum von nicht empfindlichen Organismen führen. Sollte es während der Therapie zu einer Superinfektion kommen, sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

Ältere Patienten
Von mehr als 6400 in klinischen Studien mit Cefepim behandelten erwachsenen Patienten waren 35 % älter als 65 Jahre oder älter und 16 % älter als 75 Jahre oder älter. In klinischen Studien war die Wirksamkeit und Sicherheit von Cefepim bei geriatrischen Patienten, die die übliche empfohlene Erwachsenendosierung erhielten, mit derjenigen von jüngeren erwachsenen Patienten vergleichbar, außer die Patienten hatten eine eingeschränkte Nierenfunktion. Im Vergleich zu jüngeren Patienten wurden eine mäßig verlängerte Eliminationshalbwertszeit und niedrigere renale Clearance-Werte beobachtet.
Eine Dosisanpassung wird empfohlen, wenn die Nierenfunktion beeinträchtigt ist (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
Cefepim wird hauptsächlich über die Niere ausgeschieden und das Risiko für toxische Reaktionen auf dieses Arzneimittel kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöht sein. Da bei älteren Patienten die Wahrscheinlichkeit einer verminderten Nierenfunktion erhöht ist, sollte die Wahl der Dosierung mit Sorgfalt erfolgen und die Nierenfunktion überwacht werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2). Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, welche die übliche Dosierung von Cefepim erhielten, sind schwere Nebenwirkungen einschließlich reversibler Enzephalopathie (Bewusstseinsstörungen mit Verwirrtheit, Halluzinationen, Stupor und Koma), Myoklonus, Krampfanfälle (einschließlich nicht konvulsivem Status epilepticus) und/oder Nierenversagen aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8).

Einflüsse auf serologische Untersuchungen
Bei Patienten, bei denen Cefepim zweimal täglich verabreicht wurde, wurde ein positiver Coombs-Test festgestellt, obwohl keine Hämolyse vorlag.
Cephalosporin-Antibiotika können bei der Bestimmung der Glukosekonzentration im Urin mit Kupferreduktionsmethoden (Benedict- oder Fehlingsche Lösung, Clinitest-Tabletten) zu einem falsch positiven Ergebnis führen, jedoch nicht bei enzymatischen Methoden (Glukoseoxidase) für die Glukosurie. Deshalb werden Glukosenachweis-Tests empfohlen, die auf enzymatischer Reaktion der Glukose-Oxidase basieren.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Behandlung mit bakteriostatischen Antibiotika kann den Wirkmechanismus von Beta-Lactam Antibiotika beeinflussen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Cefepim bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Cefepim ist plazentagängig. Aufgrund der fehlenden klinischen Erfahrung sollte Cefepim Stragen, vor allem in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft, nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung verwendet werden.

Stillzeit
Da Cefepim in die Muttermilch übergeht, sollte Cefepim in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden, wobei die möglichen Nachteile für den Säugling (Einfluss auf Darmflora mit möglicher Pilzbesiedelung und Sensibilisierung gegen Cephalosporin- Antibiotika) berücksichtigt werden müssen.

Fertilität
Eine Auswirkung auf die Fertilität wurde bei Ratten nicht beobachtet.
Es gibt keine Daten zur Wirkung von Cefepim auf die Fertilität beim Menschen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch können mögliche Nebenwirkungen wie Bewusstseinsstörungen, Schwindel, Verwirrtheit und Halluzinationen auftreten, die die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinflussen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 4.9).

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA-Terminologie und Häufigkeit gelistet. Folgende Häufigkeitskategorien werden verwendet:
sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (≤ 1/10.000) und unbekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung werden Nebenwirkungen in abnehmender Schwere aufgelistet.

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und nach Markteinführung gemeldet wurden

Siehe nebenstehende Tabelle

Kinder
Das Sicherheitsprofil von Cefepim für Säuglinge und Kinder ist ähnlich dem von Erwachsenen. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung von Cefepim in klinischen Studien war Hautausschlag.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Fällen schwerer Überdosierung, speziell bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, kann Cefepim mit Hilfe der Hämodialyse aus dem Körper entfernt werden. Peritonealdialyse ist dafür nicht geeignet. Wenn Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion höhere Dosen von Cefepim verabreicht wurden, war eine unbeabsichtigte Überdosierung die Folge (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Symptome einer Überdosierung umfassen Enzephalopatie (Bewusstseinstörungen einschließlich Verwirrtheit, Halluzinationen, Stupor und Koma), Myoklonus und Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.8).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Cephalosporine der vierten Generation ATC-Code: J01DE01

Wirkmechanismus
Der Wirkmechanismus von Cefepim beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Hemmung der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Länge der Zeit ab, während der die Konzentration über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen
Eine Resistenz gegenüber Cefepim kann auf folgenden Mechanismen beruhen:
– Inaktivierung durch Betalactamasen. Cefepim kann durch bestimmte Betalactamasen hydrolysiert werden, insbesondere durch Betalactamasen mit erweitertem

Systemorganklasse	Häufigkeit	MedDRA-Terminus
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	orale Candidiasis, Vaginitis
	Selten	Candidiasis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	positiver Coombs-Test
	Häufig	Verlängerung der Prothrombin-Zeit und der partiellen Thromboplastin- Zeit, Anämie, Eosinophilie
	Gelegentlich	Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie
	Nicht bekannt	aplastische Anämie[a], hämolytische Anämie[a], Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	anaphylaktische Reaktionen, Angioödem
	Nicht bekannt	anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	falsch positiver Urin-Glukose-Test
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Verwirrtheit, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerzen
	Selten	Konvulsionen, Parästhesien, Geschmacksveränderungen, Schwindel
	Nicht bekannt	Koma, Stupor, Enzephalopathie, Bewusstseinsstörung, Myoklonus
Gefäßerkrankungen	Häufig	Phlebitis an der Infusionsstelle
	Selten	Vasodilatation
	Nicht bekannt	Hämorrhagien[a]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Selten	Tinnitus
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhoe
	Gelegentlich	pseudomembranöse Colitis, Colitis, Übelkeit, Erbrechen
	Selten	Bauchschmerzen, Verstopfung
	Nicht bekannt	Magen-Darm-Störungen
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, Bilirubin im Blut erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag
	Gelegentlich	Erythem, Urtikaria, Pruritus
	Selten	Ödeme
	Nicht bekannt	toxische epidermale Nekrolyse[a], Stevens-Johnson-Syndrom[a], Erythema multiforme[a]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Selten	Gelenkschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Erhöhung des Harnstoff-Stickstoffs im Blut, Erhöhung des Serum- Kreatinins
	Nicht bekannt	Nierenversagen, toxische Nephropathie[a]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten	Juckreiz im Genitalbereich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle
	Gelegentlich	Fieber, Entzündungen an der Infusionsstelle
	Selten	Schüttelfrost
Untersuchungen	Häufig	Erhöhte alkalische Phosphatase

[a] Nebenwirkungen, die generell dieser Wirkstoffklasse zugeordnet werden können.

Spektrum (sog. extended spectrum betalactamases, ESBLs), die z. B. bei Stämmen von ***Escherichia coli*** oder ***Klebsiella pneumoniae*** vorkommen.
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Cefepim: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Cefepim verantwortlich.
- Unzureichende Penetration von Cefepim durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Cefepim aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Es besteht eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Cefepim mit anderen Cephalosporinen und Penicillinen.

Grenzwerte
Die Testung von Cefepim erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen wurden für sensible und resistente Keime festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte:

Erreger	empfindlich	resistent
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
Pseudomonas aeruginosa[1)]	≤ 8 mg/l[1)]	> 8 mg/l[1)]
Staphylococcus spp.[2)]	–[2)]	–[2)]
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G)[3)]	–[3)]	–[3)]
Streptococcus pneumoniae	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Haemophilus influenzae	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Nicht speziesspezifisch*[4)]	≤ 4 mg/l[4)]	> 8 mg/l[4)]

[1)] Die Grenzwerte beziehen sich auf die Hochdosis-Therapie (3-mal täglich 2 g).
[2)] Für *Staphylococcus* spp. wurde das Testergebnis von Oxacillin übernommen. Methicillin (Oxacillin)-resistente Staphylokokken werden als resistent gegen Cephalosporine bewertet.
[3)] Für *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C und G) wurde das Testergebnis von Penicillin G übernommen.
[4)] Die Grenzwerte gelten für eine Tagesdosis von 2 × 2 g und eine Höchstdosis von 3 × 2 g
* Grenzwerte basieren vorwiegend auf der Serumpharmakokinetik.

Prävalenz der erworbenen Resistenz:
Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Cefepim in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Cefepim anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2015):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus (Methicillin-empfindlich)
Streptococcus pneumoniae (inkl. Penicillin-resistente Stämme)
Streptococcus pyogenes°
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Acinetobacter pittii
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis°
Morganella morganii
Proteus mirabilis%
Proteus vulgaris°
Serratia liquefaciens°
Serratia marcescens
Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem sein könnte
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus[3]
Staphylococcus epidermidis+
Staphylococcus haemolyticus+
Staphylococcus hominis+
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Acinetobacter baumannii
Enterobacter cloacae
Escherichia coli%
Klebsiella oxytoca%
Klebsiella pneumoniae%
Pseudomonas aeruginosa
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Stenotrophomonas maltophilia+
Legionella spp.
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides fragilis
Clostridium difficile
Andere Mikroorganismen
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.

° Bei Veröffentlichung dieser Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.
% Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-produzierende Stämme sind immer resistent.
[3] Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die oben stehende Tabelle auf Seite 6 zeigt die durchschnittlichen Konzentrationen von Cefepim im Blutplasma von männlichen Erwachsenen, die eine Einzeldosis von 500 mg, 1,0 g und 2,0 g Cefepim als intravenöse Infusion über 30 Minuten oder als eine intramuskuläre Injektion erhielten.

Resorption:
Nach intramuskulärer Verabreichung wird Cefepim rasch und vollständig resorbiert.

Verteilung:
Cefepim verteilt sich gut in Körperflüssigkeiten und -geweben. Im Bereich von 250 mg bis 2 g hängt die relative Gewebeverteilung von Cefepim nicht von der verabreichten Dosis ab. Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt 18 l. Bei gesunden Probanden, die über einen Zeitraum von 9 Tagen in Abständen von 8 Stunden Dosen von bis zu 2 g i. v. erhielten, fand sich kein Hinweis auf eine Akkumulation. Die Serumproteinbindung von Cefepim beträgt < 19 % und hängt nicht von den Serumkonzentrationen ab. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit liegt bei etwa 2 Stunden.

Biotransformation:
Cefepim wird zu N-Methylpyrrolidin metabolisiert, welches schnell in N-Methylpyrrolidin-N-oxid umgewandelt wird. 85 % der verabreichten Dosis werden unverändert im Urin wiedergefunden. Im Urin werden hohe Konzentrationen von unverändertem Cefepim gefunden. Weniger als 1 % der verabreichten Dosis werden im Urin als N-Methylpyrrolidin, 6,8 % als N-Oxid und 2,5 % als Epimer von Cefepim wiedergefunden.

Elimination:
Die durchschnittliche Eliminations-Halbwertszeit von Cefepim beträgt 2 Stunden und ändert sich nicht über einen Dosisbereich von 250 mg bis 2,0 g. Es gibt keine Anzeichen einer Akkumulation bei Probanden, die eine Dosis von 2,0 g i. v. alle 8 Stunden über einen Zeitraum von 9 Tagen erhielten. Die durchschnittliche Gesamtausscheidungsrate beträgt 120 ml/min, die mittlere renale Clearance von Cefepim beträgt 110 ml/min. Cefepim wird fast ausschließlich über renale Wege ausgeschieden, in erster Linie durch glomeruläre Filtration.

Cefepim-Dosierung	Mittlere Cefepim-Konzentration im Plasma (µg/ml) bei gesunden Erwachsenen					
	0,5 h	1,0 h	2,0 h	4,0 h	8,0 h	12,0 h
500 mg intravenös	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
1,0 g intravenös	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2,0 g intravenös	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 mg intramuskulär	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7
1,0 g intramuskulär	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2,0 g intramuskulär	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Nierenfunktionsstörungen:
Bei Patienten mit unterschiedlich ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen kommt es zu einer signifikanten Verlängerung der Eliminations-Halbwertszeit. Eine lineare Beziehung besteht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zwischen der individuellen Gesamtausscheidungsrate und der Kreatinin-Clearance (siehe Abschnitt 4.2). Die durchschnittliche Eliminations- Halbwertszeit beträgt bei Dialyse-Patienten 13 Stunden und 19 Stunden bei kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse.

Leberfunktionsstörungen:
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist die Pharmakokinetik nach einer Einzeldosis von 1,0 g nicht verändert. Eine Dosisanpassung ist daher nicht erforderlich.

Ältere Patienten:
Ältere freiwillige Testpersonen ≥ 65 Jahre, die eine Einzeldosis von 1,0 g i. v. erhielten, wiesen eine höhere Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve und niedrigere renale Clearance-Werte auf als jüngere Personen. Bei älteren Patienten wird eine Dosisanpassung empfohlen, wenn die Nierenfunktion eingeschränkt ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Kinder und Jugendliche:
Die Pharmakokinetik nach Einzel- und Mehrfachgabe von Cefepim wurde bei Patienten im Alter von 2,1 Monaten bis 16 Jahren untersucht, wobei Dosen von 50 mg/kg Körpergewicht als eine intravenöse Infusion verabreicht wurden. Bei Mehrfachgabe wurde diese Dosis alle 8 oder 12 Stunden über mindestens 48 Stunden verabreicht.
Nach i. v. Einzeldosis betrug die Gesamtausscheidungsrate 3,3 ml/min/kg und das durchschnittliche Verteilungsvolumen betrug 0,3 l/kg. Der Mittelwert lag bei 1,7 Stunden. 60,4 % der verabreichten Dosis wurde unverändert im Urin wiedergefunden, die renale Clearance mit etwa 2,0 ml/min/kg stellt den primären Eliminationsweg dar.
Die mittlere Plasmakonzentration von Cefepim war nach der ersten Dosis ähnlich der im Steady State mit einer nur geringfügigen Akkumulation nach Mehrfachgabe. Die anderen pharmakokinetischen Parameter bei Säuglingen und Kindern unterschieden sich nach der ersten Dosis und im Steady State nicht, unabhängig vom Dosierungsintervall (alle 12 oder 8 Stunden). Des Weiteren konnten keine Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen den verschiedenen Altersstufen oder zwischen männlichen und weiblichen Patienten festgestellt werden.
Nach i. m. Injektion im Steady-State betrug die durchschnittliche Plasmakonzentration von Cefepim 68 µg/ml nach 0,75 Stunden. Die durchschnittliche minimale Konzentration nach einer i. m. Injektion war 6,0 µg/ml über 8 Stunden im Steady-State. Die Bioverfügbarkeit nach einer i. m. Injektion betrug 82 %.

Die unten stehende Tabelle enthält die Cefepim-Konzentrationen im Liquor relativ zu den Plasmakonzentrationen.

Die Patienten waren in einem Alter von 3,1 Monaten bis 12,0 Jahren, das Durchschnittsalter (Standardabweichung SD) betrug 2,6 (3,0) Jahre. Patienten mit Verdacht auf Infektion des ZNS wurden mit Dosen von 50 mg Cefepim/kg Körpergewicht als i. v. Infusion über 5 – 20 Minuten mit einem Dosierungsintervall von 8 Stunden behandelt. Die einzelnen Plasma- und CSF-Proben wurden von ausgewählten Patienten an Tag 2 oder 3 der Cefepim-Behandlung zu den angegebenen Zeiten nach Beendigung der Infusion entnommen.

Durchschnittliche Konzentration in Plasma (PL) und Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) sowie CSF/PL Ratios von Cefepim bei Säuglingen und Kindern:

Zeit (h)	N	Plasmakonzentration (µg/ml)	CSF-Konzentration (µg/ml)	Ratio CSF/PL
0,5	7	67,1 (51,2)	5,7 (7,3)	0,12 (0,14)
1	4	44,1 (7,8)	4,3 (1,5)	0,10 (0,04)
2	5	23,9 (12,9)	3,6 (2,0)	0,17 (0,09)
4	5	11,7 (15,7)	4,2 (1,1)	0,87 (0,56)
8	5	4,9 (5,9)	3,3 (2,8)	1,02 (0,64)

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Langzeitstudien zur Beurteilung des kanzerogenen Potenzials wurden nicht durchgeführt. *In-vivo*- und *In-vitro*-Untersuchungen zeigten, dass Cefepim nicht genotoxisch ist. Einen Einfluss auf die Fertilität konnte in Studien an Ratten nicht nachgewiesen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Arginin

6.2 Inkompatibilitäten

Cefepim Stragen darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungen gemischt werden.

Es besteht eine physikalisch-chemische Inkompatibilität mit Metronidazol, Vancomycin, Gentamycin, Tobramycin, Netilmicin und Aminophyllin. Falls eine gleichzeitige intravenöse Gabe angezeigt ist, dürfen diese Wirkstoffe nicht gemischt mit Cefepim oder über denselben intravenösen Zugang verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Gebrauchsfertige Lösung:
Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 4 Stunden bei 25 °C und für 24 Stunden bei 2 – 8 °C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens / der Rekonstitution / des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.
Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich; sie sollte nicht länger als die für die chemische und physikalische Stabilität ermittelten o. g. Zeiten aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige, farblose Durchstechflaschen aus Glas Typ I, verschlossen mit Bromobutyl- Gummistopfen Typ I und Aluminiumverschluss und Flip-Off-Deckel.

Eine Packung enthält 1 oder 10 Durchstechflaschen Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung, entsprechend 1,0 g Cefepim pro Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung und Verabreichung der gebrauchsfertigen Lösung zur intravenösen (i. v.) Anwendung:
Die Zubereitung dieser Lösungen muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Cefepim Stragen 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung wird in

einem der kompatiblen Lösungsmittel aufgelöst, wie in der nachstehenden Tabelle angegeben.

Menge an Cefepim pro Durchstechflasche	Volumen des zugegebenen Lösungsmittels (ml)*	Endgültiges Endvolumen ca. (ml)	Cefepim-Konzentration ca. (mg/ml)
1,0 g	10,0	11,4	90

* Kompatible Lösungsmittel:
– Wasser für Injektionszwecke
– Natriumchlorid-Lösung 0,9 %
– Glukose Lösung 5 % oder 10 %

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 4 Stunden bei 25 °C und für 24 Stunden bei 2 – 8 °C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens / der Rekonstitution / des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.
Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich; sie sollte nicht länger als die für die chemische und physikalische Stabilität ermittelten o. g. Zeiten aufbewahrt werden.

Die gleichzeitige intravenöse Gabe von Cefepim Stragen mit anderen Antibiotika ist möglich, aber sie sollten nicht mit Cefepim gemischt oder über denselben intravenösen Zugang verabreicht werden. Siehe Abschnitt 6.2.

Die Durchstechflasche muss vor der Anwendung visuell geprüft werden. Es dürfen nur klare Lösungen frei von Partikeln verwendet werden. Die Farbe der gebrauchsfertigen Lösung ist blassgelb bis gelb.

Wie andere Cephalosporine können Cefepim-Lösungen je nach Lagerbedingungen eine gelbe bis gelbbraune Farbe annehmen. Dies hat jedoch keinen negativen Einfluss auf die Wirksamkeit des Arzneimittels.

Nur zur einmaligen Anwendung. Reste einer gebrauchsfertigen Lösung sind zu verwerfen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Stragen Pharma GmbH
Itterpark 6
40724 Hilden
Deutschland
Telefon: 02103- 88097-00
Telefax: 02103- 88097-10
E-Mail: info@stragen-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

94391.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.12.2016

10. STAND DER INFORMATION

01.09.2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt