

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EXBLIFEP 2 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Cefepim-dihydrochlorid-Monohydrat entsprechend 2 g Cefepim und 0,5 g Enmetazobactam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver für ein Konzentrat).

Weißes bis gelbliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

EXBLIFEP wird zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated urinary tract infections, cUTI), einschließlich Pyelonephritis
- Nosokomiale Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator associated pneumonia, VAP)

Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird.

Die offiziellen Leitlinien zum sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Für komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis, beträgt die empfohlene Dosis bei Patienten mit normaler Nierenfunktion 2 g/0,5 g Cefepim/Enmetazobactam alle 8 Stunden als intravenöse Infusion über eine Dauer von 2 Stunden.

Bei Patienten mit erhöhter renaler Clearance (eGFR > 150 ml/min) wird eine Verlängerung der Infusionsdauer auf 4 Stunden empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Für nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP), beträgt die empfohlene Dosis für Patienten mit normaler Nierenfunktion 2 g/0,5 g Cefepim/Enmetazobactam alle 8 Stunden als intravenöse Infusion über eine Dauer von 4 Stunden.

Die übliche Behandlungsdauer beträgt 7 bis 10 Tage. Im Allgemeinen sollte die Behand-

lung mindestens 7 Tage und maximal 14 Tage dauern. Bei Patienten mit Bakteriämie kann eine Behandlung bis zu 14 Tagen notwendig sein.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung nur aufgrund des Alters erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Eine Dosisanpassung wird empfohlen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die eine absolute geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) unter 60 ml/min haben (siehe Abschnitt 5.2). Die empfohlene Dosis bei Patienten mit unterschiedlichen Graden der Nierenfunktion ist in Tabelle 1 dargestellt.

Patienten, die mit kontinuierlichen Nierenersatzverfahren (CRRT) behandelt werden, benötigen eine höhere Dosis als Hämodialysepatienten. Für Patienten, die mit kontinuierlichen Nierenersatzverfahren behandelt werden, sollte die Dosis entsprechend der CRRT-Clearance (CLCRRT in ml/min) angepasst werden.

Bei Patienten mit veränderlicher Nierenfunktion sollten Serumkreatinin-Konzentration und eGFR mindestens täglich kontrolliert und die EXBLIFEP-Dosis entsprechend angepasst werden.

Bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP), sollte die Infusionsdauer unabhängig vom Grad der Nierenfunktionsstörung 4 Stunden betragen.

Siehe Tabelle 1

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

EXBLIFEP wird als intravenöse Infusion angewendet.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen ein anderes Cephalosporin-Antibiotikum.
- Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Betalactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Carbapeneme oder Monobactame).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei mit Cefepim und Cefepim-Enmetazobactam behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere Betalactam-Antibiotika in der Anamnese können auch überempfindlich gegen Cefepim-Enmetazobactam sein. Vor Beginn der Behandlung ist die Vorgeschichte des Patienten im Hinblick auf vorangegangene Überempfindlichkeitsreaktionen auf Betalactam-Antibiotika sorgfältig abzuklären (siehe Abschnitt 4.3).

Cefepim-Enmetazobactam ist bei Patienten mit Asthma oder allergische Diathese in der Anamnese mit Vorsicht anzuwenden.

Der Patient muss während der ersten Gabe sorgfältig überwacht werden. Bei Auftreten einer allergischen Reaktion ist die Behandlung sofort abzubrechen und geeignete Notfallmaßnahmen sind einzuleiten.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und absoluter eGFR unter 60 ml/min sollten Dosisanpassungen vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Reversible Enzephalopathien (Bewusstseinsstörung, einschließlich Verwirrtheit, Halluzinationen, Stupor und Koma), Myoklonien,

Tabelle 1: Empfohlene Dosis von EXBLIFEP bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Absolute eGFR (ml/min)	Empfohlenes Dosierungsschema für EXBLIFEP (Cefepim und Enmetazobactam)	Dosierungsintervall
Leicht (60 bis < 90)	Cefepim 2 g und Enmetazobactam 0,5 g	Alle 8 Stunden
Mittelgradig (30 bis < 60)	Cefepim 1 g und Enmetazobactam 0,25 g	Alle 8 Stunden
Schwer (15 bis < 30)	Cefepim 1 g und Enmetazobactam 0,25 g	Alle 12 Stunden
Terminale Niereninsuffizienz (< 15)	Cefepim 1 g und Enmetazobactam 0,25 g	Alle 24 Stunden
Hämodialyse-Patienten	Cefepim 1 g und Enmetazobactam 0,25 g als Sättigungsdosis am ersten Tag der Therapie, danach Cefepim 0,5 g und Enmetazobactam 0,125 g (an Dialysetagen alle 24 Stunden nach einer Hämodialysesitzung).	Alle 24 Stunden
Patienten mit kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD)	Cefepim 2 g und Enmetazobactam 0,5 g	Alle 48 Stunden

Krampfanfälle (einschließlich nicht-krampfartiger Status epilepticus) und/oder Nierenversagen wurden unter Cefepim/Enmetazobactam berichtet, wenn die Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht angepasst wurde. In einigen Fällen wurde Neurotoxizität bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion trotz Dosisanpassungen beschrieben.

Die Nierenfunktion ist sorgfältig zu überwachen, wenn Arzneimittel mit nephrotoxischem Potential, wie z.B. Aminoglykoside oder potente Diuretika, gleichzeitig mit Cefepim-Enmetazobactam angewendet werden.

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD)

Bei Behandlung mit Cefepim-Enmetazobactam wurde über CDAD berichtet, sie reichte von leichter Diarrhö bis zu Kolitis mit tödlichem Ausgang. Eine CDAD muss daher bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen während oder nach der Anwendung von Cefepim-Enmetazobactam Durchfälle auftreten. Ein Abbruch der Cefepim-Enmetazobactam-Therapie und die Einleitung unterstützender Maßnahmen zusammen mit einer spezifischen Behandlung gegen *C. difficile* sollten erwogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik unterdrücken, dürfen nicht angewendet werden.

Nicht empfindliche Erreger

Die Anwendung von Cefepim-Enmetazobactam kann zu einer Verschiebung der physiologischen Flora zugunsten von nicht empfindlichen Erregern führen, die eine Unterbrechung der Behandlung oder andere geeignete Maßnahmen erfordern kann.

Ältere Patienten

Eine altersabhängige Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Da die Wahrscheinlichkeit einer verminderten Nierenfunktion bei älteren Patienten erhöht ist, ist bei der Wahl der Dosis Vorsicht geboten und die Nierenfunktion ist zu überwachen.

Einschränkungen der klinischen Daten

Nosokomiale Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie

Die Anwendung von Cefepim-Enmetazobactam zur Behandlung von Patienten mit nosokomialer Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie, basiert auf Erfahrungen mit Cefepim als Monotherapie und auf pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Analysen für Cefepim-Enmetazobactam.

Einschränkungen des Spektrums der antibakteriellen Wirkung

Cefepim hat kaum oder keine Wirkung gegen die meisten grampositiven Erreger und Anaerobier (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Wenn vermutet wird oder bekannt ist, dass diese Erreger zu dem Infektionsprozess beitragen, sollten zusätzliche Antibiotika angewendet werden.

Das Hemmspektrum von Enmetazobactam umfasst Extended-Spectrum-Betalactamasen (ESBL) Klasse A. Enmetazobactam hemmt nicht zuverlässig die Klasse-A-Carboxyamidase *Klebsiella pneumoniae*-Carboxyamidase (KPC) und hemmt keine Klasse-B-, Klasse-C- oder Klasse-D-Betalacta-

masen. Cefepim ist im Allgemeinen stabil gegenüber Hydrolyse durch AmpC-Enzyme der Klasse C und OXA-48-Enzyme der Klasse D (siehe Abschnitt 5.1).

Wechselwirkungen mit serologischen Tests

Während der Behandlung mit Cefepim-Enmetazobactam können positive Ergebnisse beim direkten oder indirekten Coombs-Test, ohne Nachweis einer Hämolyse, auftreten, wie es bei Cefepim beobachtet wurde.

Cephalosporin-Antibiotika können bei Kupfer-Reduktions-Tests zur Bestimmung von Glucose im Harn (Benedict- oder Fehling-Lösung oder mit Clinitest-Tabletten) ein falsch-positives Resultat ergeben, jedoch nicht bei Anwendung enzymatischer Methoden (Glucose-Oxidase) für Glucosurie. Daher wird empfohlen, Glucosetestes auf der Basis von Glucose-Oxidase-Reaktionen zu verwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien mit Enmetazobactam zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Basierend auf *In-vitro*-Studien und angesichts der Eliminationswege ist das Potenzial für pharmakodynamische Wechselwirkungen für Enmetazobactam gering.

Eine gleichzeitige Anwendung mit bakteriostatischen Antibiotika kann die Wirkungsweise von Betalactam-Antibiotika beeinträchtigen. Cephalosporin-Antibiotika können die Wirkung von Cumarin-Antikoagulantien verstärken, wie es bei Anwendung von Cefepim beobachtet wurde.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Cefepim-Enmetazobactam bei schwangeren Frauen vor.

Tierexperimentelle Studien haben bei klinisch relevanter Enmetazobactam-Exposition eine Entwicklungstoxizität gezeigt, aber keine Hinweise auf eine Teratogenität ergeben (siehe Abschnitt 5.3). Enmetazobactam sollte während der Schwangerschaft nur bei klarer Indikationsstellung angewendet werden und nur, wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für das Kind überwiegt.

Stillzeit

Physikalisch-chemische Daten deuten auf eine Ausscheidung von Cefepim-Enmetazobactam in die Muttermilch beim Menschen hin, und es wurde gezeigt, dass Cefepim-Enmetazobactam bei Ratten in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob abgestillt oder die Cefepim-Enmetazobactam-Behandlung unterbrochen/nicht durchgeführt werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung für die Mutter zu berücksichtigen sind.

Fertilität

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Cefepim und Enmetazobactam auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Bei männlichen und weiblichen Ratten, die mit Cefepim oder Enmetazobactam behandelt wurden, wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

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

EXBLIFEP hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Mögliche Nebenwirkungen, wie Bewusstseinsstörungen, Benommenheit, Verwirrtheit oder Halluzinationen, können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 4.9).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die in der Phase-III-Studie auftraten, waren erhöhte Alaninaminotransferase (ALT) (4,8%), erhöhte Aspartataminotransferase (AST) (3,5%), Diarrhö (2,9%) und Phlebitis an der Infusionsstelle (1,9%). Eine schwerwiegende Nebenwirkung in Form einer *Clostridioides difficile*-Kolitis trat bei 0,2% (1/516) auf.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Cefepim als Monotherapie während klinischer Studien oder nach Markteinführung im Rahmen der Arzneimittelüberwachung berichtet und/oder wurden während Phase-II- oder Phase-III-Studien mit Cefepim-Enmetazobactam festgestellt.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit mit bevorzugten Bezeichnungen nach der MedDRA-Terminologie aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert wie folgt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 3

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

Tabelle 2. Häufigkeit der Nebenwirkungen nach Systemorganklasse

Systemorganklasse	Häufigkeit	Bevorzugter Begriff (PT) nach MedDRA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	<i>Clostridioides difficile</i> -assoziierte Diarrhö (CDAD), orale Candidiasis ^a , vaginale Infektion
	Selten	Candida-Infektion ^a
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Positiver Coombs-Test ^a
	Häufig	Verlängerte Prothrombinzeit ^a , verlängerte partielle Thromboplastinzeit ^a , Anämie ^a , Eosinophilie ^a
	Gelegentlich	Thrombozytopenie, Leukopenie ^a , Neutropenie ^a
	Nicht bekannt	Aplastische Anämie ^b , hämolytische Anämie ^b , Agranulozytose ^a
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaktische Reaktion ^a , Angioödem ^a , allergische Dermatitis
	Nicht bekannt	Anaphylaktischer Schock ^a
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Glucosetest im Urin falsch positiv ^a
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Verwirrtheit ^a , Halluzinationen ^a
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Schwindel
	Selten	Krampfanfall ^a , Parästhesien ^a , Geschmacksstörungen
	Nicht bekannt	Koma ^a , Stupor, Enzephalopathie ^a , Bewusstseins-trübung ^a , Myoklonus ^a
Gefäßerkrankungen	Häufig	Phlebitis an der Infusionsstelle
	Selten	Vasodilatation ^a
	Nicht bekannt	Hämorrhagie ^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Dyspnoe ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhö
	Gelegentlich	Pseudomembranöse Kolitis, Kolitis, Erbrechen, Übelkeit
	Selten	Bauchschmerzen, Obstipation
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Bilirubin Spiegel im Blut erhöht, alkalische Phosphatase erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag
	Gelegentlich	Erythem, Urtikaria, Pruritus
	Nicht bekannt	Toxische epidermale Nekrolyse ^b , Stevens-Johnson-Syndrom ^b , Erythema multiforme ^b
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Harnstoff im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht
	Nicht bekannt	Nierenversagen ^a , toxische Nephropathie ^b
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten	Vulvovaginaler Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktion an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle
	Gelegentlich	Fieber ^a , Entzündung an der Infusionsstelle
	Selten	Schüttelfrost ^a
Untersuchungen	Häufig	Amylase erhöht, Lipase erhöht, Lactatdehydrogenase erhöht

^a: Nebenwirkungen, die nur bei Cefepim allein berichtet wurden.

^b: Nebenwirkungen, von denen allgemein angenommen wird, dass sie auch bei anderen Präparaten der Arzneimittelklasse auftreten (Klasseneffekte).

4.9 Überdosierung

Symptome

Mögliche Symptome einer Überdosierung sind Enzephalopathie (Bewusstseinsstörung, einschließlich Verwirrtheit, Halluzinationen,

Stupor und Koma), Myoklonien und Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.8).

Behandlung

Eine unbeabsichtigte Überdosierung trat auf, wenn Patienten mit Nierenfunktionsstörung

hohe Dosen gegeben wurden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

In Fällen einer starker Überdosierung, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, kann eine Hämodialyse die Elimination von Cefepim und Enmetazobactam aus dem Körper unterstützen. Peritonealdialyse ist erfolglos (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Andere Beta-Lactam-Antibiotika, Cephalosporine der vierten Generation. ATC-Code: J01DE51

Wirkmechanismus

Die bakterizide Wirkung von Cefepim beruht auf einer Hemmung der Synthese der Peptidoglycane in der Zellwand durch die Bindung an Penicillin-bindenden Proteinen (PBPs) und deren Hemmung. Cefepim ist allgemein stabil gegenüber der Hydrolyse durch AmpC-Enzyme der Klasse C und OXA-48-Enzyme der Klasse D.

Enmetazobactam ist ein Penicillansäureulfon aus der Gruppe der Betalactamase-Inhibitoren und ist strukturell mit Penicillin verwandt. Enmetazobactam bindet an β -Lactamasen und verhindert die Hydrolyse von Cefepim. Es ist wirksam gegen ESBL der Klasse A.

Enmetazobactam hemmt die Carbapenemase KPC der Klasse A nicht zuverlässig und hemmt nicht die Betalactamasen der Klassen B, C oder D.

Resistenz

Mögliche bakterielle Resistenzmechanismen, die die Wirkung von Cefepim-Enmetazobactam potenziell beeinträchtigen könnten, sind mutierte oder erworbene PBPs, eine verringerte Permeabilität der äußeren Zellmembran gegenüber einem der Wirkstoffe, ein aktiver Efflux von einem der Wirkstoffe, und β -Lactamase-Enzyme, die gegenüber einer Hemmung durch Enmetazobactam refraktär sind und Cefepime hydrolysieren können.

Antibakterielle Wirkung in Kombination mit anderen Wirkstoffen

In *In vitro*-Arzneimittelkombinationsstudien wurde kein Antagonismus zwischen Cefepim-Enmetazobactam und Azithromycin, Aztreonam, Clindamycin, Daptomycin, Doxycyclin, Gentamicin Levofloxacin, Linezolid, Metronidazol, Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Vancomycin festgestellt.

Grenzwerte für Empfindlichkeitstests

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung in der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Cefepim-Enmetazobactam festgelegt und sind hier aufgeführt: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Es hat sich gezeigt, dass die antimikrobielle Wirkung von Cefepim am besten mit dem

Prozentwert der Zeitdauer des Dosierungsintervalls korreliert, in dem die Konzentration des freien Wirkstoffs über der MHK von Cefepim-Enmetazobactam lag ($\% \text{fT} > \text{MHK}$). Für Enmetazobactam ist der pharmakokinetisch/pharmakodynamische (PK-PD-) Index der Prozentwert der Zeitdauer des Dosierungsintervalls, in dem die Konzentration des freien Wirkstoffs über einer Grenzkonzentration lag ($\% \text{fT} > \text{C}_7$).

Klinische Wirksamkeit gegen spezifische Erreger

In klinischen Studien wurde eine Wirksamkeit gegen die unter jeder Indikation aufgeführten Erreger, die *in vitro* empfindlich gegen Cefepim-Enmetazobactam waren, nachgewiesen.

Komplizierte Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis

Gramnegative Erreger:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*

Eine klinische Wirksamkeit wurde nicht nachgewiesen gegen die folgenden Erreger, die für die zugelassenen Indikationen relevant sind, obwohl *In-vitro*-Studien nahelegen, dass diese Erreger bei Nichtvorhandensein erworbener Resistenzmechanismen empfindlich gegen Cefepim und Cefepim-Enmetazobactam sein würden:

Gramnegative Erreger:

- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Serratia marcescens*
- *Citrobacter freundii*
- *Citrobacter koseri*
- *Providencia rettgeri*
- *Providencia stuartii*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter cloacae*

Grampositive Erreger:

- *Staphylococcus aureus* (nur Methicillinempfindlich)

In-vitro-Daten zeigen, dass die folgenden Spezies nicht empfindlich gegen Cefepim-Enmetazobactam sind:

- *Enterococcus* spp.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für EXBLIFEP eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von durch gramnegative Erreger verursachte Infektionen (für die Zielindikationen „Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis“, „Behandlung von nosokomialen Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP)“ und „Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird“) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intravenöser (i. v.) Gabe von 2 g Cefepim und 0,5 g Enmetazobactam über 2 Stunden an Patienten mit cUTI alle 8 Stunden (q8h) betragen die Plasmaspitzenkonzentrationen (C_{max}), die an Tag 1 und Tag 7 bestimmt wurden, 87–100 $\mu\text{g/ml}$ für Cefepim und 17–20 $\mu\text{g/ml}$ für Enmetazobactam. Bei der populationspharmakokinetischen Analyse ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der C_{max} und der AUC zwischen gesunden Probanden und Patienten mit cUTI.

Verteilung

Cefepim und Enmetazobactam verteilen sich gut in Körperflüssigkeiten und Geweben, einschließlich der Bronchialschleimhaut. Nach der populationspharmakokinetischen Analyse betrug das gesamte Verteilungsvolumen 16,9 l für Cefepim und 20,6 l für Enmetazobactam.

Die Serumproteinbindung von Cefepim beträgt etwa 20 %, und ist nicht von der Konzentration im Serum abhängig. Für Enmetazobactam ist die Serumproteinbindung vernachlässigbar.

Eine Studie zum Flüssigkeitsfilm, der das Lungenepithel auskleidet (epithelial lining fluid, ELF), mit gesunden Probanden zeigte, dass Cefepim und Enmetazobactam 8 Stunden nach Beginn der Infusion eine vergleichbare Lungengewebeinfiltration bis zu 73 % bzw. 62 % aufweisen. Der Biodistributionskoeffizient fAUC (ELF/Plasma) betrug über das gesamte 8-Stunden-Dosierungsintervall 47 % für Cefepim und 46 % für Enmetazobactam.

Biotransformation

Cefepim wird in geringem Umfang metabolisiert. Der primäre Metabolit ist N-Methylpyrrolidin (NMP), das ca. 7 % der angewendeten Dosis ausmacht.

Enmetazobactam unterliegt einem minimalen hepatischen Metabolismus.

Elimination

Cefepim und Enmetazobactam werden überwiegend über die Nieren als unveränderte Substanzen ausgeschieden.

Bei kombinierter Anwendung bei Patienten mit cUTI betrug die mittlere Eliminationshalbwertszeit von 2 g Cefepim und 500 mg Enmetazobactam 2,7 Stunden bzw. 2,6 Stunden.

Die Ausscheidung von unverändertem Cefepim über den Harntrakt beträgt ca. 85 % der angewendeten Dosis. Von Enmetazobactam wurden ungefähr 90 % der Dosis über eine Dauer von 24 Stunden unverändert im Urin ausgeschieden. Die mittlere renale Clearance für Enmetazobactam betrug 5,4 l/h und die mittlere Gesamtklearance 8,1 l/h.

Nach mehrfachen intravenösen Infusionen alle 8 Stunden über 7 Tage bei Probanden mit normaler Nierenfunktion findet keine Akkumulation von Cefepim oder Enmetazobactam statt.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei Gabe als einzelne intravenöse Infusion stiegen die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Wirkstoff-Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Cefepim und Enmetazobactam über den untersuchten Dosisbereich (1 bis 2 Gramm für Cefepim und 0,6 bis 4 Gramm für Enmetazobactam) proportional mit der Dosis.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Cefepim wurde bei älteren (ab 65 Jahre) Männern und Frauen untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patienten waren vergleichbar mit denjenigen bei Erwachsenen, während bei älteren Patienten die Eliminationshalbwertszeit geringfügig länger und die renale Clearance geringer war. Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die populationspharmakokinetische Analyse für Enmetazobactam zeigte keine klinisch relevante Änderung der PK-Parameter bei älteren Patienten.

Nierenfunktionsstörungen

Für Cefepim ist die $\text{AUC}_{0\text{inf}}$ ohne Dosisanpassung bei Probanden mit leichter, mittelgradiger und schwerer Nierenfunktionseinschränkung ungefähr 1,9-fach, 3-fach bzw. 5-fach erhöht, verglichen mit Probanden mit normaler Nierenfunktion, und 12-fach erhöht bei Probanden mit ESRD, die sich vor der Gabe von Cefepim-Enmetazobactam einer Dialyse unterzogen haben, verglichen mit Probanden mit normaler Nierenfunktion.

Für Enmetazobactam ist die $\text{AUC}_{0\text{inf}}$ ohne Dosisanpassung bei Probanden mit leichter, mittelgradiger und schwerer Nierenfunktionseinschränkung ungefähr 1,8-fach, 3-fach bzw. 5-fach erhöht, verglichen mit Probanden mit normaler Nierenfunktion, und 11-fach erhöht bei Probanden mit ESRD, die sich vor der Gabe von Cefepim-Enmetazobactam einer Dialyse unterzogen haben, verglichen mit Probanden mit normaler Nierenfunktion.

Um vergleichbare systemische Expositionen wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion zu erreichen, ist eine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 4.2).

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit bei Hämodialyse-Probanden ($n = 6$) nach der Anwendung betrug 23,8 Stunden für Cefepim und 16,5 Stunden für Enmetazobactam. Bei Hämodialysepatienten sollte die Dosis unmittelbar nach der Dialysesitzung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Hämodialyse erhöhte die systemische Clearance bei Probanden mit ESRD, wenn die Dialyse nach der Infusion durchgeführt wurde (Clearance 2,1 l/h und 3,0 l/h für Cefepim bzw. Enmetazobactam) verglichen mit den Werten bei einer Dialyse vor der Infusion (Clearance 0,7 l/h und 0,8 l/h für Cefepim bzw. Enmetazobactam).

Bei Patienten mit kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse betrug die Halbwertszeit von Cefepim 19 Stunden.

Erhöhte renale Clearance

Simulationen mit dem Populations-PK-Modell zeigten, dass bei Patienten mit supra-

normaler Kreatinin-Clearance (> 150 ml/min) die systemische Exposition um 28 % verringert war, verglichen mit Patienten mit normaler Nierenfunktion (80–150 ml/min). In dieser Population wird aufgrund pharmakokinetischer/pharmakodynamischer Erwägungen eine Verlängerung der Infusionsdauer auf 4 Stunden empfohlen, um eine angemessene systemische Exposition zu erreichen (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörungen

Bei einer Einzeldosisgabe von 1 g war die Kinetik von Cefepim bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen unverändert.

Enmetazobactam unterliegt einem minimalen hepatischen Metabolismus und die Wahrscheinlichkeit einer veränderten Pharmakokinetik bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist gering. Daher ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Cefepim-Enmetazobactam wurde bei Patienten von 0 bis 18 Jahre noch nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Cefepim

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Langzeitstudien an Tieren zur Bewertung des kanzerogenen Potenzials durchgeführt.

Enmetazobactam

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen. Kanzerogenitätsstudien wurden mit Enmetazobactam nicht durchgeführt.

Allgemeine Toxizität

Nach 28 Tagen einmal täglicher i.v. Gabe nur von Enmetazobactam wurden dosisabhängige Leberbefunde in Form einer hepatozellulären Akkumulation von Glykogen zusammen mit erhöhtem Lebergewicht bei Ratten und zusammen mit zystischer Einzelzelldegeneration/Nekrosen sowie erhöhten Cholesterin- und Leberenzymwerten bei Hunden beobachtet.

Die von Enmetazobactam hervorgerufenen Auswirkungen auf die Leber änderten oder verstärkten sich nicht bei gemeinsamer Anwendung mit Cefepim. Nach bis zu 4-wöchiger (bei Ratten) und 13-wöchiger (bei Hunden) einmal täglicher i.v. Anwendung von Enmetazobactam und Cefepim wurden entsprechende (mindestens teilweise reversible) Nebenwirkungen der Leber bei Anwendung von 250/500 mg/kg/Tag bei Ratten (AUC_{0-24} 195 $\mu\text{g}^*\text{h/ml}$) und von 200/400 mg/kg/Tag bei Hunden (AUC_{0-24} 639 $\mu\text{g}^*\text{h/ml}$) beobachtet. Diese Dosen ergaben einen 0,86-fachen Sicherheitsabstand (Margin of Exposure) bei Ratten und einen 2,8-fachen bei Hunden verglichen mit der Exposition bei der maximalen empfohlenen Dosis beim Menschen (AUC_{0-24} 226 $\mu\text{g}^*\text{h/ml}$). Bei den NOAELs von 125/250 mg/kg/Tag bei Ratten und 50/100 mg/kg/Tag bei Hunden war der

Sicherheitsabstand zur Exposition bei der maximalen empfohlenen Dosis beim Menschen 0,57-fach bzw. 0,71-fach.

Reproduktionstoxizität

Bei Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität von Enmetazobactam an Ratten und Kaninchen wurde eine verzögerte Ossifikation des Skeletts (am Schädel) bei Ratten und Kaninchen beschrieben. Bei Kaninchen wurden verstärkte Postimplantationsverluste, ein geringeres mittleres Gewicht der Feten und Skelettveränderungen (Sternum mit verschmolzenen Sternebrae) berichtet. Diese Wirkungen wurden zusammen mit maternaler Toxizität und bei klinisch relevanten Dosen beobachtet. Daher beträgt der NOAEL bei Ratten 250 mg/kg/Tag und bei Kaninchen 50 mg/kg/Tag und der Sicherheitsabstand zur Exposition bei der maximalen empfohlenen Dosis beim Menschen ist 1,14-fach bzw. 1,10-fach.

In einer peri-postnatalen Studie an Ratten wurden bei einigen männlichen Tieren der F1-Generation während der Reifungsphase ein geringeres Gewicht der Nachkommen, eine leichte Entwicklungsverzögerung vor der Entwöhnung und eine verringerte motorische Aktivität beobachtet. Keine Anomalien wurden bei an Tag 4 *post partum* getöteten Jungtieren beobachtet, mit Ausnahme von Läsionen an den Hinterbeinen (Rotation der Pfote und/oder Schwellung der Pfote), die bei zwei Jungtieren aus verschiedenen Würfen in der F2-Generation bei 500 mg/kg/Tag beschrieben wurden. Der NOAEL für die F1-Generation war 125 mg/kg/Tag und für maternale Toxizität und die Entwicklung der F2-Generation 250 mg/kg/Tag, der Sicherheitsabstand zur Exposition bei der maximalen empfohlenen Dosis beim Menschen war 0,68-fache bzw. 1,14-fach.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Arginin

6.2 Inkompatibilitäten

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

Es besteht eine physikalisch-chemische Inkompatibilität mit folgenden Antibiotika: Metronidazol, Vancomycin, Gentamicin, Tobramycinsulfat und Netilmicinsulfat. Wenn eine gleichzeitige Therapie angezeigt ist, müssen diese Arzneimittel separat angewendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Rekonstitution

Die rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche sollte sofort weiterverdünnt werden.

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 6 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und anschließend 2 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei

denn, die Methode der Öffnung/Rekonstitution/Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Lagerungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Durchstechflasche (Klarglas Typ I) mit Stopfen (Brombutyl-Kautschuk) und Flip-Off-Verschluss.

Packungsgröße: 10 Durchstechflaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist zur intravenösen Infusion bestimmt und jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Bei der Herstellung der Infusionslösung sind aseptische Verfahren anzuwenden.

Zubereitung der Dosen

Cefepim-Enmetazobactam ist kompatibel mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung, 5%iger Glucoselösung für Injektionszwecke und einer Kombination aus Glucose-Injektionslösung und Natriumchlorid-Injektionslösung (mit 2,5% Glucose und 0,45% Natriumchlorid).

EXBLIFEP ist als trockenes Pulver in einer Einzeldosis-Durchstechflasche erhältlich; es muss vor der intravenösen Infusion rekonstituiert und weiterverdünnt werden, wie nachstehend beschrieben.

Für die Zubereitung der benötigten Dosis zur intravenösen Infusion ist der Inhalt der Durchstechflasche zu rekonstituieren, siehe nachstehende **Tabelle 3**:

- 10 ml aus einem 250-ml-Infusionsbeutel (kompatible Injektionslösung) entnehmen und die Cefepim-Enmetazobactam-Durchstechflasche rekonstituieren.
- Vorsichtig mischen, um das Pulver aufzulösen. Die rekonstituierte Cefepim-Enmetazobactam-Lösung hat eine ungefähre Cefepim-Konzentration von 0,20 g/ml und eine ungefähre Enmetazobactam-Konzentration von 0,05 g/ml. Das Endvolumen beträgt etwa 10 ml.
ACHTUNG: DIE REKONSTITUIERTE LÖSUNG DARF NICHT DIREKT INJIZIERT WERDEN.

Die rekonstituierte Lösung muss vor der intravenösen Infusion **sofort** in einem 250-ml-Infusionsbeutel (kompatible Injektionslösung) weiterverdünnt werden. Zur Verdünnung der rekonstituierten Lösung den gesamten oder einen Teil des Inhalts gemäß nachstehender **Tabelle 3** aus der rekonstituierten Durch-

**EXBLIFEP 2 g/0,5 g
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

stechflasche entnehmen und ihn wieder in den Infusionsbeutel überführen.

3. Die intravenöse Infusion der verdünnten Lösung muss innerhalb von 8 Stunden beendet sein, wenn die Lösung gekühlt gelagert wurde (d. h. bei 2 °C bis 8 °C über weniger als 6 Stunden, danach bei Raumtemperatur stehen lassen und dann bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 2 oder 4 Stunden anwenden).

Siehe Tabelle 3

Die Durchstechflasche ist vor der Anwendung visuell zu prüfen. Sie darf nur verwendet werden, wenn die Lösung frei von Partikeln ist. Nur klare Lösungen verwenden.

Wie andere Cephalosporine können Cefepim-Enmetazobactam-Lösungen je nach den Lagerungsbedingungen eine gelbe bis bernsteinfarbene Farbe entwickeln. Dies hat jedoch keinen negativen Einfluss auf die Wirkung des Arzneimittels.

Die zubereitete Lösung ist als intravenöse Infusion anzuwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1794/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22.03.2024

10. STAND DER INFORMATION

03/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Tabelle 3: Zubereitung der Cefepim-Enmetazobactam-Dosen

Cefepim/Enmetazobactam-Dosis	Anzahl der zu rekonstituierenden Durchstechflaschen	Aus der rekonstituierten Durchstechflasche zu entnehmendes Volumen für die weitere Verdünnung	Endvolumen des Infusionsbeutels
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Gesamter Inhalt (ca. 10 ml)	250 ml
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 ml (nicht verwendeten Anteil verwerfen)	245 ml
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 ml (nicht verwendeten Anteil verwerfen)	242,5 ml

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

