



Wichtige Information zur Weiterleitung - an alle medizinischen Abteilungen, in denen Cefepim - eingesetzt wird -

München, den 14. Juni 2018

Maxipime® (Cefepim): Erinnerung an das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Enzephalopathie, im Falle der Verabreichung in einer höheren als der empfohlenen Dosis bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung

Sehr geehrte Angehörige der Heilberufe,

Bristol-Myers Squibb möchte in Absprache mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung von Cefepim bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung bei einer Kreatinin-Clearance von ≤ 50 ml/min entsprechend der Vorgaben der Fachinformation hinweisen. Hintergrund für diese Erinnerung sind jüngste Berichte von schwerwiegenden neurologischen Nebenwirkungen aus einigen europäischen Ländern.

Zusammenfassung

- Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min) besteht das Risiko **schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen**, insbesondere das Risiko einer **Enzephalopathie**.
 - Die meisten Fälle traten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die Cefepim in einer höheren als der empfohlenen Dosis erhielten, auf. **Betroffen waren insbesondere ältere Patienten.**
 - Im Allgemeinen sind die neurotoxischen Symptome, einschließlich der Enzephalopathie, nach dem Absetzen von Cefepim und/oder nach Hämodialyse reversibel, jedoch gab es **einige Fälle mit tödlichem Ausgang.**
- Daher muss bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (**Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min**) eine Dosisanpassung erfolgen.

- Bei Kombination von Cefepim mit potentiell nephrotoxischen Antibiotika (wie Aminoglykosiden) oder stark wirksamen Diuretika muss die Nierenfunktion sorgfältig überwacht werden.
- Bei Neuauftreten oder Verschlechterung von neurologischen Beeinträchtigungen muss die Möglichkeit einer Cefepim-Überdosierung in Betracht gezogen werden. Die Diagnose kann durch eine Bestimmung der Cefepim-Plasmakonzentration bestätigt werden.

Weitere Informationen und Empfehlungen für Fachkreise

Maxipime® (Cefepim) ist ein parenteral verabreichtes Betalaktam-Antibiotikum aus der Gruppe der Cephalosporine zur Behandlung bakterieller Infektionen, die durch Cefepim-empfindliche Erreger hervorgerufen werden.

Cefepim wird fast ausschließlich über die Niere ausgeschieden, in erster Linie durch glomeruläre Filtration. Es ist wichtig, die in der Fachinformation angegebenen Dosierungsempfehlungen zu befolgen und die Dosis, gegebenenfalls auch im Verlauf der Behandlung, an die Nierenfunktion anzupassen, sobald die **Kreatinin-Clearance 50 ml/min** unterschreitet, um die langsamere Ausscheidung durch die Niere auszugleichen.

Dies ist insbesondere bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion von großer Wichtigkeit.

Bei Kombination von Cefepim mit potentiell nephrotoxischen Antibiotika (wie Aminoglykosiden) oder stark wirksamen Diuretika muss die Nierenfunktion sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss eine Dosisanpassung erfolgen, um die langsamere Ausscheidung durch die Niere auszugleichen. Die erste Dosis für Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist die gleiche wie für Patienten mit normaler Nierenfunktion, also 2,0 g Cefepim. Bei einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min muss die Dosis reduziert werden. Tabelle 1 zeigt die Dosierungsempfehlungen für die Erhaltungsdosis für Erwachsene und Kinder mit einem Körpergewicht über 40 kg mit Nierenfunktions-einschränkung.

Tabelle 1: Erhaltungsdosis für Erwachsene und Kinder ab 40 kg Körpergewicht (etwa 12 Jahre) mit Nierenfunktionsstörungen:

	Empfohlene Erhaltungsdosierung: Einzeldosis Cefepim und Dosierungsintervall	
Kreatinin-Clearance [#] (ml/min)	Schwere Infektionen: - Sepsis - Lungenentzündung - Komplizierte Harnwegsinfektionen - Infektionen der Gallenblase und Gallenwege	Sehr schwere Infektionen: - Infektionen des Bauchraumes einschließlich Peritonitis - Empirische Behandlung febriler Episoden bei Neutropenie
> 50	2,0 g alle 12 Stunden (keine Dosisanpassung erforderlich)	2,0 g alle 8 Stunden (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

[#]: Die Kreatinin-Clearance kann mit Hilfe der Cockcroft'schen Gleichung näherungsweise bestimmt werden

Wird eine Hämodialyse durchgeführt, ist Cefepim wie folgt zu dosieren: Am ersten Behandlungstag wird 1,0 g, an den folgenden Tagen jeweils 0,5 g pro Tag verabreicht. Dies gilt für alle Infektionen mit Ausnahme der febrilen Neutropenie, bei welcher die Dosis 1,0 g pro Tag beträgt. An den Dialysetagen muss Cefepim nach Beendigung der Dialyse verabreicht werden. Cefepim sollte möglichst jeden Tag zur gleichen Zeit verabreicht werden.

Eine Dosis von 50 mg/kg KG bei Kindern von 2 Monaten bis 12 Jahren sowie eine Dosis von 30 mg/kg KG bei Kindern von 1 - 2 Monaten entsprechen einer Dosis von 2,0 g beim Erwachsenen. Deshalb wird bei Kindern mit Nierenfunktionsstörungen die gleiche Verlängerung des Dosierungsintervalls und/oder Reduzierung der Dosis empfohlen wie bei Erwachsenen, entsprechend den folgenden Tabellen 2 und 3.

Tabelle 2: Einzeldosis für Kinder ab 2 Monaten bis zu 40 kg Körpergewicht (etwa 12 Jahre) mit Nierenfunktionsstörungen:

Einzeldosis Cefepim (mg/kg KG) / Dosierungsintervall		
Kreatinin-Clearance (ml/min)	Schwere Infektionen: - Lungenentzündung - Komplizierte Harnwegsinfektionen	Sehr schwere Infektionen: - Sepsis - Bakterielle Meningitis - Empirische Behandlung febriler Episoden bei Neutropenie
> 50	50 mg/kg KG alle 12 Stunden (keine Dosisanpassung erforderlich)	50 mg/kg KG alle 8 Stunden (keine Dosisanpassung erforderlich)
30 - 50	50 mg/kg KG alle 24 Stunden	50 mg/kg KG alle 12 Stunden
11 - 29	25 mg/kg KG alle 24 Stunden	50 mg/kg KG alle 24 Stunden
≤ 10	12,5 mg/kg KG alle 24 Stunden	25 mg/kg KG alle 24 Stunden

Tabelle 3: Einzeldosis für Säuglinge im Alter von 1 - 2 Monaten mit Nierenfunktionsstörungen:

Einzeldosis Cefepim (mg/kg KG) / Dosierungsintervall		
Kreatinin-Clearance (ml/min)	Schwere Infektionen: - Lungenentzündung - Komplizierte Harnwegsinfektionen	Sehr schwere Infektionen: - Sepsis - Bakterielle Meningitis - Empirische Behandlung febriler Episoden bei Neutropenie
> 50	30 mg/kg KG alle 12 Stunden (keine Dosisanpassung erforderlich)	30 mg/kg KG alle 8 Stunden (keine Dosisanpassung erforderlich)
30 - 50	30 mg/kg KG alle 24 Stunden	30 mg/kg KG alle 12 Stunden
11 - 29	15 mg/kg KG alle 24 Stunden	30 mg/kg KG alle 24 Stunden
≤ 10	7,5 mg/kg KG alle 24 Stunden	15 mg/kg KG alle 24 Stunden

In einigen europäischen Ländern wurden Fälle von schweren neurologischen Nebenwirkungen wie reversible Enzephalopathie (Bewusstseinsstörungen mit Verwirrtheit, Halluzinationen, Stupor und Koma), Myoklonus oder Krampfanfälle (auch mit nicht-convulsivem Status epilepticus) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min), die Cefepim in einer höheren als der empfohlenen Dosis erhielten, berichtet. Betroffen waren insbesondere ältere Patienten. Auch bei Patienten mit normaler

Nierenfunktion wurden im Zusammenhang mit der Nichteinhaltung der empfohlenen Dosierung Fälle von neurologischen Nebenwirkungen berichtet. Obwohl die neurotoxischen Symptome im Allgemeinen nach Absetzen der Behandlung und/oder nach Hämodialyse zurückgingen, wurden Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet.

Meldung von Nebenwirkungen

Angehörige der Heilberufe werden gebeten, Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Maxipime® zu melden an:

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Arnulfstr. 29, 80636 München
Telefon: 0800 0752002
E-Mail: medwiss.info@bms.com

Alternativ können Verdachtsfälle gemeldet werden an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), elektronisch über das Internet an www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken oder schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn oder per Fax an 0228-207 5207.

Medizinische Information

Für Fragen zu Maxipime® steht Ihnen gerne unsere Abteilung für Medizinische Information zur Verfügung:

Telefon: 0800 0752002
E-Mail: medwiss.info@bms.com

Mit freundlichen Grüßen
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA



Dr. Michael May
Country Medical Director Germany