

▼ 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

Fetroja 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Cefiderocol-hemisulfat entsprechend 1 g Cefiderocol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 7,64 mmol Natrium (etwa 176 mg).

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 gebrochen weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fetroja wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Einsatz von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Es wird empfohlen, Fetroja bei Patienten einzusetzen, für die nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Allerdings muss zuvor Rücksprache mit einem Arzt gehalten werden, der angemessene Erfahrung mit der Behandlung von Infektionskrankheiten hat.

Dosierung

Siehe Tabelle 1

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Siehe Tabelle 2

Leberfunktionsstörung

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

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Tabelle 1 Dosierungsempfehlungen für Fetroja¹ bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCL) von ≥ 90 ml/min²

Nierenfunktion	Dosis	Häufigkeit	Behandlungsdauer
Normale Nierenfunktion (CrCL ≥ 90 bis < 120 ml/min)	2 g	Alle 8 Stunden	Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Lokalisation der Infektion ³ .
Erhöhte renale Clearance (CrCL ≥ 120 ml/min)	2 g	Alle 6 Stunden	Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Lokalisation der Infektion ³ .

¹ Wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass an der Infektion auch anaerobe Erreger und/oder gram-positive Erreger beteiligt sind, muss die Anwendung in Kombination mit Antibiotika erfolgen, die gegen derartige Erreger wirksam sind.

² Berechnung nach der Cockcroft-Gault-Formel.

³ Zum Beispiel beträgt die empfohlene Behandlungsdauer bei komplizierten Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis, und bei komplizierten intraabdominellen Infektionen 5 bis 10 Tage. Bei nosokomialer Pneumonie, einschließlich beatmungssozialer Pneumonie, beträgt die empfohlene Behandlungsdauer 7 bis 14 Tage. Es kann eine Behandlungsdauer von bis zu 21 Tagen erforderlich sein.

Tabelle 2 Dosierungsempfehlungen für Fetroja bei Patienten mit einer CrCL von < 90 ml/min¹

Nierenfunktion	Dosis	Häufigkeit
Leichte Nierenfunktionsstörung (CrCL ≥ 60 bis < 90 ml/min)	2 g	Alle 8 Stunden
Mäßige Nierenfunktionsstörung (CrCL ≥ 30 bis < 60 ml/min)	1,5 g	Alle 8 Stunden
Schwere Nierenfunktionsstörung (CrCL ≥ 15 bis < 30 ml/min)	1 g	Alle 8 Stunden
Terminale Niereninsuffizienz (CrCL < 15 ml/min)	0,75 g	Alle 12 Stunden
Patient mit intermittierender Hämodialyse ²	0,75 g	Alle 12 Stunden

¹ Berechnung nach der Cockcroft-Gault-Formel.

² Da Cefiderocol durch Hämodialyse entfernt wird, ist Cefiderocol an Hämodialysetagen zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach Abschluss der Hämodialyse zu geben.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Fetroja wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 3 Stunden gegeben.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Cephalosporin-Antibiotika.

Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Arten von Betalactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Monobactame oder Carbapeneme).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es liegen Berichte über Überempfindlichkeit gegen Cefiderocol vor (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Patienten mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen Carbapeneme, Penicilline oder andere Betalactam-Antibiotika können auch überempfindlich gegen Cefi-

derocol sein. Vor Einleitung einer Fetroja-Therapie sollte sorgfältig abgeklärt werden, ob in der Vergangenheit Überempfindlichkeitsreaktionen auf Betalactam-Antibiotika aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Auftreten einer schweren allergischen Reaktion muss die Behandlung mit Fetroja sofort abgesetzt werden und es muss eine angemessene Notfallbehandlung eingeleitet werden.

Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö

Es liegen Berichte über *Clostridioides-difficile*-assoziierte Diarrhö nach Anwendung von Cefiderocol vor (siehe Abschnitt 4.8). Der Schweregrad der Erkrankung kann von leichter Diarrhö bis hin zu einer tödlich verlaufenden Colitis reichen. Bei Patienten, die während oder nach der Behandlung mit Cefiderocol eine Diarrhö entwickeln, ist an diese Diagnose zu denken. In einem solchen Fall ist zu erwägen, die Cefiderocol-Therapie zu beenden und unterstützende Maßnahmen sowie eine spezifische Behandlung gegen *Clostridioides difficile* einzuleiten. Es sollten keine Arzneimittel mit hemmender Wirkung auf die Darmperistaltik gegeben werden.

Krampfanfälle

Cephalosporine wurden mit der Auslösung von Krampfanfällen in Verbindung gebracht. Patienten mit bekannten Anfallsleiden sollten ihre Antikonvulsiva-Therapie fortsetzen. Patienten, die fokalen Tremor, Myoklonus

oder Krampfanfälle entwickeln, sollten neurologisch untersucht und mit Antikonvulsiva behandelt werden, sofern eine solche Therapie nicht bereits besteht. Falls erforderlich, sollte die Dosis von Cefiderocol auf Grundlage der Nierenfunktion angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Alternativ ist Cefiderocol abzusetzen.

Begrenzungen der vorliegenden klinischen Daten

In klinischen Prüfungen wurde Cefiderocol nur zur Behandlung von Patienten mit folgenden Arten von Infektionen eingesetzt: komplizierte Harnwegsinfektionen, beatmungsassoziierte Pneumonie, verschiedene andere Formen von nosokomialer Pneumonie (HAP, Hospital-Acquired Pneumonia; HCAP, Healthcare-Associated Pneumonia), Sepsis und Bakteriämie (darunter Patienten, bei denen kein primärer Infektionsherd identifiziert werden konnte).

Die Anwendung von Cefiderocol zur Behandlung von Patienten mit Infektionen durch gramnegative aerobe Erreger, für die es nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten gibt, stützt sich auf pharmakokinetisch-pharmakodynamische Analysen für Cefiderocol und auf begrenzte klinische Daten aus einer randomisierten klinischen Prüfung, in der 80 Patienten mit Fetcroja und 38 Patienten mit der besten verfügbaren Therapie gegen Infektionen durch Carbapenem-resistente Erreger behandelt wurden.

Gesamtmortalität bei Patienten mit Infektionen durch Carbapenem-resistente gramnegative Bakterien

In einer randomisierten, offenen klinischen Prüfung an schwerstkranken Patienten mit Infektionen, die nachweislich oder wahrscheinlich auf Carbapenem-resistente gramnegative Bakterien zurückzuführen waren, wurde bei den mit Cefiderocol behandelten Patienten eine höhere Gesamtmortalitätsrate festgestellt als bei Patienten, die die beste verfügbare Therapie (BAT, Best Available Therapy) erhielten. Die höhere Gesamtmortalitätsrate unter Cefiderocol an Tag 28 betraf Patienten, die wegen nosokomialer Pneumonie, Bakteriämie und/oder Sepsis behandelt wurden [25/101 (24,8%) vs. 9/49 (18,4%) unter BAT; Differenz zwischen den Behandlungen: 6,4%; 95 %-KI (-8,6; 19,2)]. Die höhere Gesamtmortalität bei den mit Cefiderocol behandelten Patienten war bis zum Ende der Studie zu beobachten [34/101 (33,7%) vs. 9/49 (18,4%) unter BAT; Differenz zwischen den Behandlungen: 15,3%; 95 %-KI (-0,2; 28,6)]. Die Ursache der höheren Mortalität konnte nicht festgestellt werden. In der Cefiderocol-Gruppe bestand ein Zusammenhang zwischen der Mortalität und einer Infektion mit *Acinetobacter* spp. Diese Spezies waren für die meisten Infektionen durch nichtfermentierende Bakterien (Nonfermenter) verantwortlich. Demgegenüber war die Mortalität unter Cefiderocol bei Infektionen durch andere Nonfermenter nicht höher als unter der BAT.

Wirkungsspektrum von Cefiderocol

Cefiderocol hat nur eine schwache oder gar keine Wirkung gegen die meisten grampositiven und anaeroben Erreger (siehe Abschnitt 5.1). Wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass an der Infektion auch solche Er-

reger beteiligt sind, müssen zusätzliche Antibiotika angewendet werden.

Unempfindliche Erreger

Die Anwendung von Cefiderocol kann zu einer Überbesiedelung mit unempfindlichen Erregern führen, was eine Unterbrechung der Behandlung oder andere angemessene Maßnahmen erforderlich machen kann.

Überwachung der Nierenfunktion

Es sollte in regelmäßigen Abständen die Nierenfunktion kontrolliert werden, da im Verlauf der Therapie Dosisanpassungen erforderlich sein können.

Beeinflussung von Laborergebnissen durch das Arzneimittel

Cefiderocol kann zu falsch-positiven Ergebnissen bei Urinstreifentests (auf Protein, Ketone oder okkultes Blut im Urin) führen. Positive Tests sollten durch alternative Testverfahren bestätigt werden.

Serokonversion im Antiglobulin-Test (Coombs-Test)

Während der Behandlung mit Cefiderocol kann es zu positiven Ergebnissen im direkten oder indirekten Coombs-Test kommen.

Natrium-kontrollierte Diät

Jede Durchstechflasche mit 1 g enthält 7,64 mmol Natrium (etwa 176 mg).

Jede 2 g-Dosis Cefiderocol enthält nach der Rekonstitution mit 100 ml 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung zur Injektion 30,67 mmol (705 mg) Natrium, entsprechend etwa 35 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Die durch die Cefiderocol-Therapie (2 g 3-mal täglich) zugeführte tägliche Gesamtdosis an Natrium beträgt 2,1 g und liegt damit knapp über der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Jede 2 g-Dosis Cefiderocol enthält nach der Rekonstitution mit 100 ml 5%iger Glukoselösung zur Injektion 15,28 mmol (352 mg) Natrium. Die tägliche Gesamtdosis an Natrium, die nach Rekonstitution mit 5%iger Glukoselösung zur Injektion durch die Cefiderocol-Therapie (2 g 3-mal täglich) zugeführt wird, beträgt 1.056 mg, entsprechend etwa 53 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Cefiderocol induziert *in vitro* CYP3A4. Daher kann die Metabolisierung von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A4 sind, zunehmen, wodurch die systemischen Konzentrationen dieser Arzneimittel abnehmen können. Wenn Cefiderocol zusammen mit CYP3A4-Substraten angewendet wird, sind die Patienten auf eine verminderte Wirkung des begleitend angewendeten Arzneimittels zu überwachen.

Da die *in vitro* beobachtete induzierende Wirkung von Cefiderocol auf CYP3A4 durch PXR vermittelt wird, können auch andere durch PXR induzierbare Proteine, wie z. B.

die CYP2C-Familie und PpG, induziert werden. Die klinische Relevanz einer derartigen Induktion ist nicht bekannt. Daher sind die Patienten bei Anwendung von Cefiderocol zusammen mit Substraten der CYP2C-Familie oder PpG-Substraten auf eine verminderte Wirkung des begleitend angewendeten Arzneimittels zu überwachen.

Auf Grundlage von *In-vitro*-Studien und einer klinischen Untersuchung der Phase I werden keine signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Cefiderocol und Substraten oder Inhibitoren von Cytochrom-P450-Enzymen (CYPs) oder intestinalen, renalen oder hepatischen Arzneistofftransportern erwartet (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Cefiderocol-Natrium bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Fetcroja während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fetcroja/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Fetcroja verzichtet werden soll/die Behandlung mit Fetcroja zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Wirkung von Cefiderocol auf die Fertilität beim Menschen wurde bisher nicht untersucht. Ausgehend von den präklinischen Daten einer Studie mit subklinischer Exposition gibt es keine Anhaltspunkte dafür, dass Fetcroja einen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

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

Fetcroja hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhö (8,2%), Erbrechen (3,6%), Übelkeit (3,3%) und Husten (2%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien unter Cefiderocol gemeldet (Tabelle 3). Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklassen aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig

(≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Siehe Tabelle 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 anzuzeigen:

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Informationen über die klinischen Befunde und Symptome einer Überdosierung mit Cefiderocol vor.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten überwacht werden und es ist zu überlegen, die Behandlung abzusetzen. Falls erforderlich ist eine allgemeine supportive Therapie einzuleiten.

Bei einer 3- bis 4-stündigen Hämodialysesitzung werden etwa 60 % des Cefiderocols entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung. ATC-Code: J01DI04

Wirkmechanismus

Cefiderocol ist ein Siderophor-Cephalosporin. Neben seiner passiven Diffusion durch die Porinkanäle der äußeren Membran besitzt Cefiderocol die Fähigkeit, sich über seine Siderophor-Seitenkette an extrazelluläres freies Eisen zu binden, was einen aktiven Transport über Siderophor-Aufnahmesysteme in den periplasmatischen Raum von gramnegativen Bakterien ermöglicht. Anschließend bindet Cefiderocol an Penicillin-bindende Proteine (PBPs) und hemmt die Peptidoglycan-Synthese in der bakteriellen Zellwand, was zur Lyse und zum Tod der Zelle führt.

Tabelle 3 Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Candidiasis, einschließlich orale Candidose, vulvovaginale Candidose, Candida im Urin und Candida-Infektion, <i>Clostridioides difficile</i> -Kolitits, einschließlich pseudomembranöse Kolitis und <i>Clostridioides difficile</i> -Infektion	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>		Überempfindlichkeit, einschließlich Hautreaktionen und Pruritus
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Husten	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen	
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Ausschlag, einschließlich makulöser Ausschlag, Ausschlag makulopapulös, erythematöser Hautausschlag und Medikamentenausschlag	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Reaktion an der Infusionsstelle, einschließlich Schmerzen an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem an der Infusionsstelle und Phlebitis an der Injektionsstelle	
<i>Untersuchungen</i>	Alaninaminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Leberfunktion anomal, einschließlich Leberfunktionstest erhöht, Leberenzym erhöht, Transaminasen erhöht und Leberfunktionstest anomal	

Resistenz

Zu den bakteriellen Resistenzmechanismen, die zu einer Resistenz gegenüber Cefiderocol führen können, gehören mutierte oder erworbene PBPs; Betalactamase-Enzyme, die Cefiderocol hydrolysieren können; Mutationen, die die Regulierung der Eisenaufnahme durch die Bakterien beeinflussen; Mutationen in Siderophor-Transportproteinen und die Überexpression von nativen bakteriellen Siderophoren.

In vitro haben die meisten Betalactamasen, einschließlich Metalloenzyme, keinen Einfluss auf die antibakterielle Wirkung von Cefiderocol gegen normalerweise empfindliche Spezies. Aufgrund des Siderophor-vermittelten Einschleusens von Cefiderocol in die Zelle haben ein Porinverlust oder eine Efflux-vermittelte Resistenz bei Cefiderocol generell geringere Auswirkungen auf die *In-vitro*-Aktivität als bei vielen anderen Betalactam-Wirkstoffen.

Aufgrund intrinsischer Resistenz hat Cefiderocol nur eine geringe bis gar keine Wirkung

gegen grampositive oder anaerobe Bakterien.

Antibakterielle Wirkung in Kombination mit anderen Antibiotika

In vitro-Studien zeigten keinen Antagonismus zwischen Cefiderocol und Amikacin, Ceftazidim/Avibactam, Ceftolozan/Tazobactam, Ciprofloxacin, Clindamycin, Colistin, Daptomycin, Linezolid, Meropenem, Metronidazol, Tigecyclin oder Vancomycin.

Grenzwerte aus Empfindlichkeitsprüfungen

Die vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST; europäisches Komitee für antimikrobielle Empfindlichkeitsprüfungen) für Cefiderocol ermittelten Grenzwerte für die minimale Hemmkonzentration (MHK) lauten wie folgt:

Siehe untenstehende Tabelle

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Zeit, in der die Plasmakonzentrationen von ungebundenem Cefiderocol die minimale Hemmkonzentration (% $fT_{>MHK}$) für den

Erreger	Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l)	
	Empfindlich	Resistent
Enterobakterien (Enterobacterales)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 2	> 2

Infektionserreger überschreiten, korreliert nachweislich am besten mit der Wirksamkeit.

Antibakterielle Wirkung gegen bestimmte Erreger

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass die folgenden Erreger gegenüber Cefiderocol empfindlich sind, sofern keine erworbenen Resistenzmechanismen vorliegen:

Aerobe gramnegative Erreger

- Achromobacter* spp.
- Acinetobacter baumannii*-Komplex
- Burkholderia cepacia*-Komplex
- Citrobacter freundii*-Komplex
- Citrobacter koseri*
- Escherichia coli*
- Enterobacter cloacae*-Komplex
- Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*
- Klebsiella pneumoniae*
- Klebsiella oxytoca*
- Morganella morganii*
- Proteus mirabilis*
- Proteus vulgaris*
- Providencia rettgeri*
- Serratia* spp.
- Pseudomonas aeruginosa*
- Serratia marcescens*
- Stenotrophomonas maltophilia*

In vitro-Studien zeigen, dass die folgenden Arten von Erregern unempfindlich gegenüber Cefiderocol sind:

- Aerobe grampositive Erreger
- Anaerobe Erreger

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Fetroja eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Bakterien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Mehrfachgabe von Cefiderocol alle 8 Stunden an gesunde erwachsene Probanden mit normaler Nierenfunktion kommt es nicht zur Akkumulation.

Verteilung

Cefiderocol bindet zu 40 bis 60 % an menschliche Plasmaproteine, in erster Linie an Albumin. Der geometrische Mittelwert des Verteilungsvolumens (CV %) von Cefiderocol in der terminalen Phase betrug bei gesunden erwachsenen Probanden (n = 43) nach intravenöser Gabe einer 2 g-Einzeldosis Cefiderocol 18,0 l (18,1 %) und entsprach damit in etwa dem extrazellulären Flüssigkeitsvolumen.

Biotransformation

Nach Gabe einer Einzeldosis von 1 g [¹⁴C]-markiertem Cefiderocol als 1-stündige Infusion entfielen 92,3 % der AUC der Gesamtradioaktivität im Plasma auf Cefiderocol. Der vorherrschende Metabolit, Pyrrolidin-Chlorbenzamid (PCBA, ein Abbauprodukt von Cefiderocol), machte 4,7 % der AUC der Gesamtradioaktivität im Plasma aus, während auf andere, weniger bedeutende Metabolite jeweils < 2 % der AUC der Gesamtradioaktivität im Plasma entfielen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die Pharmakokinetik von Furosemid (ein OAT1- und OAT3-Substrat) oder Metformin (ein OCT1-, OCT2- und MATE2-K-Substrat) wurde durch die gleichzeitige Anwendung mit 2 g-Dosen Cefiderocol alle 8 Stunden nicht beeinflusst. Die gleichzeitige Anwendung mit 2 g-Dosen Cefiderocol alle 8 Stunden erhöhte die AUC von Rosuvastatin (ein OATP1B3-Substrat) um 21 %, was als nicht klinisch bedeutsam eingestuft wurde.

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit betrug bei gesunden erwachsenen Probanden 2 bis 3 Stunden. Der geometrische Mittelwert (% CV) der Clearance von Cefiderocol wird bei gesunden Probanden auf 5,18 l/h (17,2 %) geschätzt. Cefiderocol wird in erster Linie über die Nieren ausgeschieden. Nach Gabe einer Einzeldosis von 1 g [¹⁴C]-markiertem Cefiderocol als 1-stündige Infusion wurden 98,6 % der Gesamtradioaktivität der gegebenen Dosis im Harn und 2,8 % der gegebenen Dosis in den Fäzes ausgeschieden; 90,6 % der gegebenen Dosis Cefiderocol wurden als unveränderte Substanz im Harn ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Cefiderocol zeigt im Dosisbereich von 100 mg bis 4.000 mg eine lineare Pharmakokinetik.

Besondere Patientengruppen

In einer populationspharmakokinetischen Analyse hatten die Faktoren Alter, Geschlecht oder ethnische Abstammung keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Cefiderocol.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien zu Cefiderocol mit Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Cefiderocol-Einzeldosen zu 1 g wurde bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (n = 8, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²), mäßiger Nierenfunktionsstörung (n = 7, eGFR 30 bis < 60 ml/min/1,73 m²), schwerer Nierenfunktionsstörung (n = 6, eGFR von unter 30 ml/min/1,73 m²) oder terminaler Niereninsuffizienz (ESRD, End-Stage Renal Disease) mit Dialysepflicht (n = 8) sowie bei gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion (n = 8, geschätzte Kreatinin-Clearance von mindestens 90 ml/min) untersucht. Die Verhältnisse der geometrischen Mittelwerte (GMR; leicht, mäßig, schwer oder ESRD ohne Hämodialyse versus normale Nierenfunktion) und die 90 %-Konfidenzintervalle (KI) für die AUC von Cefiderocol betragen 1,0 (0,8; 1,3), 1,5 (1,2; 1,9), 2,5 (2,0; 3,3) bzw. 4,1 (3,3; 5,2). Durch eine 3- bis 4-stündige Hämodialysesitzung wird Fetroja zu etwa 60 % entfernt.

Es wird erwartet, dass sich mit den empfohlenen Dosisanpassungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung unterschiedlichen Grades eine vergleichbare Exposition erzielen lässt wie bei Personen mit normaler Nierenfunktion oder leichter Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit erhöhter renaler Clearance

Simulationen mit dem populationspharmakokinetischen Modell zeigten, dass durch die empfohlene Dosisanpassung bei Patienten mit erhöhter renaler Clearance eine vergleichbare Fetroja-Exposition, einschließlich % T>MHK, erzielt wird wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Leberfunktionsstörung

Da die hepatische Metabolisierung/Exkretion für die Elimination von Fetroja nur eine geringe Rolle spielt, wird nicht erwartet, dass eine Leberfunktionsstörung Einfluss auf die Elimination von Fetroja hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie oder Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Cefiderocol durchgeführt.

Cefiderocol zeigte in einem *In-vitro*-Rückmutationstest an Bakterien sowie in einem *In-vitro*-HPRT-Genmutationstest an menschlichen Zellen keine Mutagenität. Ein *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest an kultivierten TK6-Zellen und ein *In-vitro*-Mauslymphomassay (MLA) fielen positiv aus. *In-vivo*-Tests (Mikronukleustest und Comet-Assay an Ratten) lieferten keine Hinweise auf eine Genotoxizität.

Cefiderocol führte bei Ratten, die mit bis zu 1.000 mg/kg/Tag Cefiderocol intravenös behandelt wurden, zu keiner Beeinträchtigung der Fertilität oder frühembryonalen Entwicklung; dies entspricht einem Sicherheitsfaktor gegenüber der klinischen Exposition von 0,8. Es gab keine Hinweise auf Teratogenität oder Embryotoxizität bei Ratten oder Mäusen, die 1.000 mg/kg/Tag bzw. 2.000 mg/kg/Tag erhielten, was einem Sicherheitsfaktor gegenüber der klinischen Exposition von 0,9 bzw. 1,3 entspricht.

Cefiderocol hatte bei juvenilen Ratten, die vom postnatalen Tag 7 (PND7) bis PND27 subkutan 1.000 mg/kg/Tag oder von PND28 bis PND48 intravenös 600 mg/kg/Tag erhielten, keine unerwünschten Auswirkungen auf Wachstum und Entwicklung, einschließlich der verhaltensneurologischen Funktion.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Sucrose
- Natriumchlorid
- Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver

3 Jahre.

Stabilität der rekonstituierten Lösung in der Durchstechflasche

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde bei 25 °C für die Dauer von 1 Stunde nach der Rekonstitution belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte Infusionslösung unverzüglich appliziert werden, es sei denn, das Öffnen/die Rekonstitution erfolgten mit Verfahren, die eine mikrobielle Kontamination ausschließen. Wird die Infusionslösung nicht unverzüglich angewendet, liegen die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, und die Aufbewahrungsdauer sollte 1 Stunde bei 25 °C nicht überschreiten.

Stabilität der verdünnten Lösung im Infusionsbeutel

Die chemische, mikrobiologische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung nach der Verdünnung ist für 6 Stunden bei 25 °C sowie für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C lichtgeschützt und anschließend für 6 Stunden bei 25 °C belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Infusionslösung unverzüglich appliziert werden. Wird die Infusionslösung nicht unverzüglich appliziert, liegen die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Die Aufbewahrungsdauer sollte im Normalfall 6 Stunden bei 25 °C oder 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C lichtgeschützt und anschließend 6 Stunden bei 25 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt. Der 6-Stunden-Zeitraum bei 25 °C sollte den Zeitraum der 3-stündigen Infusion einschließen (siehe Abschnitt 4.2). Falls die Infusionslösung im Kühlschrank gelagert wurde, muss der Infusionsbeutel nach Entnahme aus dem Kühlschrank vor der Anwendung Raumtemperatur erreichen.

Hinweise zur Zubereitung der Lösung für die Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

In der Originalverpackung 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

14 ml-Durchstechflasche (Typ-I-Klarglas), Chlorobutyl-Elastomer-Stopfen, Aluminiumsiegel und Flip-off-Verschlusskappe aus Kunststoff. Die Durchstechflaschen sind in einer Faltschachtel verpackt.

Packungsgröße mit 10 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch vorgesehen.

Das Pulver soll mit 10 ml 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung oder mit 5%iger Glukose-Injektionslösung rekonstituiert werden. Diese sind den 100 ml-Beuteln zu entnehmen, die zur Herstellung der endgültigen Infusionslösung verwendet werden sollen. Zum Auflösen leicht schütteln. Die Durchstechflasche(n) anschließend stehen lassen, bis sich der auf der Oberfläche entstandene Schaum zurückgebildet hat (in der Regel innerhalb von 2 Minuten). Das endgültige Volumen der rekonstituierten Lösung in der Durchstechflasche beträgt etwa 11,2 ml (Achtung: die rekonstituierte Lösung darf nicht direkt injiziert werden).

Um die gewünschte Dosis zu erhalten, wird das entsprechende Volumen der rekonstituierten Lösung aus der Durchstechflasche entnommen (siehe Angaben in Tabelle 4). Geben Sie das entnommene Volumen in den Infusionsbeutel, der den Rest der 100 ml der 0,9%igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung oder der 5%igen Glukose-Injektionslösung enthält, und kontrollieren Sie die entstandene verdünnte Arzneimittellösung im Infusionsbeutel vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen. Verwenden Sie keine Lösung, die verfärbt ist oder sichtbare Partikel aufweist.

Siehe Tabelle 4

Die Herstellung und die Applikation der Lösung müssen mit standardmäßiger aseptischer Technik erfolgen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Shionogi B. V.
 Kingsfordweg 151
 1043GR Amsterdam
 Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1434/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

23.04.2020

10. STAND DER INFORMATION

April 2020

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

Tabelle 4 Herstellung der Cefiderocol-Dosen

Cefiderocol-Dosis	Anzahl der zu rekonstituierenden Durchstechflaschen mit 1 g Cefiderocol	Volumen, das den/der rekonstituierten Durchstechflasche(n) zu entnehmen ist	Erforderliches Gesamtvolumen der Cefiderocol-Lösung zur weiteren Verdünnung in mindestens 100 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5%iger Glukose-Injektionslösung
2 g	2 Durchstechflaschen	11,2 ml (Gesamtinhalt) von beiden Durchstechflaschen	22,4 ml
1,5 g	2 Durchstechflaschen	11,2 ml (Gesamtinhalt) aus der ersten Durchstechflasche UND 5,6 ml aus der zweiten Durchstechflasche	16,8 ml
1 g	1 Durchstechflasche	11,2 ml (Gesamtinhalt)	11,2 ml
0,75 g	1 Durchstechflasche	8,4 ml	8,4 ml

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt