

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fetcroja 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Cefiderocolsulfattosilat 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

Fetcroja 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, Fetcroja 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

Tabelle 1 Dosierungsempfehlungen für Fetcroja¹ 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 .

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

²Berechnung nach der Cockcroft-Gault-Formel.

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Tabelle 2 Dosierungsempfehlungen für Fetcroja 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

¹Berechnung nach der Cockcroft-Gault-Formel.

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

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 Fetcroja bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Fetcroja 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.

Falls eine Behandlung mit einer Kombination aus einem anderen Arzneimittel und Fetcroja unvermeidlich ist, darf die Anwendung nicht mit derselben Spritze oder nicht in derselben Infusionslösung erfolgen. Es wird empfohlen, intravenöse Infusionsleitungen zwischen den Anwendungen der einzelnen Arzneimittel gründlich zu spülen.

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 Cefiderocol sein. Vor Einleitung einer Fetcroja-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 Fetcroja sofort abgesetzt werden und es muss eine angemessene Notfallbehandlung eingeleitet werden.

Clostridioides-difficile-assoziierte Diarröhö

Es liegen Berichte über *Clostridioides-difficile*-assoziierte Diarröhö nach Anwendung von Cefiderocol vor (siehe Abschnitt 4.8). Der Schweregrad der Erkrankung kann von leichter Diarröhö bis hin zu einer tödlich verlaufenden Colitis reichen. Bei Patienten, die während oder nach der Behandlung mit Cefiderocol eine Diarröhö 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 Cefiderocol und 38 Patienten mit der besten verfügbaren Therapie gegen Infektionen durch Carbapenem-resistente Erreger behandelt wurden.

Gesamt mortalität 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 Gesamt mortalitätsrate festgestellt als bei Patienten, die die beste verfügbare Therapie (BAT, Best Available Therapy) erhielten. Die höhere Gesamt mortalitätsrate 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 Gesamt mortalität 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 Erreger 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

Auf Grundlage von *In-vitro*-Studien und zwei klinischen Studien der Phase I werden keine signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Cefiderocol und Substraten, Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom-P450-Enzymen (CYPs) oder Transportern 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 Diarröh (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 ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); 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.

Tabelle 3 Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorgan-klasse	Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Nicht bekannt
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Candidiasis, einschließlich orale Candidose, vulvovaginale Candidose, Candida im Urin und Candida-Infektion, <i>Clostridioides difficile</i> -Kolitis, einschließlich pseudomembranöse Kolitis und <i>Clostridioides difficile</i> -Infektion		
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			Neutropenie
<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>	Diarröh, Übelkeit, Erbrechen		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Ausschlag, einschließlich makulöser Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, erythematöser Hautausschlag und Medikamentenausschlag		
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>			Chromaturie

<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 anomalous, einschließlich Leberfunktionstest erhöht, Leberenzym erhöht, Transaminasen erhöht und Leberfunktionstest anomalous, Kreatinin im Blut erhöht	Harnstoff im Blut erhöht	

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

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 Hämodialyse Sitzung werden etwa 60 % des Cefiderocols entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere beta-Lactam Antibiotika. 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.

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, Tigecycline oder Vancomycin.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) für Cefiderocol festgelegt und sind hier aufgeführt:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Zeit, in der die Plasmakonzentrationen von ungebundenem Cefiderocol die minimale Hemmkonzentration (% $fT_{>MHC}$) für den 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 Fetcroja 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 Midazolam (ein CYP3A-Substrat), 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 Dialyseplicht ($n = 8$) 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 betrugen 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 Fetcroja 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 Fetcroja-Exposition, einschließlich % T>MHK, erzielt wird wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Leberfunktionsstörung

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

Saccharose
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.

Falls eine Behandlung mit einer Kombination aus einem anderen Arzneimittel und Fetcroja unvermeidlich ist, darf die Anwendung nicht mit derselben Spritze oder nicht in derselben Infusionslösung erfolgen. Es wird empfohlen, intravenöse Infusionsleitungen zwischen den Anwendungen der einzelnen Arzneimittel gründlich zu spülen.

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 Aufbewahrungsduer 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 Aufbewahrungsduer 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 ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

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.

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

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.
Herengracht 464,
1017CA Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1434/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. April 2020

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Nederlande

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Fetcroja 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Cefiderocol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält Cefiderocolsulfattosilat entsprechend 1 g Cefiderocol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Saccharose, Natriumchlorid und Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
10 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung
Vor der Anwendung verdünnen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1434/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Fetcroja 1 g Pulver für ein Konzentrat
Cefiderocol
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 g

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Fetcroja 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Cefiderocol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, dieses Arzneimittels bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Fetcroja und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Fetcroja bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie wird Fetcroja angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Fetcroja aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Fetcroja und wofür wird es angewendet?

Fetcroja enthält den Wirkstoff Cefiderocol. Es ist ein Antibiotikum, das zur Gruppe der sogenannten Cephalosporin-Antibiotika gehört. Antibiotika werden zur Bekämpfung von Bakterien eingesetzt, die Infektionen verursachen.

Fetcroja wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch bestimmte Arten von Bakterien, wenn andere Antibiotika nicht eingesetzt werden können.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Fetcroja bei Ihnen angewendet wird?

Fetcroja darf nicht angewendet werden

- wenn Sie **allergisch gegen Cefiderocol** oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
 - wenn Sie **allergisch gegen andere Antibiotika** sind, die als Cephalosporine bezeichnet werden.
 - wenn Sie schon einmal eine **schwere allergische Reaktion auf bestimmte Antibiotika**, wie z. B. Penicilline oder Carbapeneme, hatten. Dabei können Symptome wie stark ausgeprägtes Abschälen der Haut, Anschwellen von Händen, Gesicht, Füßen, Lippen, Zunge oder Rachen oder Schluckstörungen oder Atemnot aufgetreten sein.
- ➔ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Fetcroja bei Ihnen angewendet wird:

- wenn Sie schon einmal eine **allergische Reaktion auf andere Antibiotika** hatten. Bitte beachten Sie hierzu auch den Abschnitt „Fetcroja darf nicht angewendet werden“ oben.
- wenn Sie **Nierenprobleme** haben. Ihr Arzt kann Ihre Dosis anpassen, um sicherzustellen, dass Sie nicht zu viel oder zu wenig von diesem Arzneimittel erhalten.
- wenn Sie während der Behandlung **an Durchfall** leiden.
- wenn Sie schon einmal **Krampfanfälle** (ähnlich wie bei Epilepsie) hatten.

- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Fetcroja bei Ihnen angewendet wird.

Neuinfektion

Fetcroja bekämpft zwar bestimmte Bakterien, es besteht jedoch die Möglichkeit, dass Sie während oder nach der Behandlung an einer anderen Infektion erkranken, die von einem anderen Erreger verursacht wird. Ihr Arzt wird Sie engmaschig auf etwaige Neuinfektionen überwachen und Ihnen bei Bedarf eine andere Behandlung geben.

Blut-/Laboruntersuchungen

Wenn bei Ihnen eine Blutuntersuchung oder Laboruntersuchungen durchgeführt werden, informieren Sie Ihren Arzt, dass Sie Fetcroja erhalten. Das ist wichtig, weil die Ergebnisse dieser Untersuchungen unter Umständen beeinflusst werden können. Bei einem sogenannten „Coombs-Test“ wird nach Antikörpern gesucht, die rote Blutkörperchen zerstören können oder die von der Reaktion Ihres Immunsystems auf Fetcroja betroffen sein könnten. Fetcroja kann auch zu falsch-positiven Ergebnissen bei Urinstreifentests (auf Protein im Urin oder Diabetes-Marker) führen.

Kinder und Jugendliche

Fetcroja darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Das liegt daran, dass nicht bekannt ist, ob das Arzneimittel in diesen Altersgruppen sicher angewendet werden kann.

Anwendung von Fetcroja zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fetcroja hat keinen Einfluss auf Ihre Fähigkeit, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen.

Fetcroja enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 7,64 mmol (176 mg) Natrium pro Durchstechflasche. Die Tagesdosis beträgt 2,1 g, was knapp über der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g liegt. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Fetcroja bei Ihnen angewendet wird, wenn Sie eine kochsalzarme (natriumarme) Diät einhalten sollen.

3. Wie wird Fetcroja angewendet?

Ihr Arzt oder eine medizinische Fachkraft wird Ihnen dieses Arzneimittel dreimal täglich als Infusion (Tropf) in eine Vene geben; die Infusion dauert 3 Stunden. Die übliche empfohlene Dosis beträgt 2 g.

Wie viele Tage lang Sie mit Fetcroja behandelt werden, hängt von der Art Ihrer Infektion ab und davon, wie gut Ihre Infektion abklingt.

Wenn Sie an der Stelle, an der die Fetcroja-Infusion in Ihre Vene gegeben wird, Schmerzen haben, informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Patienten mit Nierenproblemen

Wenn Sie Nierenprobleme haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Fetcroja bei Ihnen angewendet wird. Ihr Arzt wird Ihre Fetcroja-Dosis anpassen.

Wenn Sie eine größere Menge von Fetcroja erhalten haben, als Sie sollten

Da Ihnen Fetcroja von einem Arzt oder von einer medizinischen Fachkraft gegeben wird, ist es unwahrscheinlich, dass Sie eine falsche Dosis erhalten. Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie denken, dass Sie eine größere Menge von Fetcroja erhalten haben, als Sie sollten.

Wenn bei Ihnen die Anwendung von Fetcroja vergessen wurde

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie denken, dass Sie eine Dosis Fetcroja nicht erhalten haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bei sich feststellen – Sie benötigen unter Umständen dringend eine medizinische Behandlung:

- **Schwere allergische Reaktion** – mit Anzeichen wie plötzliches Anschwellen von Lippen, Gesicht, Rachen oder Zunge; schwerer Hautausschlag oder andere schwere Hautreaktionen; Schluckbeschwerden oder Atmungsprobleme. Diese Reaktion kann lebensbedrohlich sein.
- Sich verschlimmernder oder anhaltender **Durchfall** oder Stuhl mit Blut- oder Schleimbeimengungen. Der Durchfall kann während der Behandlung auftreten oder auch danach. Wenn das der Fall ist, nehmen Sie keine Arzneimittel ein, die die Darmtätigkeit unterdrücken oder verlangsamen.
- ➔ **Informieren Sie sofort Ihren Arzt**, wenn Sie eine der oben genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen bei sich feststellen.

Sonstige Nebenwirkungen

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich feststellen.

Häufig

(kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit oder Erbrechen
- Schwellung, Rötung und/oder Schmerzen um die Einstichstelle der Nadel herum, also dort, wo das Arzneimittel in die Vene infundiert wird
- Pilzinfektionen, z. B. Soor
- Anstieg der Leberenzyme, ersichtlich aus Blutuntersuchungen
- Husten
- Hautausschlag mit kleinen erhabenen Hautveränderungen
- Schwere Darminfektion, die als *Clostridioides-difficile*-Kolitis bezeichnet wird. Symptome sind wässrige Durchfälle, Bauchschmerzen, Fieber usw.
- Kreatininwerte im Blut erhöht

Gelegentlich

(kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Harnstoffwerte im Blut erhöht
- Allergie gegen Fetcroja

Nicht bekannt

(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Erniedrigte Anzahl bestimmter weißer Blutkörperchen (neutrophile Granulozyten)
- Verfärbung des Urins (Chromaturie)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Fetcroja aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ungeöffnete Durchstechflaschen sind im Kühlschrank (2° C - 8° C) aufzubewahren.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Fetcroja enthält

- Der Wirkstoff ist: Cefiderocolsulfattosilat entsprechend 1 g Cefiderocol.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Saccharose, Natriumchlorid und Natriumhydroxid.

Wie Fetcroja aussieht und Inhalt der Packung

Fetcroja ist ein weißes bis gebrochen weißes Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche. Es wird in Packungen zu 10 Durchstechflaschen angeboten.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**AT, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, EL, FI, HR,
HU, IE, IS, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL,
PT, RO, SE, SI, SK**
Shionogi B.V. Tel/Tel./ Тел./ Tlf./ Tél/ Puh/
Sími/ Τηλ:
+31 (0)20 703 8327
contact@shionogi.eu

España
Shionogi SLU
Tel: + 34 911 239 258
contacta@shionogi.eu

Deutschland
Shionogi GmbH
Tel: + 49 (0)30 2062980 66
kontakt@shionogi.eu

Italia
Shionogi Srl
Tel: + 39 06 94 805 118
contattaci@shionogi.eu

France

Shionogi SAS
Tel: +33 (0) 186655806
contactfrance@shionogi.eu

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

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 der Tabelle unten). 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.

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

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

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, mit Ausnahme derer, die weiter oben in diesem Abschnitt aufgeführt sind. Falls eine Behandlung mit einer Kombination aus einem anderen Arzneimittel und Fetcroja unvermeidlich ist, darf die Anwendung nicht mit derselben Spritze oder nicht in derselben Infusionslösung erfolgen. Es wird empfohlen, intravenöse Infusionsleitungen zwischen den Anwendungen der einzelnen Arzneimittel gründlich zu spülen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.