

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

### Maxipime® 1,0 g / Maxipime® 2,0 g

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Wirkstoff: Cefepim Dihydrochlorid-Monohydrat

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Wirkstoff:

#### Maxipime® 1,0 g

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält:

1,0 g Cefepim (als Cefepim Dihydrochlorid-Monohydrat)

#### Maxipime® 2,0 g

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält:

2,0 g Cefepim (als Cefepim Dihydrochlorid-Monohydrat)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Es handelt sich um ein weißes bis schwach gelbliches Pulver, welches in Wasser leicht löslich ist.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Erwachsene

Zur Behandlung von Infektionen, die durch Cefepim-empfindliche Erreger verursacht werden:

- Bakteriämie, die mit einer der hier genannten Infektionen assoziiert wird oder vermutlich damit in Zusammenhang steht;
  - schwere Lungenentzündung;
  - schwere Infektionen der Harnwege;
  - Infektionen des Bauchraumes, einschließlich Peritonitis;
- Eine Kombinationstherapie mit einem weiteren Antibiotikum ist unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils des Patienten und der zu erwartenden bzw. nachgewiesenen Erreger gegebenenfalls zu empfehlen.

- Infektionen der Gallenblase und Gallenwege;
- empirische Behandlung von febrilen Episoden bei Patienten mit mittelschwerer (neutrophile Granulozyten  $\leq 1000/\text{mm}^3$ ) bzw. schwerer (neutrophile Granulozyten  $\leq 500/\text{mm}^3$ ) Neutropenie. Bei Patienten mit hohem Risiko für eine schwere Infektion (z. B. Patienten mit kürzlich erfolgter Knochenmarktransplantation, mit niedrigem Blutdruck bei der Vorstellung, mit zugrunde liegender hämatologischer Malignität oder schwerer oder lang anhaltender Neutropenie) kann eine antimikrobielle Monotherapie ungeeignet sein. Die Datenlage für die Wirksamkeit einer Cefepim-Monotherapie ist bei solchen Patienten unzureichend. Eine Kombinationstherapie mit einem Antibiotikum aus

der Gruppe der Aminoglykoside oder der Glykopeptide ist unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils des Patienten gegebenenfalls zu empfehlen.

#### Kinder

Zur Behandlung von Infektionen, die durch Cefepim-empfindliche Erreger verursacht werden:

- Bakteriämie, die mit einer der hier genannten Infektionen assoziiert wird oder vermutlich damit in Zusammenhang steht;
- schwere Lungenentzündung;
- schwere Infektionen der Harnwege;
- bakterielle Meningitis;
- empirische Behandlung von febrilen Episoden bei Patienten mit mittelschwerer (neutrophile Granulozyten  $\leq 1000/\text{mm}^3$ ) bzw. schwerer (neutrophile Granulozyten  $\leq 500/\text{mm}^3$ ) Neutropenie. Bei Patienten mit hohem Risiko für eine schwere Infektion (z. B. Patienten mit kürzlich erfolgter Knochenmarktransplantation, mit niedrigem Blutdruck bei der Vorstellung, mit zugrunde liegender hämatologischer Malignität oder schwerer oder lang anhaltender Neutropenie) kann eine antimikrobielle Monotherapie ungeeignet sein. Die Datenlage für die Wirksamkeit einer Cefepim-Monotherapie ist bei solchen Patienten unzureichend. Eine Kombinationstherapie mit einem Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside oder der Glykopeptide ist unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils des Patienten gegebenenfalls zu empfehlen.

### 4.2 Dosierung,

#### Art und Dauer der Anwendung

Zur individuellen Dosierung stehen Maxipime 1,0 g und Maxipime 2,0 g zur Verfügung.

Maxipime wird nach Auflösung intravenös verabreicht und kann entweder als langsame Injektion über 3–5 Minuten oder als Kurzzeitinfusion über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten verabreicht werden.

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

Dosierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion:

**Erwachsene und Kinder ab 40 kg Körpergewicht (etwa 12 Jahre):**

Einzeldosis Cefepim und Dosierungsintervall	
<b>Schwere Infektionen:</b>	<b>Sehr schwere Infektionen:</b>
- Sepsis	- Infektionen des Bauchraumes einschließlich Peritonitis
- Lungenentzündung	- Empirische Behandlung febriler Episoden bei Neutropenie
- Komplizierte Harnwegsinfektionen	
- Infektionen der Gallenblase und Gallenwege	
2,0 g alle 12 Stunden	2,0 g alle 8 Stunden

#### Dauer der Anwendung:

Die Behandlungsdauer beträgt üblicherweise 7–10 Tage. Maxipime sollte im Allgemeinen nicht kürzer als 7 Tage und nicht länger als 14 Tage pro Behandlung angewendet werden. Bei der empirischen Behandlung der febrilen Neutropenie beträgt die übliche Behandlungsdauer 7 Tage oder solange, bis die Neutropenie zurückgegangen ist.

Siehe Tabelle 1 unten

Die Erfahrungen bei Kindern unter 2 Monaten sind begrenzt, wobei diese Erfahrungen mit einer Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht gewonnen wurden. Jedoch lässt sich aus den pharmakokinetischen Daten bei Patienten über 2 Monaten ableiten, dass eine Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht alle 12 oder 8 Stunden für Kinder im Alter von 1–2 Monaten ausreichend ist. Kinder dieses Alters sollten während der Verabreichung sorgfältig überwacht werden.

Bei Kindern mit einem Körpergewicht von mehr als 40 kg gilt die Dosierungsempfehlung für Erwachsene (siehe Tabelle). Bei Kindern über 12 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg sollen die Dosierungsempfehlungen für jüngere Patienten mit einem Körpergewicht  $\leq 40$  kg angewendet werden. Die Dosierung bei Kindern soll nicht die Maximaldosis für Erwachsene (2,0 g alle 8 Stunden) übersteigen.

**Tabelle 1: Kinder ab 1 Monat bis zu 40 kg Körpergewicht (etwa 12 Jahre):**

Einzeldosis Cefepim (mg/kg KG)/Dosierungsintervall/Behandlungsdauer		
	<b>Schwere Infektionen:</b>	<b>Sehr schwere Infektionen:</b>
	- Lungenentzündung	- Sepsis
	- Komplizierte Harnwegsinfektionen	- Bakterielle Meningitis
		- Empirische Behandlung febriler Episoden bei Neutropenie
Kinder ab 2 Monate bis $\leq 40$ kg KG	50 mg/kg KG alle 12 Stunden <b>schwerere Infektionen:</b> 50 mg/kg KG alle 8 Stunden Dauer: 10 Tage	50 mg/kg KG alle 8 Stunden  Dauer: 7–10 Tage
Säuglinge von 1–2 Monaten	30 mg/kg KG alle 12 Stunden <b>schwerere Infektionen:</b> 30 mg/kg KG alle 8 Stunden Dauer: 10 Tage	30 mg/kg KG alle 8 Stunden  Dauer: 7–10 Tage

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

**Erwachsene und Kinder ab 40 kg Körpergewicht (etwa 12 Jahre):**

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.

In der Tabelle 2 rechts oben ist die daran anschließende Dosierung (Erhaltungsdosierung) angegeben.

**Dialyse-Patienten:**

Bei **Hämodialyse** sind ca. 68% der im Körper befindlichen Cefepim-Gesamtmenge nach Dialyse über 3 Stunden ausgeschieden. Ein pharmakokinetisches Modelling weist darauf hin, dass bei Hämodialyse-Patienten eine Dosisreduktion notwendig ist. Folgende Dosierung wird empfohlen:

- 1,0 g Cefepim am ersten Behandlungstag, an den folgenden Tagen jeweils 0,5 g Cefepim/Tag bei allen Infektionen außer febriler Neutropenie. Hier beträgt die Dosis 1,0 g pro Tag.

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

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, die eine kontinuierliche **Peritonealdialyse** erhalten, wird folgende Dosierung empfohlen:

- alle 48 Stunden 1,0 g Cefepim bei **schweren Infektionen** (Sepsis, Lungenentzündung, komplizierte Harnwegsinfektionen, Infektionen der Gallenblase und Gallenwege);
- alle 48 Stunden 2,0 g Cefepim bei **sehr schweren Infektionen** (Infektionen des Bauchraumes einschließlich Peritonitis, empirische Behandlung von febriler Neutropenie).

**Kinder ab 1 Monat bis zu 40 kg Körpergewicht (etwa 12 Jahre):**

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 die gleiche Verlängerung des Dosierungsintervalls und/oder Reduzierung der Dosis empfohlen wie bei Erwachsenen, entsprechend den nebenstehenden Tabellen 3 und 4.

**Leberfunktionsstörung:**

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

**Ältere Patienten:**

Da ältere Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit eine verminderte Nierenfunktion aufweisen, sollte die Wahl der Dosierung mit Sorgfalt erfolgen und die Nierenfunktion überwacht werden. Eine Anpassung der Dosierung wird empfohlen, wenn die Nierenfunktion beeinträchtigt ist (siehe Abschnitt 4.4).

**Tabelle 2**

	Empfohlene Erhaltungsdosierung: Einzeldosis Cefepim und Dosierungsintervall	
Kreatinin-Clearance (ml/min)	<b>Schwere Infektionen:</b> – Sepsis – Lungenentzündung – Komplizierte Harnwegsinfektionen – Infektionen der Gallenblase und Gallenwege	<b>Sehr schwere Infektionen:</b> – 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

**Tabelle 3: Kinder ab 2 Monaten bis zu 40 kg Körpergewicht (etwa 12 Jahre):**

Einzeldosis Cefepim (mg/kg KG)/Dosierungsintervall		
Kreatinin-Clearance (ml/min)	<b>Schwere Infektionen:</b> – Lungenentzündung – Komplizierte Harnwegsinfektionen	<b>Sehr schwere Infektionen:</b> – 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 4: Säuglinge im Alter von 1–2 Monaten:**

Einzeldosis Cefepim (mg/kg KG)/Dosierungsintervall		
Kreatinin-Clearance (ml/min)	<b>Schwere Infektionen:</b> – Lungenentzündung – Komplizierte Harnwegsinfektionen	<b>Sehr schwere Infektionen:</b> – 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

**Art der Anwendung:**

Maxipime wird nach Auflösung intravenös verabreicht. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

**Hinweise zur Verwendung der gebrauchsfertigen Lösung:**

Die vorschriftsmäßig zubereiteten gebrauchsfertigen Lösungen können eine gelbe bis gelbbraune Farbe annehmen. Dies ist kein Anzeichen für eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit von Maxipime.

Der Inhalt einer Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Reste einer gebrauchsfertigen Lösung müssen vernichtet werden.

Die jeweilige gebrauchsfertige Lösung sollte vor der Anwendung mit bloßem Auge auf Schwebeteilchen untersucht und gegebenenfalls verworfen werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Maxipime ist kontraindiziert bei
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Cefepim oder den in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteil
  - Überempfindlichkeit gegen die Antibiotikaklasse der Cephalosporine oder irgendein anderes Beta-Lactam-Antibiotikum (z. B. Penicilline, Monobaktame oder Carbapeneme).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

**Überempfindlichkeitsreaktionen**

Wie bei allen Beta-Lactam-Antibiotika wurden schwere Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, vereinzelt auch mit tödlichem Ausgang.

Vor Einleitung einer Behandlung mit Cefepim ist sorgfältig nachzuprüfen, ob der Patient früher jemals Überempfindlichkeitsreaktionen

gegen Cefepim, Beta-Lactame oder andere Arzneimittel hatte.

Bei Patienten mit Asthma oder Allergiebereitschaft in der Vorgeschichte ist Cefepim mit Vorsicht anzuwenden. Der Patient muss bei der ersten Anwendung sorgfältig überwacht werden. Beim Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen jeder Art ist die Behandlung sofort abzusetzen.

Bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen kann die Gabe von Epinephrin oder die Einleitung anderer geeigneter therapeutischer Maßnahmen erforderlich sein.

#### **Antibakterielle Aktivität von Cefepim**

Aufgrund des relativ begrenzten Spektrums an antibakterieller Aktivität von Cefepim, eignet sich Cefepim nicht zur Behandlung einiger Infektionstypen, wenn das Pathogen nicht bereits dokumentiert und als empfindlich gegen Cefepim bekannt ist. Zumindest sollte eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit dafür bestehen, dass das(die) Pathogen(e) sich für eine Behandlung mit Cefepim eignet(eignen) (siehe Abschnitt 5.1).

#### **Eingeschränkte Nierenfunktion**

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\leq$  50 ml/min) oder anderen Bedingungen, welche die Nierenfunktion beeinträchtigen, muss die Dosierung von Maxipime angepasst werden, um die langsamere Ausscheidung durch die Niere auszugleichen. Da bei normaler Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Bedingungen, welche die Nierenfunktion beeinträchtigen, hohe und länger anhaltende antibiotische Serumspiegel auftreten können, muss die Erhaltungsdosis bei solchen Patienten reduziert werden. Die weitere Dosierung muss in Abhängigkeit von der Einschränkung der Nierenfunktion, der Schwere der Infektion und der Empfindlichkeit der ursächlichen Erreger festgelegt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Während der Überwachung nach Markteinführung sind folgende schwere Nebenwirkungen berichtet worden: reversible Enzephalopathie (Bewusstseinsstörungen mit Verwirrtheit, Halluzinationen, Stupor und Koma), Myoklonus, Krampfanfälle (auch mit nicht konvulsivem Status epilepticus), und/oder Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Fälle traten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf, die Dosen von Maxipime erhielten, die oberhalb der Empfehlungen lagen.

Im Allgemeinen gingen die neurotoxischen Symptome nach dem Absetzen von Cefepim und/oder nach Hämodialyse zurück, jedoch gab es einige Fälle mit tödlichem Ausgang.

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

nicht gegen C. difficile gerichtet ist, zu erwägen.

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

Maxipime darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist. Maxipime darf während der Stillzeit nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

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

#### **Einfluss auf serologische Untersuchungen**

Bei Patienten, die zweimal täglich mit Cefepim behandelt wurden, wurde von einem positiven Coombs-Test berichtet, ohne dass eine Hämolyse vorlag.

Cephalosporinantibiotika können einen falsch-positiven Nachweis auf Glucose im Urin ergeben, wenn Tests verwendet werden, die auf der Reduktion von Kupfer basieren (Benedict-Reagenz oder Fehlingsche Lösung oder Clinitest-Tabletten), jedoch nicht bei Glycosurie-Tests, die Enzym-basiert sind (Glucoseoxidase). Deshalb werden Glucosetestkits empfohlen, die auf enzymatischer Reaktion der Glucoseoxidase basieren.

#### **Ältere Patienten**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cefepim bei älteren Patienten, die die empfohlene Erwachsenenendosierung erhielten, war mit derjenigen von jüngeren Patienten vergleichbar, außer die Patienten hatten eine eingeschränkte Nierenfunktion. Von mehr als 6400 in klinischen Studien mit Cefepim behandelten Patienten waren 35 % älter als 65 Jahre und 16 % älter als 75 Jahre. Im Vergleich zu jüngeren Patienten wurden eine mäßig verlängerte Eliminations-Halbwertszeit und niedrigere renale Clearance-Werte beobachtet. Eine Dosisanpassung wird empfohlen, wenn die Nierenfunktion beeinträchtigt ist (siehe Abschnitt 4.2).

Cefepim wird im Wesentlichen über die Niere ausgeschieden und das Risiko auf toxische Reaktionen kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöht sein. Da bei älteren Patienten die Wahrscheinlichkeit einer verminderten Nierenfunktion erhöht ist, sollte die Wahl der Dosierung mit Sorgfalt erfolgen und die Nierenfunktion überwacht werden. Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, welche die übliche Dosierung von Cefepim erhielten, sind schwere Nebenwirkungen einschließlich reversibler Enzephalopathie (Bewusstseinsstörungen mit Verwirrtheit, Halluzinationen, Stupor und Koma), Myoklonus, Krampfanfälle (auch mit nicht konvulsivem Status epilepticus), und/oder Nierenversagen aufgetreten (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Gleichzeitige Anwendung zusammen mit bakteriostatischen Antibiotika können die Wirkungsweise von Beta-Lactam-Antibiotika beeinflussen.

Einfluss auf Laborwerte (klinisch-chemische Parameter):

Unter der Behandlung mit Maxipime kann der Coombs-Test falsch positiv ausfallen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Nicht-enzymatische Methoden zur Bestimmung von Glucose (eine Zuckerart) im Urin können ein falsch positives Resultat ergeben. Deshalb sollten enzymatische Bestimmungsmethoden verwendet werden.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Fertilität**

Bei Ratten wurde die Fertilität durch die Anwendung von Cefepim nicht beeinträchtigt. Zur Fertilität beim Menschen unter Cefepimbehandlung liegen keine Daten vor.

##### **Schwangerschaft**

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Cefepim bei Schwangeren vor. Reproduktionsstudien bei Mäusen, Ratten und Kaninchen lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die fetale Entwicklung hin. Tierstudien sind hinsichtlich der Wirkungen auf Schwangerschaft, embryonale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Maxipime darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Cefepim passiert die Plazentaschranke. Ausreichende Erfahrungen mit einer Anwendung von Maxipime am Menschen während der Schwangerschaft liegen bislang nicht vor. Deswegen sollte Maxipime bis zum Vorliegen weiterer Erfahrungen während der Schwangerschaft, insbesondere in den ersten drei Monaten, nur nach strenger Nutzen/Risikoabwägung angewendet werden.

##### **Stillzeit**

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Da unter der Behandlung mit Maxipime jedoch Nebenwirkungen wie Bewusstseinsstörung, Schwindel, Verwirrtheit oder Halluzinationen auftreten können (siehe

Abschnitt 4.8), kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Patienten sollte von dem Führen von Fahrzeugen und dem Bedienen von Maschinen abgeraten werden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit 5598 Patienten traten am häufigsten Nebenwirkungen im Magen-Darmbereich und Überempfindlichkeitsreaktionen auf. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000) und

Unbekannt (Schätzung auf Grund der vorliegenden Daten nicht möglich).

#### Nebenwirkungen während klinischer Studien und nach Markteinführung:

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> Gelegentlich: Orale Candidose, Vaginitis Selten: unspezifische Candidose
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> Sehr häufig: positiver Coombs-Test Häufig: Verlängerung der Prothrombin-Zeit und der partiellen Thromboplastin-Zeit, Anämie, Eosinophilie Gelegentlich: Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie Unbekannt: Aplastische Anämie <sup>1</sup> , hämolytische Anämie <sup>1</sup> , Agranulozytose
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b> Selten: Allergische Reaktion Unbekannt: Anaphylaktischer Schock, Angioödem
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b> Unbekannt: Falsch positiver Urin-Glucose-Test
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b> Unbekannt: Verwirrtheit, Halluzination
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b> Gelegentlich: Kopfschmerzen Selten: Konvulsionen, Parästhesien, Geschmacksveränderungen, Schwindel Unbekannt: Koma, Stupor, Enzephalopathie, Bewusstseinsstörung, Myoklonus
<b>Gefäßerkrankungen</b> Häufig: Gefäßwandentzündung an der Infusionsstelle Selten: Gefäßerweiterung Unbekannt: Hämorrhagien <sup>1</sup>
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b> Selten: Tinnitus
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> Selten: Dyspnoe
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> Häufig: Diarrhoe Gelegentlich: Pseudomembranöse Colitis, Colitis, Übelkeit, Erbrechen Selten: Bauchschmerzen, Verstopfung Unbekannt: Magen-Darm-Störungen

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, Bilirubin im Blut erhöht

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Ausschlag

Gelegentlich: Erythem, Urticaria, Pruritus

Selten: Ödeme

Unbekannt: Toxische epidermale Nekrolyse<sup>1</sup>, Stevens-Johnson-Syndrom<sup>1</sup>, Erythema multiforme<sup>1</sup>

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Gelenkschmerzen

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Erhöhung des Harnstoffstickstoffs im Blut, Erhöhung des Serum-Kreatinins

Unbekannt: Nierenversagen, toxische Nephropathie<sup>1</sup>

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Genitalpruritus

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Reizungen an der Infusionsstelle, Schmerzen und Entzündungen an der Einstichstelle

Gelegentlich: Fieber, Entzündungen an der Infusionsstelle

Selten: Schüttelfrost

#### Untersuchungen

Häufig: Erhöhte alkalische Phosphatase

<sup>1</sup> Nebenwirkungen, die auch bei anderen Cephalosporin-Antibiotika beobachtet wurden.

Das Sicherheitsprofil von Maxipime bei Säuglingen und Kindern ist ähnlich dem bei Erwachsenen. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung von Maxipime in klinischen Studien war Hautrötung.

#### 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 BfArM anzuzeigen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de).

#### 4.9 Überdosierung

Wenn Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Dosen von Cefepim verabreicht werden, die der Nierenfunktion nicht angepasst sind, kann eine unbeabsichtigte Überdosierung die Folge sein (siehe unter Abschnitt 4.2 und 4.4. In Fällen schwerer Überdosierung, speziell bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, kann Cefepim mit Hilfe der Hämodialyse aus dem Körper entfernt werden. Peritonealdialyse ist dafür nicht geeignet.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

#### Pharmakotherapeutische Gruppe

Cefepim ist ein parenterales Betalaktam-Antibiotikum aus der Gruppe der Cephalosporine.

#### ATC-Code

J01DE01

#### Wirkungsweise

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

#### Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

#### Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Cefepim kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

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

#### Grenzwerte

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<b>Enterobacteriales</b>	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
<b>Pseudomonas aeruginosa<sup>1)</sup></b>	≤ 8 mg/l <sup>1)</sup>	> 8 mg/l <sup>1)</sup>
<b>Staphylococcus spp.<sup>2)</sup></b>	– <sup>2)</sup>	– <sup>2)</sup>

Erreger	Sensibel	Resistent
<b>Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G)<sup>3)</sup></b>	– <sup>3)</sup>	– <sup>3)</sup>
<b>Streptococcus pneumoniae</b>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<b>Haemophilus influenzae</b>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<b>Moraxella catarrhalis</b>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<b>Nicht spezifische Grenzwerte<sup>4)</sup>*</b>	≤ 4 mg/l <sup>4)</sup>	> 8 mg/l <sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Der Grenzwert bezieht sich auf die Hochdosis-therapie (2 g dreimal täglich).

<sup>2)</sup> Für *Staphylococcus* spp. wird das Testergebnis von Cefoxitin übernommen. Methicillin (Cefoxitin)-resistente Staphylokokken werden als resistent gegen Cephalosporine bewertet.

<sup>3)</sup> Für *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

<sup>4)</sup> Der Grenzwert für die Bewertungsstufe sensibel bezieht sich auf eine intravenöse Tagesdosis von 2 g × 2 und der Grenzwert für die Bewertungsstufe intermediär bezieht sich auf eine intravenöse Tagesdosis von 3 × 2 g.

\* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

#### Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

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

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Februar 2018):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. Penicillin-resistenter Stämme) <sup>o</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>o</sup>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Acinetobacter pittii</i>

<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>o</sup>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> <sup>%</sup>
<i>Proteus vulgaris</i> <sup>o</sup>
<i>Serratia liquefaciens</i> <sup>o</sup>
<i>Serratia marcescens</i>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>o</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus hominis</i> <sup>+</sup>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> <sup>%</sup>
<i>Klebsiella oxytoca</i> <sup>%</sup>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>%</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Legionella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

<sup>o</sup> Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

<sup>+</sup> In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

<sup>%</sup> Extended Spectrum Beta-Laktamase (ESBL) bildende Stämme sind immer resistent.

<sup>o</sup> Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In Tabelle 5 auf Seite 6 sind die mittleren Cefepim-Konzentrationen im Plasma bei männlichen Erwachsenen zusammengestellt, die als Einmalgabe über 30 Minuten

Cefepim als i. v. Infusion oder als i. m. Injektion in einer Dosis von 500 mg, 1,0 g und 2,0 g erhalten haben.

### Verteilung:

Die Bindung von Cefepim an Serumproteine beträgt 16,4 % und ist unabhängig von der Cefepim-Konzentration im Serum.

### Biotransformation:

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

### Elimination:

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

### Nierenfunktionsstörungen:

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

### Leberfunktionsstörung:

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist die Pharmakokinetik nach einer Einzeldosis von 1,0 g nicht verändert. Daher ist eine Anpassung der Dosierung nicht erforderlich.

### Ältere Patienten:

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

### Kinder:

Die Pharmakokinetik nach Einzel- und Mehrfachgabe wurde bei Patienten im Alter von 2,1 Monaten bis 11,2 Jahren untersucht, wobei 50 mg/kg KG durch i. v. Infusion oder i. m. Injektion verabreicht wurden. Bei Mehrfachgabe wurde diese Dosis alle 8 oder 12 Stunden über mindestens 48 Stunden verabreicht.

Nach i. v. Einzeldosis betrug die Gesamtausscheidungsrate 3,3 ml/min/kg und das

Tabelle 5

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

Tabelle 6

Menge Cefepim pro Durchstechflasche	Volumen des zugeetzten Lösungsmittels (ml)	Verfügbares Endvolumen ca. (ml)	Konzentration an Cefepim ca. (mg/ml)
1,0 g	10,0	11,4	90
2,0 g	10,0	12,8	160

Tabelle 7

Konzentration Cefepim (mg/ml):	Kompatibel (mischbar) mit:	Lösungs- bzw. Verdünnungsmittel	Lagerung der gebrauchsfertigen Infusionslösung
40	Amikacin 6 mg/ml	Natriumchlorid-Lösung 0,9 % oder Glucose-Lösung 5 %	maximal 24 Stunden im Kühlschrank (2–8 °C)
4–40	Clindamycin 0,25–6 mg/ml	Natriumchlorid-Lösung 0,9 % oder Glucose-Lösung 5 %	maximal 24 Stunden im Kühlschrank (2–8 °C)
4	Heparin 10–50 IE/ml	Natriumchlorid-Lösung 0,9 % oder Glucose-Lösung 5 %	maximal 24 Stunden im Kühlschrank (2–8 °C)
4	Kaliumchlorid 10–40 mval/l	Natriumchlorid-Lösung 0,9 % oder Glucose-Lösung 5 %	maximal 24 Stunden im Kühlschrank (2–8 °C)
4	Theophyllin 0,8 mg/ml	Glucose-Lösung 5 %	maximal 24 Stunden im Kühlschrank (2–8 °C)
1–4	parenteraler Nährlösung	–	maximal 24 Stunden im Kühlschrank (2–8 °C)
0,125–0,25	peritonealer Dialyse-Lösung	–	maximal 24 Stunden im Kühlschrank (2–8 °C)

durchschnittliche Verteilungsvolumen betrug 0,3 l/kg. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit betrug 1,7 Stunden. 60,4 % der verabreichten Dosis wurde unverändert im Urin wieder gefunden, die renale Clearance mit etwa 2,0 ml/min/kg stellt den primären Eliminationsweg dar.

Die mittlere Plasmakonzentration von Cefepim war nach der ersten Dosis ähnlich der im Steady State mit einer nur geringfügigen Akkumulation nach Mehrfachgabe. Die anderen pharmakokinetischen Parameter bei Säuglingen und Kindern unterschieden sich nach der ersten Dosis und im Steady State nicht, unabhängig von Dosierungsintervall (alle 12 oder 8 Stunden). Des Weiteren konnten keine Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen den verschiedenen Altersstufen oder zwischen männlichen und weiblichen Patienten festgestellt werden.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Langzeituntersuchungen an Tieren zur Bewertung des kanzerogenen Potentials wurden nicht durchgeführt. *In vitro*- und *in vivo*-

Untersuchungen zur Genotoxizität haben gezeigt, dass Cefepim nicht genotoxisch ist. Bei Ratten wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität festgestellt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Arginin

Maxipime ist eine sterile Mischung aus Cefepimdihydrochlorid-Monohydrat und Arginin. Arginin wird in einer ungefähren Konzentration von 725 mg pro Gramm Cefepim zugesetzt, um den pH-Wert der hergestellten Lösung zwischen 4,0 und 6,0 zu halten.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Maxipime darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungen als den unten unter Abschnitt 4.2, „Art der Anwendung“, angegebenen gemischt werden.

Es besteht eine physikalisch-chemische Inkompatibilität mit Metronidazol, Vancomycin, Gentamycin, Tobramycin, Netilmicin und

Aminophyllin. Falls eine gleichzeitige intravenöse Gabe angezeigt ist, dürfen diese Wirkstoffe nicht in Mischung mit Cefepim oder über denselben intravenösen Zugang verabreicht werden.

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen als den unter Abschnitt 6.6 angegebenen gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

**Fertigarzneimittel im unversehrten Behältnis:**  
3 Jahre.

#### Gebrauchsfertige Lösungen:

Die gebrauchsfertigen Lösungen sind bei Raumtemperatur (15–25 °C) 24 Stunden und im Kühlschrank (2–8 °C) 7 Tage physikalisch-chemisch stabil (siehe Abschnitt 4.2).

Mit Blick auf eine eventuelle mikrobielle Kontamination bei der Zubereitung sollte jedoch die jeweilige Lösung möglichst immer frisch kurz vor Anwendung hergestellt werden. Wenn dies nicht möglich ist, soll die Aufbewahrung der jeweiligen Lösung im Kühlschrank (2–8 °C) erfolgen und nicht über 24 Stunden hinausgehen.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißes bis schwach gelbliches Pulver in einer Durchstechflasche aus farblosem Glas. Nach Rekonstitution entsteht eine klare, farblose bis schwach gelbliche Lösung.

Packmittel: Alle Aufmachungen Cefepim-dihydrochlorid zur Injektion oder Infusion sind abgefüllt in 20-ml-Durchstechflaschen aus Typ-I-Glas mit grauen Stopfen aus Brombutylgummi, verschlossen mit Bördeklappen aus Aluminium und farbigen Flip-off-Kunststoffdeckeln, auf denen „Read Insert“ eingraviert ist.

**Maxipime® 1,0 g:** weißer Flip-off-Kunststoffdeckel

**Maxipime® 2,0 g:** violetter Flip-off-Kunststoffdeckel

#### Maxipime® 1,0 g

Eine Packung enthält 5 Durchstechflaschen zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, entsprechend 1,0 g Cefepim.

#### Maxipime® 2,0 g

Eine Packung enthält 5 Durchstechflaschen zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, entsprechend 2,0 g Cefepim.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

**Zubereitung und Verabreichung der gebrauchsfertigen Lösung zur intravenösen (i. v.) Anwendung:**

Maxipime, Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, wird mit

a) Wasser für Injektionszwecke oder einer der nachfolgend unter b) angegebenen Lösungen zur intravenösen Anwendung aufgelöst:

- b) Natriumchlorid-Lösung 0,9%  
 Natriumchlorid-Lösung 0,9% mit 5% Glucose  
 Glucose-Lösung 5% oder 10%  
 Ringer-Laktat-Lösung  
 Ringer-Laktat-Lösung mit 5% Glucose  
 1/6 M Natriumlaktat-Lösung.

Das Volumen an Lösungsmittel, das der jeweiligen Durchstechflasche zugegeben werden muss, und die jeweils resultierende Cefepim-Konzentration sind der Tabelle 6 auf Seite 6 zu entnehmen.

Die Lösungen sind bei Raumtemperatur (15–25 °C) 24 Stunden und im Kühlschrank (2–8 °C) 7 Tage physikalisch-chemisch stabil.

Mit Blick auf eine eventuelle mikrobielle Kontamination bei der Zubereitung sollte jedoch die jeweilige Lösung möglichst immer frisch kurz vor Anwendung hergestellt werden. Wenn dies nicht möglich ist, soll die Aufbewahrung der jeweiligen Lösung im Kühlschrank (2–8 °C) erfolgen und nicht über 24 Stunden hinausgehen.

Die Herstellung dieser Lösungen muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Diese Lösungen können unmittelbar als langsame i. v. Injektion (3–5 Minuten) über eine Spritze oder einen Infusionsschlauch verabreicht werden.

Oder sie können einer der oben unter b) angegebenen Infusionslösungen zugegeben und als i. v. Kurzzeitinfusion über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten verabreicht werden.

Maxipime darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungen als den oben unter a) und b) und unter Abschnitt 6.6 angegebenen gemischt werden.

Die gleichzeitige intravenöse Gabe von Maxipime mit anderen Antibiotika als Amikacin und Clindamycin (für die Kompatibilität nachgewiesen wurde, siehe nachstehender Abschnitt) ist möglich, darf jedoch nicht in Mischung mit Cefepim oder über denselben intravenösen Zugang erfolgen (siehe Abschnitt 6.2).

#### **Kompatibilität (Mischbarkeit):**

In der Tabelle 7 auf Seite 6 ist angegeben, mit welchen Arzneistoffen und Lösungen Cefepim kompatibel (mischbar) ist, und unter welchen Bedingungen (Temperatur, Zeitraum) die gebrauchsfertige Infusionslösung gelagert werden kann.

Mischungen von Cefepim mit Amikacin-Lösungen, Clindamycin-Lösungen, Heparin-Lösungen, Kaliumchlorid-Lösungen, Theophyllin-Lösungen und peritonealer Dialyselösung sind bei Raumtemperatur (15–25 °C) für 24 Stunden und im Kühlschrank (2–8 °C) für 7 Tage physikalisch-chemisch stabil. Mischungen von Cefepim mit parenteraler Nährlösung sind bei Raumtemperatur (15–25 °C) für 8 Stunden und im Kühlschrank (2–8 °C) für 3 Tage physikalisch-chemisch stabil.

Unabhängig von der jeweils nachgewiesenen physikalisch-chemischen Stabilität sollte jedoch – mit Blick auf eine eventuelle mikrobielle Kontamination bei der Zubereitung – die jeweilige gebrauchsfertige Lösung möglichst immer frisch kurz vor Anwendung hergestellt werden. Wenn dies nicht möglich ist, soll die Aufbewahrung der jeweiligen gebrauchsfertigen Lösung im Kühlschrank (2–8 °C) erfolgen und nicht über 24 Std. hinausgehen.

Die Herstellung dieser Lösungen muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
 Arnulfstraße 29  
 80636 München  
 Tel. (089) 121 42-0  
 Fax (089) 121 42-392  
 Postanschrift: 80632 München

#### **Medical Information**

**Telefon: 0800 0752002**

**E-Mail: medwiss.info@bms.com**

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

**Maxipime® 1,0 g:** 44320.00.00

**Maxipime® 2,0 g:** 44321.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

**Maxipime® 1,0 g:** 23.01.2004

**Maxipime® 2,0 g:** 23.01.2004

Datum der Verlängerung der Zulassung:

**Maxipime® 1,0 g:** 28.01.2015

**Maxipime® 2,0 g:** 28.01.2015

## 10. STAND DER INFORMATION

April 2018

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt