

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MAXIPIME 2 g - Trockenstechampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält: 2 g Cefepim als Dihydrochloridmonohydrat.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Cefepimdihydrochloridmonohydrat ist ein weißes bis blass gelbes steriles Pulver, leicht löslich in Wasser.
Konstituierte Lösungen von Maxipime variieren in der Farbe von farblos bis gelb.
pH – Wert: 4,0 – 6,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Erwachsene und Jugendliche

Infektionen verursacht durch Cefepim-empfindliche Erreger, bei Patienten bei denen eine parenterale Gabe angezeigt ist, z.B. unter Intensivbehandlung:

- Infektionen des unteren Respirationstraktes, inklusive Lungenentzündung und Bronchitis
- Schwere Harnwegsinfektionen
- Haut- und Weichteilinfektionen
- Behandlung von Patienten mit Bakteriämie in Verbindung mit oder bei Verdacht auf primäre Infektionen des unteren Respirationstraktes, der Harnwege, der Haut und Weichteile
- Empirische Behandlung von Patienten mit febriler Neutropenie:

Cefepim als Monotherapie ist angezeigt bei Patienten mit febriler Neutropenie. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für schwere Infektionen (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.

- schwere/komplizierte intraabdominelle Infektionen, einschließlich Peritonitis und Gallenblaseninfektion
- Prophylaxe bei intraabdominellen Operationen
- gynäkologische Infektionen: Bei Verdacht auf Anwesenheit von *Bacteroides fragilis* wird empfohlen, Cefepim auch mit bakterizid wirkenden Antibiotika, die gegen Anaerobier wirksam sind, z.B. Metronidazol, zu kombinieren.

Kinder

Zur Behandlung von Infektionen, die durch Cefepim-empfindliche Erreger verursacht werden, wenn eine parenterale Gabe angezeigt ist:

- Lungenentzündung
- Schwere Harnwegsinfektionen
- Haut- und Weichteilinfektionen
- Behandlung von Patienten mit Bakteriämie in Verbindung mit oder Verdacht auf primäre Infektionen des unteren Respirationstraktes, der Harnwege, der Haut und Weichteile
- Empirische Behandlung von Patienten mit febriler Neutropenie:

Cefepim als Monotherapie ist angezeigt bei Patienten mit febriler Neutropenie. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für schwere Infektionen (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.

- Bakterielle Meningitis

Die offiziellen Empfehlungen und Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind bei der Anwendung von Cefepim zu beachten.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung und Art der Anwendung von Cefepim richtet sich nach Schwere der Infektion, der Nierenfunktion sowie der Gesamtverfassung des Patienten.

Art der Anwendung

Zur intravenösen und intramuskulären Anwendung

Cefepim kann entweder intravenös als Injektion oder als Kurzinfusion (über 30 min.) bzw. durch tief intramuskuläre Injektion in eine große Muskelmasse verabreicht werden.

Die intravenöse Anwendung ist bei Patienten mit schweren oder lebensbedrohenden Infektionen vorzuziehen, speziell wenn die Möglichkeit eines Schocks gegeben ist.

Intravenöse Injektion sollte über einen Zeitraum von 3 bis 5 Minuten direkt in die Vene oder in den Schlauch eines Infusions-Sets während der Infusion einer kompatiblen i.v. Flüssigkeit erfolgen.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche sowie Kinder ab 40 kg Körpergewicht:

Die empfohlene Dosis beträgt 2 mal täglich 1 g i.v. oder alternativ i.m. alle 12 Stunden und kann auf 2 mal täglich 2 g (i.v.) bzw. in schweren, lebensbedrohenden Fällen auf 3 mal täglich 2 g (i.v.) gesteigert werden.

Erwachsene Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 40 kg sollten reduzierte Dosen (siehe Kinder) erhalten.

Zur Prophylaxe bei intraabdominellen Operationen wird eine Einzeldosis von 2 g als 30-minütige Infusion 60 Minuten vor dem ersten chirurgischen Einschnitt verabreicht, anschließend sollte sofort eine 500 mg i.v.-Dosis Metronidazol gegeben werden. Die Metronidazol-Dosis sollte entsprechend der offiziellen Fachinformation zubereitet und verabreicht werden. Auf Grund der Inkompatibilität von Maxipime und Metronidazol dürfen die beiden Wirkstoffe nicht gemeinsam verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.2). Es wird empfohlen, vor der Infusion von Metronidazol den Infusionsschlauch mit einer kompatiblen Flüssigkeit zu spülen.

Sollte der Eingriff länger als 12 Stunden dauern, sollten nach 12 Stunden die Infusionen wiederholt werden.

Kinder (2 Monate bis ca. 12 Jahre und einem Körpergewicht unter 40 kg):

Empfohlene Dosierungen:

Pneumonie, Harnwegsinfektionen, Haut- und Weichteilgewebeinfektionen:

50 mg/kg alle 12 Stunden, 10 Tage lang.

Bei schweren Infektionen kann die Dosis alle 8 Stunden verabreicht werden.

Bakterämie, bakterielle Meningitis und empirische Behandlung von febriler Neutropenie:

50 mg/kg alle 8 Stunden, 7 – 10 Tage lang.

Erfahrungen mit Kindern unter 2 Monaten sind limitiert. Aufgrund der Daten, die in der Altersgruppe >2 Monate erhalten wurden, wird anhand eines Pharmakokinetik-Modells empfohlen, Kinder zwischen 1 und 2 Monaten Dosen von 30 mg/kg alle 12 Stunden oder alle 8 Stunden zu verabreichen. Die 50 mg/kg Dosis für Patienten >2 Monate, als auch die 30 mg/kg Dosis für Patienten zwischen 1 und 2 Monaten ist

vergleichbar mit einer Erwachsenen-Dosis von 2 g. Diese Patienten sollten bei Verabreichung von Maxipime sorgfältig überwacht werden.

Die Dosierung bei Kindern sollte die für Erwachsene empfohlene Tagesmaximaldosis (2 g alle 8 Stunden) nicht überschreiten. Es gibt nur begrenzte Erfahrungen bezüglich einer intramuskulären Injektion bei Kindern.

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist, außer bei gleichzeitig vorhandener Nierenfunktionsstörung, nicht erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion bei Erwachsenen:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion bei Erwachsenen:

Cefepim wird durch die Nieren fast ausschließlich durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Daher ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (GFR <50 ml/min) die Cefepim-Dosis anzupassen, um die verringerte Ausscheidungsrate der Niere auszugleichen. Die empfohlene Anfangsdosis bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (außer Dialyse, s. unten) ist die gleiche wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Ist nur der Serumkreatinin-Wert (SCR mg/dl) verfügbar, kann mit Hilfe der Cockcroft'schen Gleichung die Kreatinin-Clearance näherungsweise (CRCL) bestimmt werden. Das Serumkreatinin sollte einen Dauerzustand der Nierenfunktion darstellen:

$$\text{männl. Patienten: CRCL (ml/min)} = \frac{\text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter})}{(72 \times \text{SCR mg/dl})}$$

$$\text{weibl. Patienten: CRCL (ml/min)} = 0,85 \times \text{männl. Wert}$$

In der nachfolgenden Tabelle ist die Erhaltungsdosis bei Erwachsenen mit Nierenfunktionsstörungen angegeben:

Kreatinin-Clearance (ml/min.)	Empfohlene Erhaltungsdosis		
	>50	30 - 50	11 - 29
>50	Übliche Dosierung, keine Anpassung nötig		
	2 g alle 8 h	2 g alle 12 h	1 g alle 12 h
30 - 50	2 g alle 12 h	2 g alle 24 h	1 g alle 24 h
11 - 29	2 g alle 24 h	1 g alle 24 h	500 mg alle 24 h
≤10	1 g alle 24 h	500 mg alle 24 h	250 mg alle 24 h
Hämodialyse	500 mg alle 24 h	500 mg alle 24 h	500 mg alle 24 h

Dialysepatienten:

Wird eine Hämodialyse durchgeführt, werden ca. 68% der Gesamtmenge Cefepim zu Beginn der Hämodialyse während einer dreistündigen Dialyse entfernt. Die Pharmakokinetik zeigt, dass für Dialysepatienten eine Dosisverringerung notwendig ist. Cefepim ist bei diesen Patienten wie folgt zu dosieren: am 1. Tag 1 g Cefepim als Anfangsdosis, und danach 500 mg / Tag bei allen Infektionen, außer bei febriler Neutropenie. An Dialysetagen ist Cefepim nach erfolgter Hämodialyse zu verabreichen. Cefepim soll wenn möglich immer zur gleichen Tageszeit verabreicht werden.

Bei kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse kann Cefepim in den üblichen, für Patienten mit normaler Nierenfunktion empfohlenen Dosen (z.B. 1 g oder 2 g, abhängig von Infektionsschwere), allerdings nur alle 48 Stunden, verabreicht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion bei Kindern:

Da die Elimination primär über die Niere erfolgt (siehe Abschnitt 5.2), sollte auch bei Patienten unter 12 Jahren mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisanpassung vorgenommen werden.

Eine Dosierung von 50 mg/ kg (Patienten zwischen 2 Monaten und 12 Jahren) und eine Dosis von 30 mg/kg (Patienten zwischen 1 und 2 Monaten) sind vergleichbar mit Dosen von 2 g bei Erwachsenen.

Erhaltungsdosis bei Kindern zwischen 2 Monaten und 12 Jahren mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Kreatinin-Clearance (ml/min.)	Empfohlene Erhaltungsdosis Kinder >2 Monate bis 12 Jahre
>50	Übliche Dosierung, keine Anpassung nötig: 50 mg/kg alle 8 h / 50 mg/kg alle 12 h
30 - 50	50 mg/kg alle 12 h / 50 mg/kg alle 24 h
11 - 29	50 mg/kg alle 24 h / 25 mg/kg alle 24 h
≤10	25 mg/kg alle 24 h / 12,5 mg/kg alle 24 h

Ist nur der Serumkreatinin-Wert (SCR) verfügbar, kann die Kreatinin-Clearance (CRCL) gemäß der folgenden Formel bestimmt werden.

$$\text{CRCL (ml/ min/ 1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,55 \times \text{Größe (cm)}}{\text{SCR (mg / dl)}}$$

oder

$$\text{CRCL (ml/ min/ 1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,52 \times \text{Größe (cm)}}{\text{SCR (mg / dl)}} - 3,6$$

Die **Behandlungsdauer** richtet sich nach dem klinischen Bild. Grundsätzlich sollte die Behandlung nach der Entfieberung und dem Abklingen der Krankheitserscheinungen noch einige Tage fortgesetzt werden. Die Behandlungsdauer beträgt üblicherweise 7 bis 10 Tage, bei schwereren Infektionen kann eine länger dauernde Behandlung notwendig sein. Bei der empirischen Behandlung der febrilen Neutropenie sollte die Behandlungsdauer mindestens 7 Tage dauern oder so lange, bis die Neutropenie zurückgegangen ist.

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Cephalosporin-Antibiotika oder β -Lactam-Antibiotika (z.B. Penicilline, Monobactam- oder Carbapenem-Antibiotika) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- L-Arginin Überempfindlichkeit
- Azidose

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance $\leq 50 \text{ ml/min}$) oder anderen Zuständen, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, ist die Dosis von Maxipime anzupassen, um die verringerte Ausscheidungsrate der Niere auszugleichen. Da bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder anderen Zuständen, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, mit herkömmlicher Dosierung hohe und protrahierte antibiotische Serumkonzentrationen auftreten können, ist die Erhaltungsdosis von Cefepim bei diesen Patienten zu verringern. Die fortzusetzende Dosis richtet sich nach dem Ausmaß der Nierenfunktionsstörung, der Schwere der Infektion und der Empfindlichkeit der ursächlichen Erreger (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Nach Markteinführung wurde von schweren Nebenwirkungen einschließlich reversibler Enzephalopathie (Bewusstseinsstörung mit Verwirrung, Halluzinationen, Stupor und Koma), Myoklonus, Krampfanfällen (einschließlich nicht-konvulsiver Status epilepticus) und/oder Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.8) berichtet. In den meisten Fällen waren Patienten mit Nierenfunktionsstörung betroffen, die Maxipime in höheren Dosierungen als empfohlenen erhalten hatten.

Im Allgemeinen bildeten sich die Symptome der Neurotoxizität bei Beendigung der Therapie und/oder Hämodialyse zurück, es gab jedoch auch Fälle mit tödlichem Ausgang.

Clostridium difficile-assozierter Durchfall (CDAD) wurde bei der Anwendung von fast allen antibakteriellen Substanzen, inklusive Maxipime beobachtet und variiert in der Schwere von mildem Durchfall bis hin zur lebensbedrohlichen pseudomembranösen Kolitis. CDAD muss bei allen Patienten, die nach der Anwendung von Antibiotika Durchfall haben, in Betracht bezogen werden. Eine genaue medizinische Anamnese ist notwendig, da Fälle von CDAD bis 2 Monate nach der Gabe von antibakteriellen Substanzen berichtet wurden. Wird eine CDAD vermutet oder nachgewiesen, muss eine laufende antibiotische Behandlung, die nicht gegen *C. difficile* gerichtet ist, sofort abgebrochen werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie auch bei anderen Beta-Laktamantibiotika wurde von schweren und gelegentlich tödlich verlaufenden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Aus diesem Grund sollte vor Beginn einer Cefepim-Therapie sorgfältig untersucht werden, ob der Patient bereits früher Überempfindlichkeitsreaktionen auf Cefepim, Cephalosporine, Penicilline oder andere Arzneimittel gezeigt hat. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer Allergie in der Anamnese, insbesondere gegen Arzneimittel, oder bei Patienten mit Asthma bronchiale, Urtikaria und Heuschnupfen. Die Patienten sollten während der ersten Gabe sorgfältig überwacht werden. Bei Penicillinallergie ist auf eine mögliche Kreuzallergie zu achten. Treten allergische Reaktionen auf Cefepim auf, ist die Therapie sofort abzubrechen. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen erfordern eine Notbehandlung mit Adrenalin und weitere unterstützende Behandlung. Vorsicht ist geboten bei Hyperkaliämie.

Wie bei anderen Antibiotika kann es auch unter Maxipime zu vermehrtem Wachstum von nicht-empfindlichen Keimen kommen. Sollte während der Behandlung eine Superinfektion auftreten, sind geeignete Maßnahmen zu treffen.

Die Nierenfunktion sollte sorgfältig überwacht werden, wenn Medikamente mit nephrotoxischem Potential wie z.B. Aminoglykoside oder potente Diuretika gleichzeitig mit Maxipime verabreicht werden. Kontrollen des Säure-Base-Haushaltes sind erforderlich.

Ältere Patienten:

Von mehr als 6400 Erwachsenen, die im Rahmen von klinischen Studien mit Maxipime behandelt wurden, waren 35% älter als 65 Jahre, während 16% älter als 75 Jahre waren. In klinischen Studien war die Sicherheit und Wirksamkeit bei geriatrischen Patienten, die die normale Erwachsenen-Dosis erhielten, vergleichbar mit nicht-geriatrischen Patienten, sofern diese Patienten keine Nierenfunktionsstörungen hatten. Verglichen mit jüngeren Patienten kam es nur zu einer geringen Verlängerung der Eliminations-Halbwertszeit und einer niedrigeren renalen Clearance. Bei einer Nierenfunktionsstörung sollte die Dosis angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Da Cefepim hauptsächlich über die Niere ausgeschieden wird ist das Risiko für toxische Wirkungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen größer.

Da die Wahrscheinlichkeit an einer verminderten Nierenfunktion zu leiden, bei älteren Patienten erhöht ist, ist bei diesen Patienten Vorsicht bei der Wahl der Dosis geboten, und die Nierenfunktion zu überwachen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

Bei älteren Patienten mit Niereninsuffizienz, deren Cefepim-Dosis nicht angepasst wurde, traten schwere Nebenwirkungen einschließlich reversibler Enzephalopathie (Bewusstseinsstörung mit Verwirrung, Halluzinationen, Stupor und Koma), Myoklonus, Krampfanfällen (einschließlich nicht-konvulsiver Status epilepticus) und/oder Nierenversagen auf (siehe Abschnitt 4.8).

Antibakterielles Wirkungsspektrum von Cefepim

Aufgrund des begrenzten Wirkungsspektrums von Cefepim ist das Arzneimittel für die Behandlung einiger Infektionen nicht geeignet, ausgenommen das auslösende Pathogen wurde bereits identifiziert oder es liegt ein begründeter Verdacht über eine Infektion mit einem Cefepim-empfindlichen Erreger vor (siehe Abschnitt 5.1).

Wechselwirkungen mit serologischen Tests

Bei Patienten, die Cefepim 2-mal täglich erhielten, wurde das Auftreten von falsch-positiven Ergebnissen mit dem Coombs-Test (ohne Beleg einer Hämolyse) beschrieben (siehe Abschnitt 4.8).

Ebenso können Cephalosporin-Antibiotika bei Kupfer-Reduktions-Tests zur Bestimmung von Glukose im Harn (Benedict- oder Fehling Lösung oder mit Clinitest-Tabletten) ein falsch-positives Resultat ergeben, weshalb die Verwendung enzymatischer Methoden (Glukose-Oxidase) für Glycosuria empfohlen wird.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung mit bakteriostatischen Antibiotika kann mit der Wirkungsweise von Betalaktam-Antibiotika interferieren. Bei gleichzeitiger Anwendung von Schleifendiuretika oder Aminoglykosiden sollte die Nierenfunktion überwacht werden.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Cefepim bei schwangeren Frauen ist nicht belegt. Cefepim sollte während der Schwangerschaft nur dann eingesetzt werden, wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko rechtfertigt.

Stillzeit

Cefepim wird in sehr geringer Konzentration in die Muttermilch ausgeschieden. In der Stillperiode sollte daher während der Therapie die Milch abgepumpt und verworfen werden.

Fertilität

In Studien an Ratten wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität festgestellt. Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Cefepim auf die Fertilität im Menschen vor.

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. Allerdings ist Vorsicht geboten bei möglichen Nebenwirkungen wie Bewusstseinsstörungen, Benommenheit sowie Verwirrtheit oder Halluzinationen, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 4.9).

4.8. Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen, MedDRA-Terminologie und MedDRA-Häufigkeiten entsprechend den folgenden Kategorien eingeteilt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $\leq 1/100$), selten ($\geq 1/10000$ bis $\leq 1/1000$), sehr selten ($\leq 1/10000$), und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufigkeit	MedDRA Term
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Orale Candidiasis, vaginale Infektion
	Selten	Candidiasis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie, Eosinophilie
	Gelegentlich	Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie
	Nicht bekannt	Aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaktische Reaktion; Angioödem
	Nicht bekannt	Anaphylaktischer Schock
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Verwirrtheit* ¹ , Halluzinationen* ¹
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerz
	Selten	Kräämpfe* ¹ , Parästhesie, Dysgeusie, Schwindel
	Nicht bekannt	Koma* ¹ , Stupor* ¹ , Enzephalopathie* ¹ , Bewusstseinsstörungen* ¹ , Myoklonus* ¹
Gefäßerkrankungen	Häufig	Phlebitis/Thrombophlebitis an der Injektionsstelle
	Selten	Vasodilatation
	Nicht bekannt	Hämorrhagie*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhoe
	Gelegentlich	Kolitis (inkl. pseudomembranöser Kolitis), Übelkeit, Erbrechen
	Selten	Schmerzen im Abdomen, Verstopfung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Rash
	Gelegentlich	Erythema, Urtikaria, Juckreiz
	Nicht bekannt	Toxische epidermale Nekrolyse*, Stevens-Johnson Syndrom*, Erythema multiforme*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Erhöhung von Blutharnstoff und Serumkreatinin
	Nicht bekannt	Nierenversagen* ¹ , toxische Nephropathie*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten	Genitaler Juckreiz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Infusionsstelle, Schmerzen und Entzündungen an der Injektionsstelle
	Gelegentlich	Fieber
	Selten	Schüttelfrost
Untersuchungen* ²	Sehr häufig	Positiver Coombs Test
	Häufig	Erhöhung der alkalischen Phosphatase, Erhöhung von Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) und Gesamtbilirubin, Anstieg der Prothrombin- und partiellen Thromboplastinzeit
	Nicht bekannt	falsch-positives Resultat bei Harnzuckerbestimmungen

* Diese Nebenwirkung wird im Allgemeinen als Klassen-Nebenwirkung anerkannt.

*¹ in den meisten Fällen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, die höhere Maxipime-Dosen als die empfohlenen erhalten hatten

*² abweichende Laborparameter bei normalen Ausgangswerten während Klinischer Studien waren vorübergehend

Das Sicherheitsprofil von Maxipime war bei Babys, Kleinkindern und Kindern ähnlich dem von Erwachsenen.

Die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien (N=5598) waren gastrointestinale Beschwerden und Hypersensitivitätsreaktionen.

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 nationale Meldesystem anzugeben:

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

4.9. Überdosierung

In Fällen von starker Überdosierung, v.a. bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, kann eine Hämodialyse die Elimination von Cefepim aus dem Körper unterstützen. Peritonealdialyse ist nutzlos. Unbeabsichtigte Überdosierung trat auf, wenn Patienten mit Nierenfunktionsstörung hohe Dosen verabreicht wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Die Symptome einer Überdosierung beinhalten Enzephalopathie (Bewusstseinsstörung inklusive Verwirrtheit, Halluzinationen, Stupor und Koma), myoklonische Anfälle und Krämpfe (siehe Abschnitt 4.8).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: parenterale Beta-Laktamantibiotika, Cephalosporine der 4. Generation; ATC-Code: J01DE01

Wirkmechanismus

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 betalactamases, 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
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	>4 mg/l
Pseudomonas aeruginosa ¹⁾	≤ 8 mg/l ¹⁾	>8 mg/l ¹⁾
Staphylococcus spp. ²⁾	— ²⁾	— ²⁾
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) ³⁾	— ³⁾	— ³⁾
Streptococcus pneumoniae	≤ 1 mg/l	>2 mg/l
Haemophilus influenzae	$\leq 0,25$ mg/l	$>0,25$ mg/l
Moraxella catarrhalis	≤ 4 mg/l	>4 mg/l
Nicht-spezifische Grenzwerte*	≤ 4 mg/l	>8 mg/l

¹⁾ Die Grenzwerte beziehen sich auf die Hochdosistherapie (2 g dreimal täglich)

* Für *Staphylococcus* spp. wird das Testergebnis von Oxacillin bzw. Cefoxitin übernommen. Methicillin (Oxacillin)-resistente Staphylokokken werden als resistent gegen Cephalosporine bewertet.

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

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

Prävalenz der erworbenen Resistenz

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Bakterienspezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind vor Therapiebeginn - 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: Jänner 2015):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. Penicillin-resistenter Stämme) °
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> °
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> %
<i>Proteus vulgaris</i> °
<i>Serratia liquefaciens</i> °
<i>Serratia marcescens</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> %
<i>Klebsiella oxytoca</i> %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistant)
Aerobe Gram-negative-Mikroorganismen
<i>Legionella</i> spp.

<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

- ° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
- † In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.
- % Extended Spectrum Beta-Laktamase (ESBL) bildende Stämme sind immer resistent.
- ³ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei <10%.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Cefepim sind linear im Bereich von 250 mg bis 2 g i.v. und 500 mg bis 2 g i.m.; sie sind im Hinblick auf die Behandlungsdauer nicht unterschiedlich.

Resorption:

Nach i.m. Verabreichung wird Cefepim im Wesentlichen vollständig absorbiert.

Die durchschnittliche Plasmakonzentration (C_{max}) betrug nach Verabreichung von 2 g i.v. über 30 Minuten an gesunden Freiwilligen 163,1 μ g/ml und nach i.m. Verabreichung der gleichen Dosen 36,1 μ g/ml.

Verteilung:

Cefepim wird in Körperflüssigkeiten und -geweben gut verteilt.

Im Bereich von 250 mg bis 2 g variiert die relative Gewebsverteilung von Cefepim auf Basis der verabreichten Dosis nicht. Das durchschnittliche Gleichgewichts-Verteilungsvolumen beträgt 18 l. Es gibt keine Hinweise auf Akkumulation bei gesunden Probanden, die Dosen bis zu 2 g i.v. in Abständen von 8 Stunden über einen Zeitraum von 9 Tagen erhalten haben.

Die Serumproteinbindung von Cefepim beträgt im Mittel 16,4%, und ist nicht von der Konzentration im Serum abhängig. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden.

Biotransformation:

Cefepim wird in geringem Umfang metabolisiert. Der primäre Metabolit im Urin ist das teritäre Amin, N-Methylpyrrolidin-Oxid, das nur ca. 7% der Dosis ausmacht.

Elimination:

Die Gesamtkörper-Clearance beträgt durchschnittlich 120 ml/min. Die durchschnittliche renale Clearance von Cefepim beträgt 110 ml/min; dies zeigt, dass Cefepim fast ausschließlich über renale Mechanismen ausgeschieden wird, im Wesentlichen durch glomeruläre Filtration. Die Urin-recovery des unveränderten Cefepims beträgt ca. 85% der Dosis; dies führt zu hohen Cefepim-Konzentrationen im Urin. Nach i.v. Gabe von 500 mg Cefepim war nach 12 Stunden im Plasma und nach 16 Stunden im Urin kein Cefepim mehr nachweisbar.

Ältere Patienten:

Die Verteilung von Cefepim wurde bei älteren männlichen und weiblichen Patienten (>65 Jahre) geprüft. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patienten ist vergleichbar mit Erwachsenen. Bei älteren Patienten wurden eine geringfügige Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und niedrigere renale Clearance-Werte beobachtet. Eine Dosisanpassung ist bei einer gleichzeitig eingeschränkten Nierenfunktion erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 Dosierung und Art der Anwendung „*Eingeschränkte Nierenfunktion bei Erwachsenen*“ und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung „*Ältere Patienten*“).

Die Kinetik von Cefepim ist bei Patienten mit zystischer Fibrose und Leberfunktionsstörungen bei einer einmaligen Gabe von 1 g unverändert. Daher ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Kinder:

Die Pharmakokinetik von Cefepim wurde an Patienten im Alter zwischen 2,1 Monaten und 11,2 Jahren untersucht. Es wurden einmalig 50 mg/kg Körpergewicht (i.v.-Infusion oder i.m.-Injektion) oder mehrfach 50 mg/kg alle 8 bzw. alle 12 Stunden während mindestens 48 Stunden verabreicht.

Resorption:

Nach i.m.-Injektion war Cefepim durchschnittlich zu 82% bioverfügbar.

Verteilung:

Die durchschnittlichen Cefepim-Plasmakonzentrationen nach der ersten Dosis waren ähnlich wie im Steady-State. Es wurde lediglich eine leichte Akkumulation bei Mehrfachdosierung beobachtet. Nach i.m.-Injektion wurden im Steady-State durchschnittliche Plasmamaxima von 68 µg/ml, im Mittel nach 0,75 Stunden, erreicht. Die mittlere tiefste Konzentration nach i.m.-Injektion im Steady-State war 6,0 µg/ml nach 8 Stunden.

Elimination:

Nach einer Einmaldosis (i.v.) war die durchschnittliche Körperclearance 3,3 ml/min./kg und das durchschnittliche Verteilungsvolumen war 0,3 l/kg. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit betrug 1,7 Stunden.

Im Urin wurden 60,4% der verabreichten Dosis unverändert wiedergefunden. Maxipime wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden, und die renale Clearance beträgt durchschnittlich 2,0 ml/min./kg.

Andere pharmakokinetische Parameter bei Kleinkindern und Kindern waren nach der ersten Dosis und im Steady-State mit einem Dosierintervall von 12 oder 8 Stunden gleich. Es gab keine Unterschiede in der Pharmakokinetik bei Kindern unterschiedlichen Alters oder zwischen Knaben und Mädchen.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Studien bei Patienten mit unterschiedlich ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen haben gezeigt, dass es bei Nierenfunktionsstörungen zu einer signifikanten Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit kommt. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion besteht ein lineares Verhältnis zwischen gesamter Körper-Clearance und Kreatininclearance. Bei Dialyse-Patienten - entweder Hämodialyse oder kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse - beträgt die Halbwertzeit 13 bis 19 Stunden.

5.3. Prähilische Daten zur Sicherheit

Obwohl keine Langzeitstudien an Tieren durchgeführt wurden, um das cancerogene Potential zu evaluieren, haben *in-vivo* und *in-vitro* Tests gezeigt, dass Cefepim nicht genotoxisch ist.

In Studien an Tieren wurde gezeigt, dass Tagesdosen bis zum 10-fachen der empfohlenen Dosis beim Menschen weder direkte noch indirekte schädigende Wirkungen auf Fortpflanzung, Entwicklung des Embryos oder Fötus, Dauer der Trächtigkeit oder peri- und postnataler Entwicklung haben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

1442 mg L-Arginin

6.2. Inkompatibilitäten

Kompatibilität und Stabilität:

Intravenös:

Maxipime ist bei einer Konzentration zwischen 1 und 40 mg/ml mit den folgenden Infusionslösungen kompatibel: Wasser für Injektionszwecke, 0,9% Natriumchloridlösung zur Injektion (mit oder ohne 5% Glukose), 5% oder 10% Glukoselösung zur Injektion, Ringer-Laktat-Lösung zur Injektion mit 5% Glukose, $\frac{1}{6}$ molare Natriumlaktat-Lösung zur Injektion. Diese Lösungen sind bei Raumtemperatur bis zu 24 Stunden und bei Kühlschranktemperatur 7 Tage stabil.

Intramuskulär:

Lösungen von Maxipime, die mit folgenden Lösungen zubereitet werden, sind bei Raumtemperatur 24 Stunden und bei Kühlschranktemperatur 7 Tage stabil: Wasser für Injektionszwecke, 0,9% Natriumchloridlösung zur Injektion, 5% Glukoselösung zur Injektion mit Parabenen und Benzylalkohol, 0,5% oder 1% Lidocainlösung.

Inkompatibilität:

Lösungen von Maxipime sollen **nicht** mit folgenden Antibiotika gemischt werden: Metronidazol, Vancomycin, Gentamicin, Tobramycinsulfat und Netilmicinsulfat, da es zu physikalischen oder chemischen Inkompatibilitäten kommen kann. Sollte eine gleichzeitige Therapie angezeigt sein, so ist eine getrennte Verabreichung durchzuführen.

Sämtliche parenteralen Produkte sollten vor der Verabreichung optisch auf Partikel hin untersucht werden, wenn dies Lösung bzw. Behälter erlauben. Wie andere Cephalosporine können Cefepim-Lösungen, in Abhängigkeit von den Lagerbedingungen, eine gelbe bis bernsteinfarbene Färbung annehmen. Die Wirkung des Produkts wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Nur zur einmaligen Entnahme.

Nur klare Lösungen verwenden.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

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

Die zubereitete Lösung kann bei kontrollierter Raumtemperatur (20 – 25°C) 24 Stunden, und bei Lagerung im Kühlschrank (2 - 8°C) 7 Tage aufbewahrt werden.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Ein weisses bis blass gelbes Pulver in einer Durchstechflasche aus farblosem Glas. Nach der Rekonstitution ergibt es eine klare, farblose bis blass gelbe Lösung.

Verpackung: Alle Präsentationen von Cefepimdihydrochloridmonohydrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung sind in einer 20 ml Durchstechflasche aus Typ I-Glas mit einem Stopfen aus grauem Brombutylkautschuk und einer Aluminiumbördelkappe mit einem eindeutig farbigen Flip-off Schnappdeckel aus Kunststoff, graviert mit „Read Insert“, verpackt:

Maxipime 1 g: weißer Flip-off Schnappdeckel

Maxipime 2 g: violetter Flip-off Schnappdeckel

Packungsgröße:
10 Durchstechflaschen

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

Intravenöse Anwendung:

Für direkte i.v.-Injektion wird der Inhalt der Durchstechflasche mit 5 oder 10 ml Wasser für Injektionszwecke, 5% Glukoselösung zur Injektion, oder 0,9% Natriumchloridlösung zur Injektion, wie in der folgenden Tabelle angegeben, gelöst. Die zubereitete Lösung wird langsam über einen Zeitraum von 3 bis 5 Minuten direkt in die Vene injiziert oder direkt in die Kanüle eines Infusionssystems, während der Patient eine Infusion mit einer kompatiblen i.v.-Lösung erhält (siehe "Kompatibilität und Stabilität").

Zur i.v.-Infusion wird der Inhalt der Durchstechflasche wie unter *direkte i.v.-Injektion* beschrieben gelöst. Eine entsprechende Menge der zubereiteten Lösung wird in einen i.v.-Infusionsbehälter mit einer kompatiblen i.v.-Infusionslösung gegeben.

Intramuskuläre Anwendung:

Maxipime soll mit einer der folgenden Lösungen zubereitet werden: Wasser für Injektionszwecke, 0,9% Natriumchloridlösung zur Injektion, 5% Glukoselösung zur Injektion, Wasser zur Injektion mit Parabenen oder Benzylalkohol. Obwohl Maxipime mit 0,5% oder 1% Lidocainlösung zubereitet werden kann, ist dies im Allgemeinen nicht erforderlich, da die i.m.-Verabreichung keine bzw. nur geringe Schmerzen verursacht.

In der folgenden Tabelle sind Rekonstitutionsanweisungen enthalten:

Stärke	Hinzugefügtes Lösungsmittel (ml)	Verfügbares Volumen (ml)	Konzentration (ca., in mg/ml)
0,5 g i.v.	5,0	5,7	90
1 g i.v.	10,0	11,4	90
2 g i.v.	10,0	12,8	160
0,5 g i.m.	1,5	2,2	230
1 g i.m.	3,0	4,4	230

Die zubereitete Lösung sollte über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten verabreicht werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmazeutischer Unternehmer:
Bristol-Myers Squibb GesmbH, 1200 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-20597

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. September 1994
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Februar 2012

10. STAND DER INFORMATION

06/2016

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.