

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Maxipime injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Cefepim. dihydrochlorid. monohydr. respond. cefepim. 0,5 g, 1 g ja 2 g.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.  
Jauhe valkoinen tai vaalean keltainen.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset:

- Vaikeat alempien hengitysteiden infektiot.
- Ylempien virtsateiden infektiot ja komplisoidut alempien virtsateiden infektiot.
- Vaikeat tai komplisoidut intra-abdominaaliset infektiot, mukaan lukien peritoniitti yhdessä anaerobisuojan kanssa toteutettuna.
- Sepsis.
- Kuumeen empiirinen hoito neutropeniapotilailla.

Lapset:

- Vaikeat kefepiimille herkät bakteeri-infektiot, kuten bakteerimeningiitti ja sepsis, ja
- kuumeen empiirinen hoito neutropeniapotilailla.

Kefepiimi yksinään on tarkoitettu kuumeista neutropeniaa sairastavien potilaiden empiiriseen hoitoon. Jos vaikeiden infektioiden riski on suuri (esimerkiksi potilaalle on tehty hiljattain luuydinsiirto tai hänellä on hypotensio hoidon alkaessa, pahanlaatuinen verisairaus tai vaikea tai pitkittynyt neutropenia), yhden mikrobilääkkeen käyttö yksinään ei ehkä ole asianmukaista. Kefepiimin tehosta ainoana lääkkeenä näiden potilaiden hoidossa ei ole riittävästi tutkimustietoa.

Antibioottihoidon toteutuksessa tulee huomioida paikallinen antibioottiresistenssitilanne ja hoidon tarkoituksenmukaisuus.

### 4.2 Annostus ja antotapa

**Annostus.** *Aikuiset ja lapset yli 12 v.:* Normaaliannos on 1 g joka 12. tunti. Vaikeasti hoidettavissa infektioissa tai intermediaarisesti (I) herkkien bakteerilajien aiheuttamissa infektioissa voidaan annosta nostaa 2 g:aan joka 8. tai 12. tunti.

Kuumeisen neutropenian empiirinen hoito: 2 g i.v. joka 8. tunti, yksinään tai yhdistettynä aminoglykosidiin tai glykopeptidiin.

Vatsaontelonsisäisten infektioiden hoitoon on liitettävä anaerobisuoja, esimerkiksi metronidatsoli.

6 g/vrk enimmäismäärää ei tulisi ylittää.

*Lapset 2 kk-12 v (<math>\leq 40\text{ kg}</math>):* 50 mg/kg joka 12. tunti. Hoidettaessa erittäin vaikeita infektioita annos voidaan nostaa 50 mg:aan/kg joka 8. tunti.

Vauvat 1-2 kk: 30 mg/kg joka 12. tunti; erittäin vaikeissa infektioissa joka 8 tunti.

Potilaille, joiden infektio saattaa olla sekamuotoinen aerobinen-anaerobinen ja erityisesti jos voi esiintyä kefepiimille resistenttejä bakteereita, aloitushoitoon suositellaan liitettäväksi antianaerobinen aine, kunnes aiheuttajaorganismit ovat tiedossa.

*Potilaat, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt:*

Mikäli potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, hitaampi eliminoituminen munuaisten kautta on kompensoitava muuttamalla kefepiimin annostusta. Lievässä tai kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa kefepiimin suositeltu aloitusannos on sama kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta on normaalia. Alla olevassa taulukossa on esitetty kefepiimin suositellut ylläpitoannostukset aikuispotilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta:

<i>Kreatiniinipuhdistuma ml/min</i>	<i>Suosittelut ylläpitoannostukset</i>		
<i>&gt;50 (normaaliannos, annostusta ei tarvitse muuttaa)</i>	1 g/12 t	2 g/12 t	2 g/8 t
30-50	1 g/24 t	2 g/24 t	1 g/8 t
11-29	500 mg/24 t	1 g/24 t	1 g/12 t
$\leq 10$ ml/min	250 mg/24 t	500 mg/24 t	1 g/24 t
Hemodialyysi*	500 mg/24 t	500 mg/24 t	500 mg/24 t

\* Farmakokineettinen mallitus osoittaa, että annostusta on pienennettävä näitä potilaita hoidettaessa. Samanaikaisesti hemodialyysihoidon saaville potilaille on annettava kefepiimiä seuraavasti: 1 gramman kyllästysannos kefepiimihoidon ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 500 mg/vrk kaikissa muissa infektioissa paitsi kuumeisessa neutropeniassa, jossa annostus on 1 g/vrk. Dialyysipäivinä kefepiimi on annettava dialyysin jälkeen. Mikäli mahdollista, kefepiimi on annettava joka päivä samaan aikaan.

Myös lasten annostuksen muuttamista on syytä harkita, jos munuaisten toiminta on heikentynyt. Annosvälin pidentäminen ja/tai annoksen pienentäminen tulee tehdä kuten aikuisilla.

Hemodialyysin kautta eliminoituu 70 % 3 tunnin aikana, minkä vuoksi dialyysin jälkeen on annettava uusi ylläpitoannos. Jatkuvan peritoneaalidialyysin aikana normaaliannos on 1 g joka 48. tunti.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

Maxipime-hoitojakso on tavallisesti 7-14 päivää. Hoidon keston vaikuttavat infektion paikka ja vaikeusaste sekä epäilty patogeeni. Potilaita, joilla on todettu gram-negatiivisten bakteerien aiheuttamia infektioita muita kuin virtsatieinfektioita, tulee hoitaa vähintään 10 päivää.

Maxipime voidaan antaa suoneen hitaana 3-5 min bolusinjektiona tai hitaana 20-30 min infuusiona. Maxipime voidaan antaa myös lihakseen, jolloin se tarvittaessa voidaan liuottaa lidokaiiniin.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys kefalosporiineille tai l-arginiinille.

Aikaisempi tyyppi I -reaktio tai muu vakava yliherkkyysreaktio penisilliineille tai muille beetalaktaamiantibiooteille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu seuraavia vakavia haittatapahtumia: Korjautuva enkefalopatia (tajunnan häiriö, kuten sekavuus, aistiharhat, stupor ja kooma), myoklonus, kouristuskohtaukset (myös ei-konvulsiivinen status epilepticus) ja/tai munuaisten vajaatoiminta (ks. haittavaikutukset). Useimmat näistä esiintyivät potilailla, joilla munuaisten toiminta oli heikentynyt ja jotka saivat Maxipimea suositellun tason ylittävinä annoksina. Yleensä neurotoksiset oireet korjautuivat kefepiimihoidon lopettamisen ja/tai hemodialyysin jälkeen, mutta joissakin tapauksissa ne johtivat kuolemaan.

Penisilliineille yliherkillä on ristiallergian vaara.

Antibiootteja tulee antaa varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla esiintyy allergiaa, erityisesti lääkeallergiaa. Jos hoidon aikana kehittyy allerginen reaktio, lääkitys on keskeytettävä ja ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin. Vakavissa yliherkkyysoireissa voi adrenaliini- ja muu tukihoito olla tarpeen.

*Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttamaa ripulia / pseudomembranoottista koliittia (CDAD) on todettu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös Maxipimen, käytön yhteydessä, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievistä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Ripulipotilaita on sen vuoksi seurattava tarkoin *C. difficile* -ripulin toteamiseksi. Lievissä koliittitapauksissa hoidon lopettaminen voi olla riittävä toimenpide, mutta kohtalaiset ja vaikeat tapaukset saattavat vaatia tehokkaampaa hoitoa. Huolellinen anamneesi on välttämätön, sillä on todettu, että *C. difficile* -ripulia voi esiintyä jopa yli kahden kuukauden kuluttua bakteerilääkityksestä. Jos *C. difficile* -ripulia epäillään tai se on varmistettu, meneillään oleva antibioottihoito voi olla syytä lopettaa, ellei sitä ole suunnattu *C. difficile* -infektiota vastaan.

Alle 2 kuukauden ikäisien lapsien hoidosta saadut kokemukset ovat rajalliset, minkä vuoksi näitä potilaita tulee seurata huolella.

Maxipimen annostusta on muutettava, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma  $\leq 50$  ml/min). Kefepiimin ylläpitoannostusta on pienennettävä hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta, koska tavanomaiset annokset voivat johtaa suuriin ja pitkittyneisiin seerumin antibioottipitoisuuksiin. Jatkohoitoannos on määritettävä munuaisten vajaatoiminnan asteen, infektion vaikeusasteen ja aiheuttajamikrobien herkkyyden perusteella (ks. kohta 4.2).

Maxipimen käyttö voi aiheuttaa resistenttien organismien liikakasvua.

Väärät positiiviset virtsan glukoosikokeet voidaan välttää käyttämällä entsyymimenetelmää.

##### *Vanhuspotilaat:*

Koska munuaisten vajaatoiminta on iäkkäillä potilailla todennäköisempää, annos on valittava erityisen huolellisesti ja munuaisten toimintaa on tarkkailtava.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Munuaisten toimintaa on seurattava tarkoin, jos potilas saa samanaikaisesti lääkkeitä, joilla voi olla nefrotoksisia vaikutuksia, kuten aminoglykosideja ja voimakkaita diureetteja.

#### 4.6 Raskaus ja imetys

Kontrolloidut tutkimukset raskaana olevilla naisilla puuttuvat. Eläimillä tehdyt reproduktiotutkimukset eivät ole antaneet merkkejä sikiövahinkovaikutuksista. Raskaana olevien naisten hoidossa on punnittava hoidon edut ja mahdolliset vaarat.

Imetys: Kefepiimi kulkeutuu äidinmaitoon, joten varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä valmistetta imetyksen aikana.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Maxipimen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset luetaan seuraavassa elinryhmittäin MedDRA-suositusten mukaisia termejä käyttäen, ja ne on jaettu oireiden yleisyyden mukaan seuraaviin luokkiin: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000, \leq 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000, \leq 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $\leq 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Maxipimellä hoidetuista potilaista n. 4 %:lle on ilmaantunut haittavaikutuksia.

Infektiot Melko harvinaiset ( $\geq 1/1000, \leq 1/100$ ) Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000, \leq 1/1000$ )	Suun kandidiaasi, emättimen infektiot Kandidiaasi
Veri ja imukudos Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ) Yleiset ( $\geq 1/100, < 1/10$ )  Melko harvinaiset ( $\geq 1/1000, \leq 1/100$ )	Positiivinen Coombsin koe Pidentynyt protrombiiniaika, pidentynyt partiaalinen tromboplastiiniaika, anemia, eosinofilia Trombosytopenia, leukopenia, neutropenia
Immuunijärjestelmä Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000, \leq 1/1000$ )	Anafylaktinen reaktio
Psyykkiset häiriöt Tuntematon	Sekavuustila, aistiharhat
Hermosto Melko harvinaiset ( $\geq 1/1000, \leq 1/100$ ) Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000, \leq 1/1000$ )	Päänsärky Kouristukset, parestesiat, makuhäiriöt, huimaus
Verisuonisto Yleiset ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000, \leq 1/1000$ )	Laskimotulehdus infuusiokohdassa Vasodilataatio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000, \leq 1/1000$ )	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö Yleiset ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) Melko harvinaiset ( $\geq 1/1000, \leq 1/100$ )  Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000, \leq 1/1000$ )	Ripuli Pseudomembranoottinen koliitti, koliitti, myös <i>Clostridium difficile</i> -enterokoliitti, pahoinvointi, oksentelu Vatsakipu, ummetus
Maksa ja sappi Yleiset ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo, kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo, kohonnut veren bilirubiiniarvo
Iho ja ihonalainen kudos Yleiset ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) Melko harvinaiset ( $\geq 1/1000, \leq 1/100$ )	Ihottuma Punoitus, nokkosihottuma, kutina
Munuaiset ja virtsatiet Melko harvinaiset ( $\geq 1/1000, \leq 1/100$ )	Kohonnut veren ureapitoisuus, kohonnut veren kreatiniiniarvo
Sukupuolielimet ja rinnat Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000, \leq 1/1000$ )	Kutina sukupuolielinten alueella
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Yleiset ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Infuusiokohdan reaktio, pistoskohdan kipu, pistoskohdan tulehdus

Melko harvinaiset ( $\geq 1/1000, \leq 1/100$ ) Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000, \leq 1/1000$ )	Kuume, infuusiokohdan tulehdus Vilunväristykset
Tutkimukset Yleiset ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Kohonnut alkalinen fosfataasiarvo

Pseudomembranoottista koliittia tai *Clostridium difficile* -enterokoliittia on ilmoitettu käytännöllisesti katsoen kaikilla laajaspektrisillä antibiooteilla mukaan lukien kefepiimi. Tämä on otettava huomioon potilailla, joille kehittyy ripuli hoidon aikana.

Kuten eräiden muidenkin tähän ryhmään kuuluvien lääkkeiden yhteydessä enkefalopatiaa (tajunnan häiriö, kuten sekavuus, aistiharhat, stupor ja kooma), kouristuskohtauksia, myoklonusta ja/tai munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu. Useimmat näistä esiintyivät potilailla, joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt ja jotka saivat Maxipimea suositellun tason ylittävinä annoksina (ks. kohta 4.4).

Kuten muidenkin kefalosporiinien yhteydessä anafylaksiaa, myös anafylaktinen sokki, ohimenevää leukopeniaa, neutropeniaa, agranulosytoosia ja trombosytopeniaa on raportoitu.

Seuraavia haittavaikutuksia ja laboratorioarvojen muutoksia on ilmoitettu kefalosporiinantibiooteilla: Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, Lyellin oireyhtymä, toksinen nefropatia, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, verenvuoto, ja väärä positiivinen virtsan glukoositutkimuksen tulos.

Lapsilla esiintyvät haittavaikutukset ovat samankaltaisia kuin mitä aikuisilla on esiintynyt. Ihottuma on yleisimmin raportoitu haittavaikutus.

#### 4.9 Yliannostus

Vakavissa yliannostustapauksissa, erityisesti potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, hemodialyysistä on apua kefepiimin poistamisessa elimistöstä, mutta peritoneaaldialyysistä ei ole hyötyä. Tahatonta yliannostusta on esiintynyt annettaessa suuria annoksia potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. annostus ja antotapa, varoitukset ja haittavaikutukset). Yliannostusoireita ovat enkefalopatia (tajunnan häiriö, kuten sekavuus, aistiharhat, stupor ja kooma), myoklonus, kouristuskohtaukset ja neuromuskulaaristen toimintojen kiihtyminen.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Neljännen sukupolven kefalosporiinit, ATC-koodi: J01DE01

Yleiset ominaisuudet. Kefepiimi on metoksi-imino-aminotiatsolylikefalosporiini, jossa on kvarternaarinen N-metyyli-pyrrolidiiniosa 3'-asemassa, ja se antaa molekyyllille heikon anionivarauksen (kahtaisioniominaisuus). Siksi kefepiimi pystyy läpäisemään nopeasti bakteerisolun seinämän, ja sillä on voimakas kiinnittymistäipumus penisilliiniä sitoviin proteiineihin (PBPs), kuten E. colin PBP2:een ja PBP3:een ja Pseudomonas aeruginosan PBP3:een. Nämä ominaisuudet yhdessä saavat aikaan solun seinämän synteessin nopean estymisen ja bakterisidisen vaikutuksen. Kefepiimi säilyttää antibakteerisen tehonsa hyvin laajalla pH-alueella ja myös ihmisen seerumin läsnäollessa.

#### Pitoisuusrajat / Bakteerien herkkyys

Herkkyysmäärytyksissä pitoisuusrajat, jotka erottavat herkätkä bakteerit (S) osittain herkistä (intermediate, I) ja resistenteistä (R) bakteereista, ovat S 4(8) mg/l, I = 8 (16) mg/l ja R 16 (32) mg/l.

Kefepiimin antibakteerinen kirjo on laaja kattaen sekä Gram-positiiviset että Gram-negatiiviset bakteerit. Kefepiimillä on synergistinen bakterisidinen vaikutus, myös *Ps. aeruginosaa* vastaan, kun sitä käytetään yhdessä aminoglykosidiantibiootin kanssa. Kefepiimillä ei ole vaikutusta useimpia

anaerobeja bakteereita vastaan.

Antibakteerinen kirjo

<b>Herkät bakteerit</b>	
<i>Aerobiset Gram-positiiviset</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkät)
	Staphylococci (koagulaasinegatiivinen, myös beetalaktamaasia muodostavat kannat)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	beetahemolyyttiset A-ryhmän streptokokit ( <i>Streptococcus pyogenes</i> )
	beetahemolyyttiset B-ryhmän streptokokit ( <i>Streptococcus agalactiae</i> )
	beetahemolyyttiset C-ryhmän streptokokit
	beetahemolyyttiset G-ryhmän streptokokit
	viridans-ryhmän streptokokit
	muut streptokokit
<i>Aerobiset Gram-negatiiviset</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>
	<i>Citrobacter</i> -lajit
	<i>Enterobacter</i> -lajit
	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Klebsiella</i> -lajit
	<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
	<i>Morganella morganii</i>
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (myös beetalaktamaasia tuottavat kannat)
	<i>Proteus mirabilis</i>
	<i>Proteus</i> -lajit (indoliposiiviset)
	<i>Providencia stuartii</i>
	<i>Serratia</i> -lajit
	<i>Salmonella</i> -lajit
	<i>Shigella</i> -lajit
	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<b>Osittain herkät bakteerit</b>	
	<i>Aeromonas</i> -lajit
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Resistentit bakteerit</b>	
<i>Aerobiset Gram-positiiviset</i>	<i>Enterococcus</i> -lajit
	<i>Listeria monocytogenes</i>
	<i>Pneumococci</i> alentunut herkkyys tai resistenssi bentsyylipenisilliinille
	Staphylococci (metisilliinille resistentit)
<i>Aerobiset Gram-negatiiviset</i>	<i>Acinetobacter</i> -lajit
	<i>Burkholderia cepacia</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i> (beetalaktaamiantibiootille kromosomaalisesti resistentit)
	<i>Neisseria meningitidis</i> (alentunut herkkyys penisillineille)
	<i>Pseudomonas</i> -lajit (muut kuin <i>Ps. aeruginosa</i> )
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaerobiset lajit</i>	<i>Bacteroides</i>
	<i>Clostridium difficile</i>

## Muut tiedot

Pneumokokeilla, joiden herkkyys penisilliinille on alentunut tai jotka ovat penisilliiniresistentejä, on todettu ristiresistenssiä kefalosporiineja ja muita beetalaktaamiantibiootteja vastaan. Resistenssin aiheuttavat muuntuneet penisilliiniä sitovat proteiinit (PBP). Metisilliiniresistenteillä stafylokokkeilla resistenssin keskeisimmiksi determinantteiksi on todettu *mecA*-geeni ja sen tuote PBP2A, jotka aiheuttavat ristiresistenssin kaikkia beetalaktaamiantibiootteja vastaan.

Gramnegatiiviset bakteerit ovat yleisesti herkkiä kefepiimille. Tämä johtuu osaltaan siitä, etteivät useat gramnegatiivisten bakteerien tuottamat plasmidi- tai kromosomivälitteiset beetalaktamaasit kykene inaktivoimaan kefepiimiä ja että sillä on hyvin heikko kromosomaalisia beetalaktamaaseja indusoiva vaikutus. Siksi gramnegatiivisilla bakteereilla ei esiinny ristiresistenssiä kefalosporiineja vastaan, ja herkkyysmääritykset tulisi tehdä kullakin yksittäisellä kefalosporiinilla erikseen. Myös *Ps. aeruginosan* resistenttejä isolaatteja on havaittu. Tämän resistenssin aiheuttavat bakteerisolun seinämän poriinien mutaatiot, jotka vaikeuttavat antibiootin pääsyä bakteerisolun seinämän läpi vaikutuskohtaansa.

Pohjoismaissa eristetyillä patogeenisilla bakteereilla esiintyy hyvin vähän kefepiimiresistenssiä. Resistenssin yleisyys saattaa kuitenkin vaihdella eri alueilla ja eri ajankohtina tietyillä lajeilla, kuten seuraavilla aikaisemmin mainituilla bakteereilla: *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *Pseudomonas*-lajit, *Salmonella*-lajit ja *E. coli*. Paikallisesta mikrobiologian laboratoriosta saa tietoja resistenssitilanteesta.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Kefepiimi ei imeydy ruoansulatuskanavasta ja siksi se annetaan parenteraalisesti. Plasmapitoisuudet ovat 1 g:n ja 2 g:n 30 minuutin infuusion jälkeen 80 ja 160 mikrog/ml. Plasman proteiineihin sitoutuminen on noin 16 % riippumatta seerumin pitoisuudesta. Penetraatio periferiaan on hyvä.

Lääkeainepitoisuudet kudoksissa, jotka ovat hyväksytyjen indikaatioiden kannalta merkittäviä:

Kudos tai neste	Annos (i.v.)	Näytteenottoajankohtana lääkeannoksesta kulunut aika keskimäärin (tuntia)	Lääkeainepitoisuuksien keskiarvo (mikrog/ml)
Virtsa	1 g	0 – 4	926
Keuhkoputkien limakalvo	2 g	5	24
Yskös	2 g	4	7
Peritoneaalineeste	2 g	4	18
Sappirakko	2 g	9	12
Sappi	2 g	9	18
Umpilisäke	2 g	6	5
Eturauhanen	2 g	1	31
Aivo-selkäydinneste	50 mg/kg x 3	0,5	6

Terapeuttiset pitoisuudet saavutetaan mm. sapessa, peritoneaalinesteessä, ihorakkuloissa ja keuhkolimassa. Puoliintumisaika plasmassa on n. 2 tuntia. Kefepiimi erittyy pääasiallisesti renaalisesti glomerulaarisen suodatuksen kautta. N. 85-95 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan ja vähäinen osa metaboliittina, N-metyylipyrrolidonioksidina.

Kefepiimin pH on säädetty l-arginiinilla. Valmiissa liuoksessa pH on n. 4,7.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Pitkäaikaiseläintutkimuksia ei ole tehty karsinogeenisuuden arvioimiseksi.

*In vitro* ja *in vivo* genotoksisuustutkimukset ovat osoittaneet, että kefepiimi ei ole genotoksinen.

Fertiliteetin heikkenemistä ei ole havaittu rotilla.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

L-arginiini.

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Maxipime-nesteitä, kuten useimpia beetalaktaamiantibioottien nesteitä, ei tule lisätä metronidatsolia, vankomysiinia, gentamysiiniä, tobramysiinisulfaattia tai netilmisiinisulfaattia sisältäviin nesteisiin fysikaalisen tai kemiallisen yhteensopimattomuuden takia. Jos samanaikainen Maxipime-hoito on kuitenkin tarpeen, jokainen näistä antibiooteista voidaan antaa kuitenkin erikseen.

### 6.3 Kesto aika

Injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten: 3 vuotta.

Valmis injektioneste, liuos: 12 tuntia huoneenlämmössä tai 24 tuntia jääkaapissa säilytettynä.

Valmis infuusioneste, liuos: Käytettävä 12 tunnin kuluessa.

### 6.4 Säilytys

Injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten: Huoneenlämmössä (+15-25 °C).

Maxipime säilytetään valolta suojassa (kotelossa).

Valmis injektioneste, liuos: Huoneenlämmössä tai jääkaapissa (+2-8 °C).

Valmis infuusioneste, liuos: Huoneenlämmössä.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Lasipullo, jossa on kuminen suljin ja alumiininen/muovinen suojarahka.

Pakkaukset: 5x0,5 g, 5x1 g ja 5x2 g. Pakkauksessa on käyttöohje.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

*Laskimonsisäinen bolusinjektio:* 1 g ja 2 g liuotetaan 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä. 0,5 g liuotetaan 5 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä. Maxipime injisoidaan hitaasti 3-5 min aikana.

*Intermittoiva infuusio:* Injektiopullon sisältö liuotetaan 50-100 ml:aan infuusionestettä ja infusoidaan hitaasti laskimoon 20-30 minuutin aikana. Infuusionestettä valmistettaessa Maxipime voidaan sekoittaa natriumkloridi-infuusionesteeseen 9 mg/ml, glukoosi-infuusionesteeseen 50 mg/ml tai 100 mg/ml.

*Lihaksensisäinen injektio:* 0,5 g liuotetaan 1,5 ml:aan ja 1 g 3 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä. Maxipime aiheuttaa lihaksen annetun injektion jälkeen vähän tai ei ollenkaan kipua. Jos anestesia on tarpeen, Xylocain injektionestettä (5 mg/ml tai 10 mg/ml) voidaan käyttää laimentimena.

Nesteiden väri voi vaihdella värittömästä vaaleaan keltaiseen. Kuten muut kefalosporiinit, Maxipime kuiva-aineen ja -nesteiden väri saattaa tummentua säilytyksen aikana; kuitenkin valmisteen teho pysyy muuttumattomana.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bristol-Myers Squibb AB  
Box 15200  
S-167 15 Bromma, Ruotsi

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

11328

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.12.1993 / 15.1.2008

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.10.2008