Fresenius Kabi Ceftazidim Kabi 0,5 g/1 g

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ceftazidim Kabi 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Ceftazidim Kabi 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ceftazidim Kabi 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche enthält 0,5 g Ceftazidim (als Ceftazidim 5 H_2O).
Sonstiger Bestandteil: Dieses Arzneimittel enthält 1,1 mmol (26 mg) Natrium pro Dosis.

Ceftazidim Kabi 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche enthält 1 g Ceftazidim (als Ceftazidim 5 H_2O).
Sonstiger Bestandteil: Dieses Arzneimittel enthält 2,3 mmol (52 mg) Natrium pro Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Ceftazidim Kabi 0,5 g und Ceftazidim Kabi 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes bis gelbliches Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ceftazidim wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern inklusive Neugeborenen (von Geburt an) bei Infektionen die untenstehend aufgelistet sind.

- Nosokomiale Pneumonie
- Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose
- Bakterielle Meningitis
- Chronisch eitrige Otitis media
- Maligne Otitis externa
- Komplizierte Harnwegsinfektionen
- Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen
- Komplizierte intraabdominale Infektionen
- Knochen- und Gelenksinfektionen
- Peritonitis assoziiert mit Dialyse bei CAPD-Patienten

Behandlung von Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit einer der oben angeführten Infektionen.

Ceftazidim kann zur Behandlung von neutropenischen Patienten mit Fieber, aufgrund einer vermuteten bakteriellen Infektion, eingesetzt werden.

Ceftazidim kann als peri-operative Prophylaxe für Harnwegsinfekte bei Patienten, die sich einer trans-urethralen Resektion der Prostata (TURP) unterziehen, verwendet werden.

Bei der Wahl von Ceftazidim sollte sein antibakterielles Spektrum berücksichtigt werden, welches hauptsächlich auf aerobe Gram-negative Bakterien limitiert ist (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Ceftazidim sollte gemeinsam mit anderen antibakteriellen Substanzen angewendet werden, wenn die mögliche Bandbreite der verursachenden Bakterien nicht vom Wirkspektrum von Ceftazidim abgedeckt wird.

Offizielle Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Arzneimitteln sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tabelle 1: Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg

Tabelle 2: Kinder < 40 kg

Tabelle 1: Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg

Intermittierende Verabreichung	
Infektion	**Zu verabreichende Dosis**
Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose	100 – 150 mg/kg/Tag alle 8 h, Maximum 9 g pro Tag[1]
Fiebrige Neutropenie	2 g alle 8 h
Nosokomiale Pneumonie	
Bakterielle Meningitis	
Bakteriämie*	
Knochen- und Gelenksinfektionen	1 – 2 g alle 8 h
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	
Komplizierte intraabdominale Infektionen	
Peritonitis assoziiert mit einer Dialyse bei Patienten mit CAPD	
Komplizierte Harnwegsinfektionen	1 – 2 g alle 8 h oder 12 h
Perioperative Prophylaxe bei transurethraler Prostata Resektion (TURP)	1 g beim Start der Anästhesie und eine zweite Dosis beim Entfernen des Katheters
Chronisch eitrige Otitis media	1 g – 2 g alle 8 h
Maligne Otitis externa	
Kontinuierliche Infusion	
Infektion	**Zu verabreichende Dosis**
Fiebrige Neutropenie	Startdosis von 2 g gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 4 bis 6 g alle 24 h[1]
Nosokomiale Pneumonie	
Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose	
Bakterielle Meningitis	
Bakteriämie*	
Knochen- und Gelenksinfektionen	
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	
Komplizierte intraabdominale Infektionen	
Peritonitis assoziiert mit Dialyse bei CAPD-Patienten	

[1] Erwachsene mit normaler Nierenfunktion haben 9 g/Tag ohne Nebenwirkungen vertragen.
* Im Zusammenhang mit einer im Abschnitt 4.1 angeführten Infektion oder bei Verdacht auf einen solchen Zusammenhang.

Tabelle 2: Kinder < 40 kg

Kinder und Kleinkinder > 2 Monate und Kinder < 40 kg	**Infektion**	**Normale Dosierung**
Intermittierende Verabreichung	Komplizierte Harnwegsinfektionen	100 – 150 mg/kg/Tag aufgeteilt auf 3 gleiche Dosen, Maximum 6 g/Tag
	Chronisch eitrige Otitis media	
	Maligne Otitis externa	
	Neutropenische Kinder	150 mg/kg/Tag aufgeteilt auf 3 gleiche Dosen, Maximum 6 g/Tag
	Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose	
	Bakterielle Meningitis	
	Bakteriämie*	
	Knochen- und Gelenksinfektionen	100 – 150 mg/kg/Tag aufgeteilt auf 3 gleiche Dosen, Maximum 6 g/Tag
	Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	
	Komplizierte intraabdominale Infektionen	
	Peritonitis assoziiert mit Dialyse bei CAPD-Patienten	

Fortsetzung auf Seite 2

Fortsetzung Tabelle 2

Kinder und Kleinkinder > 2 Monate und Kinder < 40 kg	**Infektion**	**Normale Dosierung**
Kontinuierliche Infusion	Fiebrige Neutropenie	Startdosis/Bolus von 60 – 100 mg/kg gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 100 – 200 mg/kg/Tag, Maximum 6 g/Tag
	Nosokomiale Pneumonie	
	Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose	
	Bakterielle Meningitis	
	Bakteriämie*	
	Knochen- und Gelenksinfektionen	
	Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	
	Komplizierte intraabdominale Infektionen	
	Peritonitis assoziiert mit Dialyse bei CAPD-Patienten	
Neugeborene und Kinder ≤ 2 Monate	**Infektion**	**Normale Dosierung**
Intermittierende Verabreichung	Bei den meisten Infektionen	25 – 60 mg/kg/Tag aufgeteilt auf 2 gleiche Dosen[1]

[1] Bei Neugeborenen und Kindern ≤ 2 Monaten kann die Serumhalbwertszeit von Ceftazidim drei- bis viermal so hoch sein wie bei Erwachsenen.
* Im Zusammenhang mit einer im Abschnitt 4.1 angeführten Infektion oder bei Verdacht auf einen solchen Zusammenhang

Tabelle 3a: *Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg*

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Ungefähres Serum-Kreatinin µmol/l (mg/dl)	Empfohlene Einzeldosis von Ceftazidim (g)	Dosierungsfrequenz (stündlich)
50 – 31	150 – 200 (1,7 – 2,3)	1	12
30 – 16	200 – 350 (2,3 – 4,0)	1	24
15 – 6	350 – 500 (4,0 – 5,6)	0,5	24
< 5	> 500 (> 5,6)	0,5	48

Tabelle 3b: *Kinder < 40 kg*

Kreatinin-Clearance (ml/min)**	Ungefähres Serum-Kreatinin* µmol/l (mg/dl)	Empfohlene individuelle Dosis mg/kg Körpergewicht	Dosierungsfrequenz (stündlich)
50 – 31	150 – 200 (1,7 – 2,3)	25	12
30 – 16	200 – 350 (2,3 – 4,0)	25	24
15 – 6	350 – 500 (4,0 – 5,6)	12,5	24
< 5	> 500 (> 5,6)	12,5	48

* Die Serum-Kreatinin-Werte sind Richtwerte, welche möglicherweise nicht genau das gleiche Ausmaß von Einschränkung für alle Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion anzeigen.
** Geschätzt aufgrund der Körperoberfläche, oder gemessen

Tabelle 4: *Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg*

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Ungefähres Serum-Kreatinin µmol/l (mg/dl)	Dosierungsfrequenz (stündlich)
50 – 31	150 – 200 (1,7 – 2,3)	Startdosis von 2 g gefolgt von 1 g bis 3 g / 24 h
30 – 16	200 – 350 (2,3 – 4,0)	Startdosis von 2 g gefolgt von 1 g / 24 h
≤ 15	> 350 (> 4.0)	Nicht untersucht

Kinder
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ceftazidim, verabreicht als kontinuierliche Infusion, wurde für Neugeborene und Kinder ≤ 2 Monate nicht bewiesen.

Ältere Patienten
Im Hinblick auf die altersbedingte verringerte Clearance von Ceftazidim bei älteren Patienten sollte die tägliche Dosis bei Patienten über 80 Jahren normalerweise 3 g nicht überschreiten.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Die vorliegenden Daten weisen nicht auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei schwach oder moderat eingeschränkter Leberfunktion hin. Es gibt keine Studiendaten an Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (siehe auch Abschnitt 5.2). Eine engmaschige klinische Überwachung zur Sicherheit und Wirksamkeit ist anzuraten.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Ceftazidim wird von den Nieren unverändert ausgeschieden. Daher sollte die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Eine Initialdosis von 1 g sollte verabreicht werden. Die Erhaltungsdosis sollte auf Basis der Kreatinin-Clearance berechnet werden:

Tabelle 3: Empfohlene Erhaltungsdosis von Ceftazidim bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – intermittierende Infusion

Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg

Siehe Tabelle 3a

Bei Patienten mit schweren Infektionen sollte die Dosis um 50 % erhöht oder die Dosierungsfrequenz erhöht werden.
Bei Kindern sollte die Kreatinin-Clearance an die Körperoberfläche oder fettfreie Körpermasse angepasst werden.

Kinder < 40 kg

Siehe Tabelle 3b

Eine engmaschige klinische Überwachung zur Sicherheit und Wirksamkeit ist anzuraten.

Tabelle 4: Empfohlene Erhaltungsdosis von Ceftazidim bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – kontinuierliche Infusion

Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg

Siehe Tabelle 4

Bei der Dosiswahl ist Vorsicht angebracht. Eine engmaschige klinische Überwachung zur Sicherheit und Wirksamkeit ist anzuraten.

Kinder < 40 kg

Die Sicherheit und Effektivität von Ceftazidim, verabreicht als kontinuierliche Infusion, wurde bei Kindern < 40 kg mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht bewiesen. Eine engmaschige klinische Überwachung zur Sicherheit und Wirksamkeit ist anzuraten.

Bei Anwendung von Dauerinfusionen bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion soll die Kreatinin-Clearance der Körperoberfläche oder der Magermasse angepasst werden

Hämodialyse:
Die Serumhalbwertszeit während der Hämodialyse variiert von 3 bis 5 Stunden.

Tabelle 5: Dosierungsrichtlinie für kontinuierliche venovenöse Hämofiltration

Verbleibende Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ml/min)	Erhaltungsdosis (mg) bei einer Ultrafiltrationsrate (ml/min) von[1]:			
	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750
15	250	500	500	750
20	500	500	500	750
[1] Erhaltungsdosis ist alle 12 h zu verabreichen.				

Tabelle 6: Dosierungsrichtlinie für kontinuierliche venovenöse Hämodialyse

Verbleibende Nierenfunktion (Kreatinin Clearance ml/min)	Erhaltungsdosis (mg) bei einem Dialysat Durchfluss von[1]:					
	1,0 Liter/Stunde			2,0 Liter/Stunde		
	Ultrafiltrationsrate (Liter/Stunde)			Ultrafiltrationsrate (Liter/Stunde)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000
[1] Erhaltungsdosis ist alle 12 h zu verabreichen.						

Nach jeder Hämodialyse sollte die Erhaltungsdosis von Ceftazidim, wie in Tabelle 6 empfohlen, erneut gegeben werden.

Peritonealdialyse:
Ceftazidim kann während der Peritonealdialyse und während der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse verwendet werden (CAPD).

Zusätzlich zur intravenösen Verabreichung kann Ceftazidim auch in die Dialyseflüssigkeit eingebracht werden (üblicherweise 125 bis 250 mg auf 2 Liter Dialyselösung).

Bei Patienten mit Nierenversagen mit kontinuierlicher arteriovenöser Hämodialyse oder Hochfluss-Hämofiltration auf Intensivstationen: 1 g täglich entweder als Einzeldosis oder in aufgeteilten Dosen.

Bei Niedrigfluss-Hämofiltration folgen Sie der Dosisempfehlung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Bei Patienten mit venovenöser Hämofiltration and venovenöser Hämodialyse folgen Sie der Dosisempfehlung in den Tabellen 5 und 6.

Tabelle 5: Dosierungsrichtlinie für kontinuierliche venovenöse Hämofiltration

Tabelle 6: Dosierungsrichtlinie für kontinuierliche venovenöse Hämodialyse

Art der Anwendung
Die Dosis hängt ab von Schwere, Empfindlichkeit, Ort und Typ der Infektion sowie vom Alter und der Nierenfunktion des Patienten.

Ceftazidim sollte durch intravenöse Injektion oder Infusion verabreicht werden, oder mittels tiefer intramuskulärer Injektion. Empfohlene intramuskuläre Injektionsstellen sind der obere äußere Quadrant des *Gluteus maximus* oder der laterale Teil des Oberschenkels. Ceftazidim Lösung kann direkt in die Vene verabreicht oder in den Schlauch des Infusionsbestecks eingebracht werden, wenn der Patient parenterale Flüssigkeiten erhält.

Üblicherweise wird die intravenöse Verabreichung, intermittierende Injektion oder kontinuierliche Infusion empfohlen. Eine intramuskuläre Verabreichung soll nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn die intravenöse Verabreichung nicht möglich oder für den Patienten weniger geeignet ist.

Die Dosis hängt ab von Schwere, Empfindlichkeit, Ort und Typ der Infektion und vom Alter und der Nierenfunktion des Patienten.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ceftazidim, andere Cephalosporine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion) gegen andere Betalactam-Antibiotika (Penicilline, Monobactame und Carbapeneme) in der Anamnese.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen
Wie bei allen Betalactam-Antibiotika wurden schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Im Falle einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung mit Ceftazidim sofort abgebrochen werden und angemessene Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden.

Vor Beginn der Behandlung sollte festgestellt werden, ob der Patient in seiner Vorgeschichte bereits schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, hervorgerufen durch Ceftazidim, durch andere Cephalosporine oder durch andere Typen von Betalactam-Antibiotika hatte.

Vorsicht ist geboten, wenn Ceftazidim Patienten mit leichten Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere Betalactam-Antibiotika in der Vorgeschichte verabreicht wird.

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN), arzneimittelbedingter Reaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden mit unbekannter Häufigkeit im Zusammenhang mit der Anwendung von Ceftazidim berichtet.

Die Patienten sind auf die Anzeichen und Symptome hinzuweisen und engmaschig auf Hautreaktionen zu überwachen.

Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen dieser Reaktionen muss Ceftazidim sofort abgesetzt und eine alternative Therapie erwogen werden.

Wenn bei einem Patienten eine schwere Nebenwirkung wie ein SJS, eine TEN, eine DRESS oder eine AGEP unter der Anwendung von Ceftazidim aufgetreten ist, darf bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Ceftazidim begonnen werden.

Antibakterielles Spektrum
Ceftazidim hat ein eingeschränktes antibakterielles Spektrum. Es ist zur alleinigen Behandlung mancher Infektionsarten nicht geeignet, außer der Erreger ist bereits dokumentiert und als empfindlich bekannt, oder es besteht ein sehr großer Verdacht, dass die wahrscheinlichsten Erreger für die Behandlung mit Ceftazidim geeignet sind. Dies trifft insbesondere bei Erwägungen zur Behandlung von Patienten mit Bakteriämie und zur Behandlung der bakteriellen Meningitis, Haut- und Weichteilinfektionen sowie Knochen- und Gelenksinfektionen zu. Zusätzlich ist Ceftazidim empfindlich auf Hydrolyse durch einige der erweiterten Spektren von Betalactamasen (ESBLs). Deshalb sollte die Information über die Prävalenz von ESBL produzierenden Organismen berücksichtigt werden, wenn Ceftazidim zur Behandlung ausgesucht wird.

Pseudomembranöse Colitis
Antibiotika-assoziierte Colitis und pseudomembranöse Colitis wurden bei fast allen Antibiotika berichtet, einschließlich Ceftazidim. Diese können in ihrer Ausprägung von mild bis lebensbedrohlich schwanken. Dies ist zu bedenken bei Patienten, die an einer Diarrhö während oder anschließend an die Behandlung mit Ceftazidim leiden (siehe Abschnitt 4.8). Der Abbruch der Behandlung mit Ceftazidim und eine spezifische

Behandlung gegen *Clostridium difficile* sollten erwogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sollten nicht angewendet werden.

Längere Anwendung kann zu vermehrtem Wachstum von nichtempfindlichen Keimen (z. B. Enterokokken, Pilze) führen, was eine Unterbrechung der Behandlung oder andere angemessene Maßnahmen erfordern kann. Wiederholte Überprüfung des Zustandes des Patienten ist wichtig.

Nierenfunktion/ Nierenfunktionsstörung
Gleichzeitige Behandlung mit hohen Dosen Cephalosporin und nephrotoxischen Arzneimitteln wie Aminoglykosiden oder wirksamen Diuretika (z. B. Furosemid) kann die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen.

Ceftazidim wird über die Nieren ausgeschieden, daher sollte die Dosis entsprechend der Einschränkung der Nierenfunktion reduziert werden. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten zur Sicherheit und Wirksamkeit engmaschiger kontrolliert werden. Neurologische Folgen wurden gelegentlich berichtet, wenn die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht reduziert wurde (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Beeinflussung von Laborparametern
Ceftazidim beeinflusst Enzym-basierte Tests für Glykosurie nicht, aber eine leichte Beeinflussung (falsch-positiv) der Kupfer-Reduktionsmethode (Benedict, Fehling, Clinitest) kann vorkommen.

Ceftazidim beeinflusst den alkalischen Pikrat-Test für Kreatinin nicht.

Bei ungefähr 5 % der Patienten fällt durch die Behandlung mit Ceftazidim der Coombs-Test positiv aus, was die Blut-Kreuzprobe beeinträchtigen kann.

Wichtige Information über einen Bestandteil von Ceftazidim Kabi:
Ceftazidim Kabi 0,5 g:
Dieses Arzneimittel enthält 26 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Ceftazidim 1 g:
Dieses Arzneimittel enthält 52 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur mit Probenecid und Furosemid durchgeführt.

Gleichzeitige Anwendung hoher Ceftazidim-Dosen mit nephrotoxischen Arzneimitteln kann die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

Chloramphenicol wirkt *in vitro* als Antagonist von Ceftazidim und anderen Cephalosporinen. Die klinische Bedeutung ist unbekannt, aber bei gleichzeitiger Anwendung von Ceftazidim und Chloramphenicol sollte die Möglichkeit des Antagonismus bedacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Daten zur Anwendung von Ceftazidim bei schwangeren Frauen sind begrenzt. Tierstudien haben keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburtsvorgang oder postnatale Entwicklung gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Ceftazidim Kabi sollte schwangeren Frauen nur verschrieben werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt.

Stillzeit
Ceftazidim wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden, jedoch sind bei therapeutischen Ceftazidim-Dosen keine Auswirkungen auf gestillte Kinder zu erwarten. Ceftazidim kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität
Es liegen keine Daten vor.

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

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu untersuchen. Allerdings können unerwünschte Nebenwirkungen (z. B. Schwindelgefühl) auftreten, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Eosinophilie, Thrombozytose, Phlebitis oder Thrombophlebitis bei intravenöser Anwendung, Diarrhö, vorübergehender Anstieg von Leberenzymen, makulopapulöser oder urtikarieller Ausschlag, Schmerz und/oder Entzündung nach intramuskulärer Injektion und positiver Coombs Test.

Es wurden Daten von gesponserten und nicht gesponserten klinischen Studien verwendet, um die Häufigkeiten für häufige und gelegentliche Nebenwirkungen zu bestimmen. Die Häufigkeiten aller anderen Nebenwirkungen wurden hauptsächlich mittels post-Marketing-Daten bestimmt, diese beziehen sich eher auf eine wahre Häufigkeit. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung werden Nebenwirkungen in abnehmender Schwere aufgelistet. Die folgende Einteilung wurde zur Klassifizierung der Häufigkeiten verwendet:

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)
Nicht bekannt:	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 7 auf Seite 5

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

4.9 Überdosierung

Überdosierung kann zu neurologischen Folgen führen einschließlich Enzephalopathie, Krämpfen und Koma.

Überdosierungs-Symptome können auftreten, wenn bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Dosis nicht angemessen reduziert wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Der Ceftazidim Serum-Spiegel kann mittels Hämodialyse oder Peritonealdialyse reduziert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Cephalosporine der dritten Generation, ATC-Code: J01DD02.

Wirkmechanismus
Ceftazidim inhibiert die bakterielle Zellwand-Synthese durch Bindung an Penicillin-Bindeproteine (PBPs). Dadurch wird die Biosynthese der Zellwand (Peptidoglycan) unterbrochen, was zur bakteriellen Zelllyse und zum Tod der Bakterien führt.

Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Beziehung
Für Cephalosporine wurde gezeigt, dass der wichtigste pharmakokinetisch-pharmakodynamische Index im Zusammenhang mit der *in vivo* Wirksamkeit der prozentuale Zeitanteil innerhalb eines Dosierungsintervalls ist, in der die Konzentration an ungebundenem Ceftazidim über der minimalen Hemmkonzentration (MIC) für einzelne Zielarten liegt (z. B. % T > MIC).

Resistenzmechanismus
Bakterielle Resistenz gegenüber Ceftazidim kann auf einem oder mehreren der folgenden Mechanismen beruhen:
- Hydrolyse durch Betalactamasen . Ceftazidim kann wirksam durch ein erweitertes Spektrum an Betalactamasen (ESBLs) hydrolysiert werden, einschließlich der SHV Familie von ESBL und AmpC-Enzymen, die bei einigen aeroben Gram-negativen Bakterienarten konstitutiv vorhanden (dereprimiert) sind oder induziert werden können.
- reduzierte Affinität von Penicillin-Bindeproteinen zu Ceftazidim
- Undurchdringlichkeit der äußeren Membran, wodurch in Gram-negativen Organismen die Erreichbarkeit der Penicillin-Bindeproteine für Ceftazidim eingeschränkt wird
- bakterielle Efflux-Pumpen.

Tabelle 7

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candidiasis (einschließlich Vaginitis und orale Candidose)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie Thrombozytose	Neutropenie Leukopenie Thrombozytopenie		Agranulozytose hämolytische Anämie Lymphozytose
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaxie (einschließlich Bronchospasmus und/oder Hypotonie) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Schwindel		Neurologische Folgeerscheinungen[1] Parästhesie
Gefäßerkrankungen	Phlebitis oder Thrombophlebitis bei intravenöser Anwendung			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Antibiotika-assoziierte Diarrhö und Colitis[2] (siehe Abschnitt 4.4) Abdominale Schmerzen Übelkeit Erbrechen		Geschmacksstörung
Leber- und Gallenerkrankungen	Vorübergehender Anstieg eines oder mehrerer Leberenzyme[3]			Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Makulopapulöser oder urtikarieller Ausschlag	Pruritus		Toxische epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson-Syndrom Erythema Multiforme Angioödem, DRESS[5], akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Vorübergehende Erhöhung des Blutharnstoffes, des Blut-Harnstoff-Stickstoffes und/oder des Serumkreatinins	Interstitielle Nephritis Akutes Nierenversagen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerz und/oder Entzündung nach intramuskulärer Injektion	Fieber		
Untersuchungen	Positiver Coombs Test[4]			

[1] Es gab Berichte von neurologischen Folgeerscheinungen einschließlich Zittern, Myoklonie, Krämpfen, Enzephalopathie und Koma bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei denen die Dosis von Ceftazidim nicht angemessen reduziert wurde.

[2] Diarrhö und Colitis können mit *Clostridium difficile* und einer pseudomembranösen Colitis in Zusammenhang stehen.

[3] ALT (SGPT), AST (SOGT), LDH, GGT, alkalische Phosphatase.

[4] Ein positiver Coombs Test entwickelt sich in ca. 5 % der Patienten und kann die Blut-Kreuzprobe beeinflussen.

[5] Über Ceftazidim-assoziiertes DRESS wurde in seltenen Fällen berichtet.

Grenzwerte

Folgende Minimale Hemmkonzentrationen (MIC) wurden vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ermittelt:

Organismus	Grenzwerte (mg/l)		
	S	**I**	**R**
Enterobacteriaceae	≤ 1	2–4	> 4
Pseudomonas aeruginosa	≤ 8[1]	-	> 8
Nicht Spezies bezogene Grenzwerte[2]	≤ 4	8	> 8

S = sensibel, I = intermediär, R = resistent .

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

[2] Nicht-Spezies bezogene Grenzwerte wurden hauptsächlich auf Basis von PK/PD Daten bestimmt und sind unabhängig von der MIC Verteilung spezieller Spezies. Sie sind nur bei Spezies, die nicht in der Tabelle oder in den Fußnoten angeführt sind, zu verwenden.

Mikrobiologische Empfindlichkeiten

Die Verbreitung erworbener Resistenzen einzelner Arten kann geografisch und zeitlich variieren. Lokale Information zu Resistenzen ist erwünscht, besonders bei der Behandlung schwerer Infektionen. Bei Bedarf sollte der Rat eines Experten gesucht werden, wenn die lokale Verbreitung von Resistenzen den Nutzen von Ceftazidim bei zumindest einigen Infektionsarten in Frage stellt.

Üblicherweise empfindliche Arten
Gram-positive Aerobe: *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus agalactiae*
Gram-negative Aerobe: *Citrobacter koseri* *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Neisseria meningitidis* *Proteus mirabilis* *Proteus* spp. (andere) *Providencia* spp.
Arten bei denen erworbene Resistenzen problematisch sein können
Gram-negative Aerobe: *Acinetobacter baumannii*[£+] *Burkholderia cepacia* *Citrobacter freundii* *Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Klebsiella* spp. (andere) *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia* spp. *Morganella morganii*
Gram-positive Aerobe: *Staphylococcus aureus*[£] *Streptococcus pneumoniae*[££] *Streptococcus viridans-Gruppe*
Gram-positive Anaerobe: *Clostridium perfringens* *Peptostreptococcus* spp.
Gram-negative Anaerobe: *Fusobacterium* spp.

Von Natur aus resistente Organismen
Gram-positive Aerobe: Enterococcus spp. einschließlich *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* *Listeria* spp.
Gram-positive Anaerobe: *Clostridium difficile*
Gram-negative Anaerobe: *Bacteroides* spp. (viele Stämme von *Bacteroides fragilis* sind resistent).
Andere: *Chlamydia* spp. *Mycoplasma* spp. *Legionella* spp.

£ Für Methicillin-empfindliche *S. aureus* wird eine natürlich vorhandene geringe Empfindlichkeit gegenüber Ceftazidim angenommen. Alle Methicillin-resistenten *S. aureus* sind resistent gegenüber Ceftazidim.

££ Bei intermediär empfindlichen oder Penicillin-resistenten *S. pneumoniae* kann erwartet werden, dass zumindest eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Ceftazidim besteht.

+ Hohe Resistenzraten wurden in einem oder mehreren Gebieten/Ländern/Regionen innerhalb der EU beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intramuskulärer Anwendung von 0,5 g und 1 g Ceftazidim werden rasch Spitzen-Plasmaspiegel von 18 bzw. 37 mg/l erreicht. Fünf Minuten nach intravenöser Bolus-Injektion von 0,5 g, 1 g oder 2 g sind die Plasmaspiegel bei 46,87 bzw. 170 mg/l. Die Kinetik von Ceftazidim ist innerhalb des Einzeldosisbereiches von 0,5 bis 2 g nach intravenöser oder intramuskulärer Dosierung linear.

Verteilung

Die Serumprotein-Bindung von Ceftazidim ist gering und liegt bei etwa 10 %. Höhere Konzentrationen als die MIC für die gängigen Erreger kann in Geweben wie Knochen, Herz, Galle, Sputum, Kammerwasser, Synovia, Rippenfell- und Bauchfell-Flüssigkeit erreicht werden. Ceftazidim passiert schnell die Plazenta und wird in die Muttermilch ausgeschieden. Die Penetration durch die intakte Blut-Hirn-Schranke ist schwach, woraus bei Fehlen einer Entzündung ein niedriger Ceftazidim-Spiegel in der Cerebrospinal-Flüssigkeit resultiert. Wenn die Hirnhäute entzündet sind, werden Konzentrationen von 4 bis 20 mg/l oder mehr in der Cerebrospinal-Flüssigkeit erreicht.

Biotransformation

Ceftazidim wird nicht metabolisiert.

Ausscheidung

Nach parenteraler Anwendung sinken die Plasmaspiegel mit einer Halbwertszeit von ungefähr 2 h. Ceftazidim wird durch glomeruläre Filtration unverändert über den Urin ausgeschieden; ungefähr 80 bis 90 % der Dosis werden im Urin innerhalb von 24 h wiedergefunden. Weniger als 1 % wird über die Galle ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Ausscheidung von Ceftazidim ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verringert und die Dosis sollte reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Das Vorliegen einer schwachen bis moderaten Leber-Fehlfunktion hatte keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Ceftazidim bei einzelnen Personen, denen 2 g intravenös alle 8 h über 5 Tage verabreicht wurden, vorausgesetzt die Nierenfunktion war nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Die verringerte Clearance, die bei älteren Patienten beobachtet wurde, war primär mit einer altersbedingten Abnahme der renalen Clearance von Ceftazidim verbunden. Die mittlere Ausscheidungs-Halbwertszeit schwankte zwischen 3,5 und 4 h nach einer Einzelgabe oder wiederholter BID Dosierung über 7 Tage von 2 g i. v. Bolus Injektionen bei Patienten von 80 Jahren oder älter.

Pädiatrische Patienten

Die Halbwertszeit von Ceftazidim ist bei Frühgeburten und Neugeborenen nach Dosen von 25 bis 30 mg/kg auf 4,5 bis 7,5 h verlängert. Bei 2 Monate alten Kindern ist die Halbwertszeit allerdings innerhalb des Bereiches von Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zum kanzerogenen Potential wurden mit Ceftazidim nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcarbonat

6.2 Inkompatibilitäten

Ceftazidim darf nicht mit Lösungen mit einem pH-Wert von über 7,5 (z. B. Natriumbicarbonat-Lösung zur Injektion) gemischt werden. Wegen möglicher Ausfällungen dürfen Ceftazidim und Aminoglykoside nicht in der Injektionslösung gemischt werden.
Kanülen und Katheter für den intravenösen Gebrauch sollten zwischen der Anwendung von Ceftazidim und der Gabe von Vancomycin mit physiologischer Kochsalzlösung gespült werden, um Ausfällungen zu vermeiden.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Rekonstituierte Lösung: Die chemische und physikalische Stabilität wurde bis zu 6 Stunden bei 25 °C und 12 Stunden bei 5 °C nach der Rekonstitution des Produkts mit Wasser für Injektionszwecke, 1%iger Lidocain-Lösung, Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %), Ringer Lactat und Glucose-Lösung 100 mg/ml (10 %) nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um das Arzneimittel vor Licht zu schützen. Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ceftazidim Kabi 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Durchstechflasche aus farblosem Glas (Typ II) mit Typ I-Gummistopfen, Aluminiumkappe und Kunststoff-Abrisskappe
Packungsgrößen: 1 × 10 ml Durchstechflasche, 10 × 10 ml Durchstechflaschen

Ceftazidim Kabi 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Durchstechflasche aus farblosem Glas (Typ II) mit Typ I-Gummistopfen, Aluminiumkappe und Kunststoff-Abrisskappe
Packungsgrößen: 1 × 10 ml Durchstechflasche, 10 × 10 ml Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Intravenöse Anwendung – Injektion:
Zur direkten, wiederholten intravenösen Anwendung sollte Ceftazidim in Wasser für Injektionszwecke gelöst werden (siehe Tabelle auf Seite 7). Die Lösung muss langsam direkt in die Vene über einen Zeitraum von bis zu 5 Minuten oder über einen bereits gelegten Zugang gegeben werden.

Intramuskuläre Anwendung (für 0,5 g und 1g):
Ceftazidim sollte, wie in der Tabelle auf Seite 7 angegeben, in Wasser für Injektionszwecke oder Lidocain Hydrochlorid 10 mg/ml (1 %) Injektionslösung gelöst werden. Die Anwendungshinweise für Lidocain sind zu beachten, bevor Ceftazidim mit Lidocain zubereitet wird.

Intravenöse Anwendung – Infusion (siehe Abschnitt 4.2):
Die intravenöse Infusion erfolgt über einen Zeitraum von 15 – 30 Minuten.
Die wiederholte intravenöse Infusion über ein Y-Infusionsset kann mit kompatiblen Lösungen erfolgen. Es ist jedoch empfehlenswert während der Infusion einer Ceftazidim-haltigen Lösung die Infusion der anderen Lösung auszusetzen.

Alle Größen von Ceftazidim Kabi-Durchstechflaschen werden mit reduziertem Druck bereitgestellt. Wenn das Produkt aufgelöst wird, wird Kohlendioxid freigesetzt und es kommt zu einem Druckanstieg. Kleine Blasen Kohlendioxid in der rekonstituierten Lösung können ignoriert werden.

Anleitung für die Herstellung

Siehe Tabelle über zuzufügende Volumina und entsprechende Konzentrationen der Lösung, was bei Bedarf von Teildosen hilfreich sein kann.

Größe der Durchstechflasche	Zuzufügende Menge Verdünnungsmittel (ml)	Ungefähre Konzentration (mg/ml)
0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung		
Intramuskulär	1,5 ml	260
Intravenöse Bolusgabe	5 ml	90
1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung		
Intramuskulär	3 ml	260
Intravenöse Bolusgabe	10 ml	90

Kompatible intravenöse Lösungen:
Bei Ceftazidim-Konzentrationen zwischen 90 mg/ml und 260 mg/ml ist Ceftazidim Kabi Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung mit folgenden Infusionslösungen kompatibel:
- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung (isotonische Kochsalzlösung)
- Ringer-Lactat-Lösung
- Glucose 100 mg/ml (10 %) Lösung

Bei Zubereitung zur intramuskulären Anwendung kann Ceftazidim Kabi Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung auch mit Lidocain 10 mg/ml (1 %) Lösungen zubereitet werden.

Wenn Ceftazidim sich auflöst, wird Kohlendioxid freigesetzt und Überdruck entsteht. Zur Erleichterung der Anwendung sollten die unten aufgeführten Empfehlungen für die Zubereitung beachtet werden.

Anleitung für die Herstellung einer Injektionslösung

Für 0,5 g i.m./i.v. und 1 g i.m./i.v. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:

Herstellung einer Lösung für die Bolus-Injektion
1. Stecken Sie die Spritzennadel durch den Verschluss der Durchstechflasche und spritzen Sie die zur Verdünnung empfohlene Menge an Lösungsmittel hinein. Das Vakuum kann den Eintritt der Verdünnungslösung unterstützen. Entfernen Sie die Spritzennadel.
2. Zum Auflösen schütteln: Kohlendioxid wird freigesetzt und man erhält eine klare Lösung in etwa 1 bis 2 Minuten.
3. Drehen Sie die Durchstechflasche um. Stecken Sie die Nadel mit komplett gedrücktem Spritzenkolben durch den Verschluss der Durchstechflasche und ziehen Sie das komplette Volumen der Lösung in die Spritze auf (der Druck in der Durchstechflasche kann beim Aufziehen helfen). Stellen Sie sicher, dass die Nadel in der Lösung bleibt und nicht in den Kopfraum eintritt. Die entnommene Lösung kann kleine Blasen Kohlendioxid enthalten; diese können vernachlässigt werden.

Diese Lösungen können direkt in die Vene gegeben werden, oder in den Schlauch des Infusionsbestecks, wenn der Patient parenterale Flüssigkeiten erhält. Ceftazidim ist mit den oben angegebenen intravenösen Lösungen kompatibel.

Zur Beachtung: Um die Sterilität zu erhalten, ist es wichtig dass die Druckausgleichsnadel nicht durch den Verschluss der Durchstechflasche gesteckt wird, bevor das Arzneimittel gelöst ist.

Die Lösung ist unter aseptischen Bedingungen herzustellen.
Nur zum einmaligen Gebrauch.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.
Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar und partikelfrei ist.
Frei von bakteriellen Endotoxinen.

Die Farbe der zubereiteten Lösungen reicht von gelblich bis bernsteinfarben, abhängig von Konzentration, Verdünnungsmittel und Lagerungsbedingungen. Bei Beachtung der Empfehlungen wird die Wirksamkeit des Arzneimittels durch diese Verfärbungen nicht beeinflusst.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v. d.Höhe
E-Mail: kundenberatung@fresenius-kabi.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ceftazidim Kabi 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: 72303.00.00
Ceftazidim Kabi 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: 72304.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.05.2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16.09.2014

10. STAND DER INFORMATION

September 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt