

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ceftazidim Pfizer 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 582 mg Ceftazidim-Pentahydrat, entsprechend 500 mg Ceftazidim.

Weiterer Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine 500 mg Durchstechflasche enthält 1,1 mmol (oder 26 mg) Natrium pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

500 mg – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Weißes bis cremefarbenes, kristallines Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ceftazidim wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborenen (von Geburt an) zur Behandlung der unten aufgelisteten Infektionen.

- Nosokominale Pneumonie
- Broncho-pulmonare Infektionen bei zystischer Fibrose
- Bakterielle Meningitis
- Chronisch eitrige Otitis media
- Maligne Otitis externa
- Komplizierte Harnwegsinfekte
- Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen
- Komplizierte intraabdominale Infektionen
- Knochen- und Gelenkinfektionen
- Peritonitis assoziiert mit Dialyse bei CAPD-Patienten

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

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

Ceftazidim kann zur peri-operativen Prophylaxe für Harnwegsinfekte bei Patienten, die sich einer trans-urethralen Prostataresektion (TURP) unterziehen, verwendet werden.

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

Ceftazidim ist gemeinsam mit anderen antibakteriellen Wirkstoffen anzuwenden, wenn die mögliche Bandbreite der verursachenden Bakterien nicht vom Wirkungsspektrum von Ceftazidim abgedeckt wird.

Offizielle Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tabelle 1: Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg

<i>Intermittierende Anwendung</i>	
Infektion	Zu verabreichende Dosis
Broncho-pulmonare Infektionen bei zystischer Fibrose	100 bis 150 mg/kg/Tag alle 8 Stunden, maximal 9 g täglich
Febrile Neutropenie	2 g alle 8 Stunden
Nosokomiale Pneumonie	
Bakterielle Meningitis	
Bakteriämie*	
Knochen- und Gelenkentzündungen	
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	
Komplizierte intraabdominale Infektionen	
Peritonitis assoziiert mit einer Dialyse bei Patienten mit CAPD	
Komplizierte Harnwegsinfektionen	1 g - 2 g alle 8 oder 12 Stunden
Peri-operative Prophylaxe bei transurethralen Prostataresektionen (TURP)	1 g zu Beginn der Anästhesie und eine zweite Dosis bei Entfernung des Katheters
Chronisch eitrige Otitis media	1 g - 2 g alle 8 Stunden
Maligne Otitis externa	
<i>Kontinuierliche Infusion</i>	
Infektion	Zu verabreichende Dosis
Febrile Neutropenie	Anfangsdosis von 2 g, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 4 g - 6 g innerhalb 24 Stunden ¹
Nosokomiale Pneumonie	
Broncho-pulmonare Infektionen bei zystischer Fibrose	
Bakterielle Meningitis	
Bakteriämie*	
Knochen- und Gelenkentzündungen	
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	
Komplizierte intra-abdominale Infektionen	
Peritonitis assoziiert mit einer Dialyse bei Patienten mit CAPD	
¹ Erwachsene mit normaler Nierenfunktion haben 9 g/Tag ohne Nebenwirkungen vertragen.	
* Im Zusammenhang mit einer in Abschnitt 4.1 angeführten Infektion oder bei Verdacht auf einen solchen Zusammenhang.	

Tabelle 2: Kinder < 40 kg

Säuglinge und Kleinkinder > 2 Monate und Kinder < 40 kg	Infektion	Übliche Dosis
<i>Intermittierende Anwendung</i>		
	Komplizierte Harnwegsinfektionen	100 - 150 mg/kg/Tag, verteilt auf 3 Dosen täglich Maximum 6 g/Tag
	Chronisch eitrige Otitis media	
	Maligne Otitis externa	
	Neutropenische Kinder	150 mg/kg/Tag, verteilt auf 3 Dosen täglich Maximum 6 g/Tag
	Broncho-pulmonare Infektionen bei zystischer Fibrose	
	Bakterielle Meningitis	
	Bakteriämie*	
	Knochen- und Gelenkentzündungen	100 - 150 mg/kg/Tag, verteilt auf 3 Dosen täglich Maximum 6 g/Tag
	Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	
	Komplizierte intraabdominale Infektionen	
	Peritonitis assoziiert mit einer Dialyse bei Patienten mit CAPD	
<i>Kontinuierliche Infusion</i>		
	Febrile Neutropenie	Anfangsdosis von 60 mg - 100 mg/kg, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 100 mg - 200 mg/kg/Tag. Maximum 6 g/Tag
	Nosokomiale Pneumonie	
	Broncho-pulmonare Infektionen bei zystischer Fibrose	
	Bakterielle Meningitis	
	Bakteriämie*	
	Knochen- und Gelenkentzündungen	
	Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	
	Komplizierte intraabdominale Infektionen	
	Peritonitis assoziiert mit einer Dialyse bei Patienten mit CAPD	
Neugeborene und Kinder ≤ 2 Monate	Infektion	Übliche Dosis
<i>Intermittierende Anwendung</i>		
	Für die meisten Infektionen	25 mg - 60 mg/kg/Tag, aufgeteilt in 2 Dosen ¹
¹ Bei Neugeborene und Säuglinge ≤ 2 Monaten kann die Serumhalbwertszeit von Cefotaxim drei- bis viermal so hoch sein wie bei Erwachsenen. * Im Zusammenhang mit einer in Abschnitt 4.1 angeführten Infektion oder bei Verdacht auf einen solchen Zusammenhang.		

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cefotaxim, verabreicht als kontinuierliche Infusion bei Neugeborenen und Säuglingen ≤ 2 Monaten wurde nicht nachgewiesen.

Ältere Patienten

Hinsichtlich der altersbedingten verminderten Clearance von Cefazidim bei älteren Patienten darf die tägliche Dosis bei Patienten über 80 Jahre normalerweise nicht über 3 g hinausgehen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die verfügbaren Daten zeigen, dass bei schwach oder moderat eingeschränkter Leberfunktionsstörung keine Notwendigkeit der Dosisanpassung besteht. Es gibt keine verfügbaren Studiendaten für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe auch Abschnitt 5.2). Eine engmaschige klinische Überwachung bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit ist anzuraten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Cefazidim wird über die Niere unverändert ausgeschieden. Daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Dosierung anzupassen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Eine Initialdosis von 1 g ist zu verabreichen. Die Erhaltungsdosen werden von der Kreatinin-Clearance abhängig gemacht:

Tabelle 3: Empfohlene Cefazidim-Erhaltungsdosen bei eingeschränkter Nierenfunktion – intermittierende Infusion

Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg

Kreatinin-Clearance ml/min	Ungefährer Serum- Kreatinin-Wert $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Empfohlene Cefazidim- Einzeldosis (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

Bei Patienten mit schweren Infektionen ist entweder die Dosis um 50 % oder die Dosierungsfrequenz zu erhöhen. Bei Kindern muss die Kreatinin-Clearance der Körperoberfläche oder fettfreien Körpermasse (LBM) angepasst werden.

Kinder < 40 kg

Kreatinin-Clearance ml/min**	Ungefährer Serum-Kreatinin-Wert* $\mu\text{mol/l}$ (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 Einschränkungen für alle Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion anzeigen.
** Geschätzt aufgrund von Körperoberfläche, oder gemessen

Eine engmaschige klinische Überwachung bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit ist anzuraten.

Tabelle 4: Empfohlene Ceftazidim-Erhaltungsdosis bei eingeschränkter Nierenfunktion - kontinuierliche Infusion

Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg

Kreatinin-Clearance ml/min	Ungefährer Serum-Kreatinin-Wert $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Dosierungsfrequenz (stündlich)
50 - 31	150 - 200 (1,7 - 2,3)	Startdosis von 2 g, gefolgt von 1 g bis 3 g/24 Stunden
30 - 16	200 - 350 (2,3 - 4,0)	Startdosis von 2 g, gefolgt von 1 g/24 Stunden
≤ 15	> 350 (> 4,0)	Nicht evaluiert

Bei der Dosiswahl ist Vorsicht geboten. Eine engmaschige klinische Überwachung bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit ist anzuraten.

Kinder < 40 kg

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ceftazidim als kontinuierliche Infusion bei Kindern < 40 kg mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht nachgewiesen. Eine engmaschige klinische Überwachung bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit ist anzuraten.

Bei Anwendung einer Dauerinfusion bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Kreatinin-Clearance der Körperoberfläche oder der Magermasse (LBM) angepasst werden.

Hämodialyse

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

Nach jeder Hämodialyse ist die Erhaltungsdosis von Ceftazidim, wie in der untenstehenden Tabelle, erneut zu geben.

Peritonealdialyse

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

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

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

Bei Niedrigfluss-Hämofiltration folgen Sie den Dosisempfehlungen für Patienten bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Bei Patienten mit veno-venöser Hämofiltration und veno-venöser Hämodialyse folgen Sie der Dosisempfehlung der untenstehenden Tabelle.

Tabelle 5: Dosierungsrichtlinie bei kontinuierlicher veno-venöse 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 Stunden zu verabreichen.

Tabelle 6: Dosierungsrichtlinie bei kontinuierlicher veno-venöser Hämodialyse

Verbleibende Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance in ml/min)	Erhaltungsdosis (mg) bei einem Dialysat-Durchfluss von ¹ :					
	1,0 l/h			2,0 l/h		
	Ultrafiltrationsrate (l/h)			Ultrafiltrationsrate (l/h)		
	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	100
20	750	750	1000	750	750	100

¹ Erhaltungsdosis ist alle 12 Stunden zu verabreichen.

Art der Anwendung

Ceftazidim wird als intravenöse Injektion oder Infusion oder als tiefe intramuskuläre Injektion appliziert. Empfohlene Körperstellen für die intramuskuläre Injektion sind der obere äußere Quadrant des *Gluteus maximus* oder der laterale Teil des Oberschenkels. Ceftazidim-Lösungen können direkt in die Vene oder in den Schlauch des Infusionsbestecks eingebracht werden, wenn der Patient parenterale Flüssigkeiten erhält.

Der empfohlene Standardapplikationsweg ist die intermittierende intravenöse Injektion oder kontinuierliche intravenöse Infusion. Eine intramuskuläre Applikation ist nur dann in Betracht zu ziehen, wenn die intravenöse Anwendung nicht möglich ist oder für den Patienten weniger geeignet ist.

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

Für Hinweise zur Rekonstitution dieses Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitte 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ceftazidim, ein anderes Cephalosporin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen beta-Lactam-Antibiotika wurden schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Im Fall einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung mit Ceftazidim sofort abgebrochen werden und angemessene Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden.

Vor Beginn der Behandlung muss sichergestellt werden, ob der Patient in seiner Vorgeschichte bereits schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Ceftazidim oder anderen Cephalosporinen oder einen anderen Typen der beta-Lactam Antibiotika hatte. Vorsicht ist geboten, wenn der Patient, der Ceftazidim erhalten soll, in seiner Vorgeschichte leichte Überempfindlichkeitsreaktionen auf beta-Lactame aufweist.

Ceftazidim hat ein eingeschränktes antibakterielles Wirkspektrum. Es ist zur alleinigen Behandlung bestimmter Infektionen 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 Gelenkentzündungen zu. Desweiteren ist Ceftazidim empfindlich auf Hydrolyse durch einige der erweiterten Spektren von beta-Laktamasen (ESBLs). Deshalb ist die Information über die Prävalenz von ESBL-produzierenden Organismen zu berücksichtigen, wenn Ceftazidim zur Behandlung ausgewählt wird.

Antibiotika-assoziierte Colitis und pseudo-membranöse Colitits wurden bei nahezu allen Antibiotika, einschließlich Ceftazidim, berichtet. Diese können in ihrer Ausprägung von mild bis lebensbedrohlich schwanken. Deshalb ist es wichtig bei Patienten mit Diarrhoe während oder im Anschluss an die Behandlung mit Ceftazidim, diese Diagnose mit in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8). Der Abbruch der Behandlung mit Ceftazidim und eine spezifische Behandlung gegen *Clostridium difficile* muss erwogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht gegeben werden.

Gleichzeitige Behandlung mit hohen Dosen Cephalosporin und nephrotoxischen Arzneimitteln, wie Aminoglykoside oder wirksame Diuretika (z.B. Furosemid), kann die Nierenfunktion negativ beeinflussen.

Ceftazidim wird über die Niere ausgeschieden, deshalb ist die Dosis entsprechend der Einschränkung der Nierenfunktion zu reduzieren. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion müssen zur Sicherheit und Wirksamkeit engmaschig überwacht werden. Neurologische Folgeerkrankungen wurden

gelegentlich bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beobachtet, bei denen keine Dosisreduktion stattfand (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

Längere Anwendung kann zu vermehrtem Wachstum von unempfindlichen Organismen (z.B. Enterokokken, Pilze) führen, diese kann den Therapieabbruch oder das Ergreifen anderer geeigneter Maßnahmen erforderlich machen. Wiederholte Überprüfung des Zustandes des Patienten ist notwendig.

Ceftazidim beeinflusst Enzym-basierte Glykosurietests nicht, aber eine leichte Beeinflussung (falsch-positiv) auf Kupfer-Reduktionsmethodische Tests (Benedict`s, Fehling`s, Clinitest) kann vorkommen.

Ceftazidim beeinflusst den alkalischen Pikrat-Test für Kreatinin nicht.

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

Wichtige Information zu einem weiteren Bestandteil von Ceftazidim Pfizer:
500 mg: Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1,1 mmol Natrium (26 mg) pro Durchstechflasche. Dies ist bei Patienten mit natriumkontrollierter Diät in Betracht zu ziehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zu Wechselwirkungen wurden nur mit Probenecid und Furosemid durchgeführt.

Gleichzeitige Anwendung hoher Dosen Ceftazidim mit nephrotoxischen Arzneistoffen können 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 ist dieser mögliche Antagonismus zu beachten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt nur begrenzte Daten zum Gebrauch von Ceftazidim bei Schwangeren. Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkten oder indirekten gesundheitsschädlichen Effekte auf Schwangerschaft, Embryo-/Fötusentwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Ceftazidim Pfizer darf schwangeren Frauen nur verordnet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt.

Stillzeit

Ceftazidim wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Beim Gebrauch von therapeutischen Dosen von Ceftazidim sind beim gestillten Kind keine Auswirkungen 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 zur Überprüfung der Fähigkeit Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen durchgeführt. Allerdings können unerwünschte Effekte (z.B. Schwindel) auftreten, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen nach intravenöser Anwendung sind Eosinophilie, Thrombozytose, Phlebitis oder Thrombophlebitis; nach intramuskulärer Injektion treten am häufigsten Diarrhoe, vorübergehender Anstieg der Leberenzyme, makulopapulöser oder urtikarieller Ausschlag, Schmerzen und/oder Entzündung und positiver Coombs-Test auf.

Es wurden Daten aus gesponserten und nicht-gesponserten klinischen Studien verwendet, um die Häufigkeit von häufigen und gelegentlichen Nebenwirkungen zu bestimmen. Die Häufigkeiten aller anderen Nebenwirkungen wurden hauptsächlich aus Post-Marketing Daten erhoben und sind daher eher als eine Melderate denn eine tatsächliche Häufigkeit zu verstehen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere der Nebenwirkungen dargestellt. Die folgende Einteilung wurde zur Klassifizierung der Häufigkeiten verwendet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit kann aus den vorliegenden Daten nicht bestimmt werden)

<u>MedDRA Systemorganklasse</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Sehr selten</u>	<u>Nicht bekannt</u>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candidiasis (einschließlich Vaginitis und oraler 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 Folgeerkrankungen ¹ Parästhesie
Gefäßerkrankungen	Phlebitis oder Thrombophlebitis bei intravenöser Anwendung			

<u>MedDRA Systemorganklasse</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Sehr selten</u>	<u>Nicht bekannt</u>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Antibiotika-assoziierte Diarrhoe und Colitis ² (siehe Abschnitt 4.4) Abdominale Schmerzen Übelkeit Erbrechen		Geschmacksstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen	Transiente Erhöhung eines oder mehrerer Leberenzyme ³			Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Makulopapulärer oder urtikarier Ausschlag	Pruritus		Toxisch epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson Syndrom Erythema multiforme Angioödem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Vorübergehender Anstieg des Blutharnstoffs, Blutharnstoff-Stickstoffs und/oder Serumkreatinin	Interstitielle Nephritis Akutes Nierenversagen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen und/oder Entzündung nach intramuskulärer Injektion	Fieber		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Positiver Coombs-Test ⁴			

¹ Es gab Berichte von neurologischen Folgeerkrankungen über Tremor, Myoklonie, Krämpfen, Enzephalopathie und Koma bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bei denen die Dosis von Ceftazidim nicht angemessen angepasst wurde.

² Diarrhoe und Colitis können in Verbindung mit dem Bakterium *Clostridium difficile* stehen und sich als pseudomembranöse Colitis darstellen.

³ ALT (SGPT), AST (SOGT), LHD, GGT, alkalische Phosphatase

⁴ Ein positiver Coombs-Test kann bei 5 % der Patienten auftreten und kann Blut-Kreuzprobe beeinflussen.

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 anzuzeigen:

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

Überdosierung kann zu neurologischen Folgen wie Enzephalopathie, Krämpfen und Koma führen. Symptome einer Überdosis können in Fällen auftreten, wenn die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht angemessen angepasst wurde. Der Ceftazidim-Serumspiegel kann durch Hämodialyse und Peritonealdialyse reduziert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Cephalosporine der 3. Generation
ATC-Code: J01DD02

Wirkmechanismus

Ceftazidim inhibiert die Synthese der Bakterienzellwand durch Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBP). Dadurch wird die Biosynthese der Zellwand (Peptidoglykan) unterbrochen, was zur bakteriellen Zelllyse und zum Zelltod führt.

Pharmkokinetische/Pharmakodynamische Beziehung (PK/PD)

Für Cephalosporine wurde gezeigt, dass der wichtigste pharmkokinetisch-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).

Resistenzmechanismen

Bakterielle Resistenz gegenüber Ceftazidim kann auf einen oder mehrere der folgenden Mechanismen zurückzuführen sein:

- Hydrolyse durch beta-Laktamasen. Ceftazidim kann durch ein erweitertes Spektrum an beta-Laktamasen (ESBLs) hydrolysiert werden, einschließlich der SHV Familie der ESBL und AmpC-Enzymen, die bei einigen aeroben Gram-negativen Bakterienarten konstitutiv vorhanden (dereprimiert) sind oder induziert werden können.
- Reduzierte Affinität von Penicillin-bindenden Proteinen zu Ceftazidim
- Undurchdringlichkeit der äußeren Membran, wodurch in Gram-negativen Organismen die Erreichbarkeit der Penicillin-Bindeproteine eingeschränkt wird.
- Bakterielle Effluxpumpen

Grenzwerte

Grenzwerte der Minimalen Hemmkonzentration (MIC) wurden vom European Committee on Susceptibility Testing (EUCAST) wie folgt festgelegt:

Erreger	Grenzwert (mg/l)		
	S	I	R
Enterobacteriaceae	≤ 1	2 - 4	> 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 ¹	-	> 8
Nicht-speziespezifische 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-speziespezifische Grenzwerte wurden hauptsächlich auf der Basis von PK/PD Daten erhoben und sind unabhängig von der MIC Verteilung spezieller Spezies. Diese sind nur für den Gebrauch bei Spezies, die nicht in der Tabelle oder in Fußnoten genannt sind.

Mikrobiologische Empfindlichkeit

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

Üblicherweise empfindliche Spezies
<u>Aerobe Gram-positive Organismen:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Aerobe Gram-negative Organismen:</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (weitere) <i>Providencia</i> spp.
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können
<u>Aerobe Gram-negative Organismen:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ³ <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Klebsiella</i> spp. (weitere) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Morganella morganii</i>
<u>Aerobe Gram-positive Organismen:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> ¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ²
<u>Anaerobe Gram-positive Organismen:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.

<u>Anaerobe Gram-negative Organismen:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
Von Natur aus resistente Organismen
<u>Aerobe Gram-positive Organismen:</u> Enterococci einschließlich <i>Enterococcus faecalis</i> und <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> spp.
<u>Anaerobe Gram-positive Organismen:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Anaerobe Gram-negative Organismen:</u> <i>Bacteroides</i> spp.
Weitere: <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
¹ Bei Methicillin-empfindlichem <i>S. aureus</i> ist in Betracht zu ziehen, dass es von Natur aus eine geringe Empfindlichkeit gegenüber Cefprozid hat. Alle Methicillin-empfindlichen <i>S. aureus</i> sind resistent gegenüber Cefprozid. ² Bei <i>S.pneumoniae</i> , welches mittelmäßige Empfindlichkeit oder Resistenz zu Penicillin zeigt, kann angenommen werden, dass es zumindest mit verminderter Empfindlichkeit auf Cefprozid reagiert. ³ Hohe Resistenzraten wurden in einem oder mehreren Gebiete/Länder/Regionen innerhalb der EU beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intramuskulärer Anwendung von 500 mg und 1 g Cefprozid werden rasch Plasmalevel von 18 mg/l bzw. 37 mg/l erreicht. Fünf Minuten nach intravenöser Bolus-Injektion von 500 mg, 1 g oder 2 g sind die Plasmaspiegel von 46 mg/l, 87 mg/l bzw. 170 mg/l. Die Kinetik von Cefprozid ist innerhalb des Einzeldosisbereiches von 500 mg bis 2 g nach intravenöser oder intramuskulärer Applikation linear.

Verteilung

Die Serumproteinbindung von Cefprozid ist gering und liegt bei 10 %. Höhere Konzentration als die MIC für die gängigen Pathogene kann in Geweben wie Knochen, Herz, Galle, Sputum, Kammerwasser, Synovia, Pleura- und Peritonealflüssigkeit erreicht werden. Cefprozid passiert schnell die Plazentaschranke und wird in die Muttermilch ausgeschieden. Die Penetration der intakten Blut-Hirn-Schranke ist schwach, woraus bei Fehlen einer Entzündung ein niedriger Cefprozid-Spiegel in der Cerebrospinalflüssigkeit resultiert. Jedoch können bei entzündeten Hirnhäuten Konzentrationen von 4 bis 20 mg/l und mehr in der Cerebrospinalflüssigkeit erreicht werden.

Biotransformation

Cefprozid wird nicht metabolisiert.

Elimination

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

Besondere Patientenpopulationen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Elimination von Cefprozid ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vermindert, so dass die Dosis zu reduzieren ist (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Schwache bis moderate Leberfunktionsstörungen haben keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ceftazidim bei einzelnen Personen, die 2 g intravenös alle 8 Stunden für 5 Tage erhalten haben, vorausgesetzt die Nierenfunktion war nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Die verringerte Clearance, die bei älteren Patienten beobachtet wurde, ist in erster Linie auf die altersbedingte Abnahme der renalen Clearance von Ceftazidim zurückzuführen. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit schwankt zwischen 3,5 und 4 Stunden nach einer Einzeldosis oder einer 7-tägigen Wiederholungsdosis von 2 g als i.v. Bolusinjektion bei Patienten mit einem Alter über 80 Jahre und älter.

Pädiatrische Patienten

Die Halbwertszeit von Ceftazidim bei Frühgeborenen und Neugeborenen ist verlängert und schwankt zwischen 4,5 und 7 Stunden nach Dosen von 25 bis 30 mg/kg. Bei Kindern ab einem Alter von 2 Monaten liegt die Halbwertszeit innerhalb des Bereiches wie bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcarbonat, wasserfrei

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen, außer den in Abschnitt 6.6 genannten Arzneimitteln gemischt werden.

Ceftazidim ist in Natriumbicarbonatinjektionen weniger stabil als in anderen Infusionslösungen und darf deshalb damit nicht gemischt werden.

Ceftazidim und Aminoglykoside dürfen nicht über das gleiche Infusionsbesteck oder die gleiche Spritze gegeben werden. Von Präzipitationen wurde nach der Zugabe von Vancomycin in Ceftazidimlösungen berichtet. Es wird empfohlen, dass das Infusionsbesteck nach der Applikation dieser beiden Wirkstoffe gespült wird.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 2 Jahre

Nach Rekonstitution: Chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurden bei Lagerung bei 2° – 8° C für 24 Stunden gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das gebrauchsfertige Produkt sofort anzuwenden, es sei denn die Methode des Öffnens, der Rekonstitution und der Verdünnung verhindern das Risiko der mikrobiellen Kontamination.

Wird das gebrauchsfertige Arzneimittel nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung für die Lagerungszeit und Lagerungsbedingungen beim Anwender.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die Durchstechflaschen sind in der Umverpackung aufzubewahren um sie vor Licht zu schützen.

Für Lagerungsbedingungen nach Rekonstitution, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in 10 ml Klarglassdurchstechflaschen (Typ I), verschlossen mit einem Bromobutylgummistopfen und flip-off Aluminiumkappe

Packungsgrößen: 1, 5, 10 oder 25 Durchstechflaschen pro Karton

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Alle Größen der Ceftazidim Pfizer Durchstechflaschen werden mit reduziertem Druck hergestellt. Wenn das Produkt gelöst wird, wird Kohlenstoffdioxid freigesetzt und es kommt zum Druckanstieg. Kleine Blasen Kohlenstoffdioxid in der rekonstituierten Lösung können ignoriert werden.

Anleitung für die Herstellung

Siehe Tabelle für zuzufügende Volumina und der entsprechenden Konzentrationen der Lösung, was bei Bedarf an Teildosen hilfreich sein kann.

Größe der Durchstechflasche		Zuzufügende Menge Verdünnungsmittel (ml)	Ungefähre Konzentration (mg/ml)
500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektion			
500 mg	Intramuskulär	1,5 ml	260
	Intravenöse Bolusgabe	5 ml	90

*Hinweise: Die Zugabe hat in 2 Schritten zu erfolgen.

Ceftazidim kann für den intramuskulären Gebrauch mit 0,5 %- oder 1 %-iger Lidocain-Hydrochlorid-Lösung hergestellt werden; jedoch nur die Stärke 500 mg und 1 g.

Die Lösung variiert in der Farbe vom hellgelb bis bernsteinfarben, abhängig von der Konzentration, dem Verdünnungsmittel und den Lagerbedingungen. Bei Beachtung der angegebenen Empfehlungen haben diese Farbunterschiede keinen Einfluss auf die Wirksamkeit.

Ceftazidim in Konzentrationen von 1 mg/ml bis 40 mg/ml ist kompatibel mit:

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung zur Injektion

- M/6 Natriumlactat-Injektion
- Zusammengesetzte Natriumlactat-Injektion (Hartmann-Lösung)
- 5 % Dextros- Injektion
- 0,225 % Natriumchlorid- und 5 % Dextrose-Injektion
- 0,45 % Natriumchlorid- und 5 % Dextrose-Injektion
- 0,9 % Natriumchlorid- und 5 % Dextrose-Injektion
- 0,18 % Natriumchlorid- und 4 % Dextrose-Injektion
- 10 % Dextrose-Injektion
- Dextran 40 Injektion 10 % in 0,9 % Natriumchlorid-Injektion
- Dextran 40 Injektion 10 % in 5 % Dextrose-Injektion
- Dextran 70 Injektion 6 % in 0,9 % Natriumchlorid-Injektion
- Dextran 70 Injektion 6 % in 5 % Dextrose-Injektion

Ceftazidim Pfizer in Konzentrationen zwischen 0,05 mg/ml und 0,25 mg/ml sind mit intraperitonealen Dialyseflüssigkeiten (Laktat) kompatibel.

Ceftazidim kann für den intramuskulären Gebrauch mit 0,5 %- oder 1 %-iger Lidocain-Hydrochlorid-Lösung hergestellt werden.

Der Inhalt einer 500 mg Durchstechflasche Ceftazidim zur Injektion, gelöst mit 1,5 ml Wasser für Injektionszwecke, kann zu einer Metronidazol-Injektion (500 mg in 100 ml) zugefügt werden und beide behalten ihre Aktivität.

500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektion

Herstellung einer Lösung für die Bolus-Injektion:

1. Stecken Sie die Spritzennadel durch den Verschluss und injizieren Sie die empfohlene Menge des Lösungsmittels. Das Vakuum kann den Eintritt des Lösungsmittels unterstützen. Entfernen Sie die Spritzennadel.
2. Zum Auflösen schütteln: Kohlendioxid wird freigesetzt und man erhält eine klare Lösung nach ein bis zwei Minuten.
3. Drehen Sie die Durchstechflasche um. Stecken Sie die Nadel mit komplett gedrücktem Spritzenkolben, durch den Verschluss 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 verbleibt und nicht in den Kopfraum eintritt. Die entnommene Lösung kann kleine Blasen mit Kohlendioxid enthalten; diese können vernachlässigt werden. Diese Lösungen können direkt in die Vene oder in den Schlauch des Infusionssystems, wenn der Patient parenterale Flüssigkeit bekommt, gegeben werden. Ceftazidim ist kompatibel mit den meisten, üblicherweise verwendeten intravenösen Flüssigkeiten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sollten entsprechend der lokalen Anforderungen entsorgen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., 1210 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.:136676

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.November 2015

10. STAND DER INFORMATION

03.2017

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten