



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Ceftazidim HEXAL 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
 Ceftazidim HEXAL 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
 Ceftazidim HEXAL 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ceftazidim HEXAL 0,5 g
 1 Durchstechflasche mit 0,6406 g Pulver enthält 0,5824 g Ceftazidim-Pentahydrat, entsprechend 0,5 g Ceftazidim.

Ceftazidim HEXAL 1 g
 1 Durchstechflasche mit 1,2813 g Pulver enthält 1,1648 g Ceftazidim-Pentahydrat, entsprechend 1,0 g Ceftazidim.

Ceftazidim HEXAL 2 g
 1 Durchstechflasche mit 2,5625 g Pulver enthält 2,3296 g Ceftazidim-Pentahydrat, entsprechend 2,0 g Ceftazidim.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Ceftazidim HEXAL 0,5 g
 Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Weißes bis cremefarbenes Pulver.

Ceftazidim HEXAL 1 g/- 2 g
 Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung. Weißes bis cremefarbenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ceftazidim HEXAL wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern inklusive Neugeborenen (von Geburt an), bei Infektionen, die unten stehend 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 Wirkungsspektrum von Ceftazidim abgedeckt wird.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung
 Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg
 Siehe **Tabelle 1** auf Seite 2

Kinder < 40 kg
 Siehe **Tabelle 2** auf Seite 2

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 Studien-daten 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 (siehe **Tabelle 3** und **4** auf Seite 3).

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 fettfreien Körpermasse angepasst werden.

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

Nach jeder Hämodialyse sollte die Erhaltungsdosis von Ceftazidim, wie in der **Tabelle 6** auf Seite 3 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-Hämodialyse auf Intensivstationen: 1 g täglich entweder als Einzeldosis oder in aufgeteilten Dosen.

Bei Niedrigfluss-Hämodialyse folgen Sie der Dosisempfehlung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei Patienten mit venovenöser Hämodialyse und venovenöser Hämodialyse folgen Sie der Dosisempfehlung in den **Tabellen 5** und **6** auf Seite 3.

Art der Anwendung
 Ceftazidim HEXAL 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.



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, Nosokomiale Pneumonie, Bakterielle Meningitis, Bakteriämie*	2 g alle 8 h
Knochen- und Gelenksinfektionen, Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen, Komplizierte intraabdominale Infektionen, Peritonitis assoziiert mit einer Dialyse bei Patienten mit CAPD	1 – 2 g alle 8 h
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, Maligne Otitis externa	1 – 2 g alle 8 h
Kontinuierliche Infusion	
Infektion	Zu verabreichende Dosis
Fiebrige Neutropenie, 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	Startdosis von 2 g gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 4 – 6 g alle 24 h ¹
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, Chronisch eitrige Otitis media, Maligne Otitis externa	100 – 150 mg/kg/Tag aufgeteilt auf 3 gleiche Dosen, Maximum 6 g/Tag
Neutropenische Kinder, Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose, Bakterielle Meningitis, Bakteriämie*	150 mg/kg/Tag aufgeteilt auf 3 gleiche Dosen, Maximum 6 g/Tag
Knochen- und Gelenksinfektionen, Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen, Komplizierte intraabdominale Infektionen, Peritonitis assoziiert mit Dialyse bei CAPD-Patienten	100 – 150 mg/kg/Tag aufgeteilt auf 3 gleiche Dosen, Maximum 6 g/Tag
Kontinuierliche Infusion	
Fiebrige Neutropenie, 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	Startdosis/Bolus von 60 – 100 mg/kg gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 100 – 200 mg/kg/Tag, Maximum 6 g/Tag
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 3: Empfohlene Erhaltungsdosis von Ceftazidim bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – intermittierende Infusion

Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg			
Kreatinin-Clearance (ml/min)	Ungefähres Serum-Kreatinin $\mu\text{mol/l}$ (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

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			
Kreatinin-Clearance (ml/min)**	Ungefähres Serum-Kreatinin* $\mu\text{mol/l}$ (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 Einschränkung für alle Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion anzeigen.

** Geschätzt aufgrund der Körperoberfläche, oder gemessen

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		
Kreatinin-Clearance (ml/min)	Ungefähres Serum-Kreatinin $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Dosierungsfrequenz (stündlich)
50–31	150–200 (1,7–2,3)	Startdosis von 2 g gefolgt von 1 g bis 3 g/24 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

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

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 (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	1000
20	750	750	1000	750	750	1000

¹ Erhaltungsdosis ist alle 12 h zu verabreichen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ceftazidim, andere Cephalosporine oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen Betalaktam-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 Betalaktam-Antibiotika hatte.

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

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 Betalaktamasen (ESBLs). Deshalb sollte die Information über die Prävalenz von ESBL produzierenden Organismen berücksichtigt werden, wenn Ceftazidim zur Behandlung ausgesucht wird.

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.



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).

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.

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 HEXAL:

- Ceftazidim HEXAL 0,5 g enthält 26 mg Natrium pro Durchstechflasche.
- Ceftazidim HEXAL 1 g enthält 52 mg Natrium pro Durchstechflasche.
- Ceftazidim HEXAL 2 g enthält 104 mg Natrium pro Durchstechflasche.

Dies ist bei Patienten zu berücksichtigen, die eine natriumarme Diät einhalten sollen.

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 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 Effekte (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 Berichterstattungsrate als 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)

Nebenwirkungen siehe Tabelle 7 auf Seite 5

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-Bindproteine (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 gegen Ceftazidim kann auf einem oder mehreren der folgenden Mechanismen beruhen:

- Hydrolyse durch Beta-Laktamasen. Ceftazidim kann wirksam durch ein erweitertes Spektrum an Beta-Laktamasen (ESBLs) hydrolysiert werden, einschließlich der SHV Familie von ESBL und AmpC-Enzymen, die bei einigen aeroben Gram-negativen Bakterienarten konstitutiv vorhanden (deprimiert) sind oder induziert werden können.
- reduzierte Affinität von Penicillin-Bindproteinen zu Ceftazidim
- Undurchdringlichkeit der äußeren Membran, wodurch in Gram-negativen Organismen die Erreichbarkeit der Penicillin-Bindproteine für Ceftazidim eingeschränkt wird.
- bakterielle Efflux-Pumpen.



Tabelle 7: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candidiasis (einschließlich Vaginitis und Candidose)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie, Thrombozytose	Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie		Agranulozytose, Lymphozytose, hämolytische Anämie
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 und urtikarieller Ausschlag	Pruritus		Erythema multiforme, Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Angioödem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Vorübergehende Erhöhung des Blutharnstoffs, Blutharnstoffstickstoffs und/oder Serum-Kreatinins	Interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen 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.



Grenzwerte

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

Organismus	Grenzwerte (mg/l)		
	S	I	R
Enterobacteriaceae	≤ 1	2 – 4	> 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 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 Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Im Bedarfsfall sollte ein Experte zu Rate gezogen werden, wenn die örtliche Resistenzsituation derart ist, den Nutzen von Ceftazidim bei zumindest einigen Infektionen in Frage stellt.

Üblicherweise empfindliche Spezies
Gram-positive Aerobier
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Gram-negative Aerobier
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus</i> spp. (andere)
<i>Providencia</i> spp.
Spezies, bei denen erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann
Gram-negative Aerobier
<i>Acinetobacter baumannii</i> ^{ε+}
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella</i> spp. (andere)

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia</i> spp.
<i>Morganella morganii</i>
Gram-positive Aerobier
<i>Staphylococcus aureus</i> ^ε
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{εε}
Gram-positive Anaerobier
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptococcus</i> spp.
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
Gram-negative Anaerobier
<i>Fusobacterium</i> spp.
Von Natur aus resistente Spezies
Gram-positive Aerobier
<i>Enterococci einschließlich Enterococcus faecalis und Enterococcus faecium</i>
<i>Listeria</i> spp.
Gram-positive Anaerobier
<i>Clostridium difficile</i>
Gram-negative Anaerobier
<i>Bacterioides</i> spp. (viele Stämme von <i>Bacterioides fragilis</i> sind resistent)
Andere
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

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

^{εε} 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 500 mg und 1 g Ceftazidim werden rasch Spitzen-Plasmaspiegel von 18 bzw. 37 mg/l erreicht. Fünf Minuten nach intravenöser Bolus-Injektion von 500 mg, 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,

Synovial-, Pleura- und Peritonealflüssigkeit erreicht werden.

Ceftazidim passiert schnell die Plazenta und wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Die Penetration durch die intakte Blut-Hirn-Schranke ist schwach, so dass 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.

Elimination

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 IV 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 wasserfrei

6.2 Inkompatibilitäten

- Ceftazidim darf nicht mit Lösungen mit einem pH-Wert über 7,5 wie z. B. einer Natriumbicarbonatlösung für Injektionszwecke gemischt werden.
- Ceftazidim und Aminoglykoside dürfen wegen des Ausfällrisikos nicht in der Injektionslösung gemischt werden.
- Kanülen und Katheter für die intravenöse Anwendung sind zwischen Gaben von Ceftazidim und Vancomycin mit physiologischer Kochsalzlösung zu spülen, um ein Ausfällen zu vermeiden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Rekonstituierte Lösung: Das Produkt ist sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn die Verwendung nicht sofort erfolgt, ist der Anwender für die Dauer der Aufbewahrung und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung verantwortlich. In der Regel sollten 24 Stunden bei 2–8 °C nicht überschritten werden, es sei denn, die Rekonstitution fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art der Behältnisse

Ceftazidim HEXAL 0,5 g

15 ml Durchstechflaschen aus klarem Glas (hydrolytische Klasse III Ph. Eur.) mit Gummistopfen und Flip-off-Crimp-Versiegelung.

Ceftazidim HEXAL 1 g

20 ml Durchstechflaschen aus klarem Glas (hydrolytische Klasse III Ph. Eur.) mit Gummistopfen und Flip-off-Crimp-Versiegelung.

Ceftazidim HEXAL 2 g

50 ml Durchstechflaschen aus klarem Glas (hydrolytische Klasse II Ph. Eur.) mit Gummistopfen und Flip-off-Crimp-Versiegelung.

Inhalt

Ceftazidim HEXAL 0,5 g/- 1 g

Packungen mit 5 und 10 Durchstechflaschen.

Ceftazidim HEXAL 2 g

Packungen mit 10 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Intramuskuläre Verabreichung:

Das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung wird in Wasser für Injektionszwecke (Ph.Eur.) bzw. 0,5 % oder 1 % Lidocainhydrochlorid-Injektionslösung wie in der **Tabelle 8** angegeben rekonstituiert. Für die Rekonstitution von Ceftazidim mit Lidocain-Hydrochloridlösung ist die entsprechende Fachinformation heranzuziehen.

Intravenöse Verabreichung:

Zur direkten intermittierenden intravenösen Verabreichung wird das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung mit Wasser für Injektionszwecke gemäß **Tabelle 8** rekonstituiert und langsam über einen Zeitraum von 5 Minuten direkt in die Vene oder über die Zuleitung eines Infusionssets verabreicht.

Nur für Ceftazidim HEXAL 2 g:

Zur intravenösen Infusion wird der Inhalt der 2-g-Durchstechflasche Ceftazidim HEXAL 2 g mit 40 ml Wasser für Injektionszwecke (Ph.Eur.) oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung rekonstituiert.

Alternativ kann das Pulver mit 500 mg, 1 g oder 2 g Ceftazidim in den Durchstechflaschen gelöst und eine entsprechende Menge der gebrauchsfertigen Lösungen einem Behältnis zur intravenösen Infusion zugesetzt werden. Eine intermittierende intravenöse Infusion über ein Y-Stück mit kompatiblen Lösungen ist möglich. Während der Infusion einer Ceftazidim-haltigen Lösung ist es jedoch ratsam, den Zulauf der anderen Lösung abzustellen.

Während das Pulver aufgelöst wird, wird Kohlendioxid freigesetzt und es baut sich ein positiver Druck auf. Zur Erleichterung der Anwendung sollte die Anleitung zur Rekonstitution eingehalten werden.

Anleitung zur Rekonstitution:

Für Injektionslösungen mit 500 mg i.m./i.v. und 1 g i.m./i.v.

1. Lösungsmittel einspritzen und das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

durch gründliches Schütteln auflösen. In den Durchstechflaschen herrscht möglicherweise ein Vakuum, um die Injektion des Verdünnungsmittels zu erleichtern.

2. Wenn sich das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung löst, wird Kohlendioxid freigesetzt, wodurch sich in der Flasche ein Druck aufbaut. Innerhalb von 1 bis 2 Minuten wird die Lösung klar.
3. Durchstechflasche umdrehen. Vor dem Durchstechen des Stopfens Spritzenkolben ganz durchdrücken.
4. Nadel durch den Gefäßstopfen stechen und die Lösung wie gewohnt aufziehen, dabei darauf achten, dass die Nadelspitze immer in die Lösung taucht. Der Druck in der Durchstechflasche erleichtert das Aufziehen.
5. Die aufgezoogene Lösung kann Kohlendioxid-Bläschen enthalten, die vor der Injektion aus der Spritze zu drücken sind.

Nur für Ceftazidim HEXAL 2 g:

Für Infusionslösungen mit 2 g Ceftazidim

1. 10 ml des Lösungsmittels einspritzen und das Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung durch Schütteln lösen. Um das Einspritzen zu erleichtern, können die Durchstechflaschen unter Vakuum stehen.
2. Wenn das Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung sich löst, wird Kohlendioxid freigesetzt, wodurch sich in der Flasche ein Druck aufbaut. Innerhalb von 1 bis 2 Minuten wird die Lösung klar.
3. Vor der Zugabe der restlichen Lösungsmittelmenge eine Entlüftungsnadel einführen, um den Druck abzulassen. Restliches Lösungsmittel zugeben und anschließend die Entlüftungsnadel entfernen.
4. Zusätzlicher Druck, der sich insbesondere während der Aufbewahrung in der Durchstechflasche aufbauen kann, ist vor der Verabreichung an den Patienten abzulassen.

Anmerkung:

Um die Sterilität des Produkts zu erhalten, ist es wichtig, dass die Entlüftungsnadel nicht durch den Verschluss der Durchstechflasche eingeführt wird, bevor das Produkt sich aufgelöst hat.

Tabelle 8: Herstellung von Ceftazidim-Lösungen

	Menge des zuzusetzenden Verdünnungsmittels (ml)	Ungefähr verfügbares Volumen (ml)	Ungefähre Ceftazidim-Konzentration (mg/ml)
Intramuskulär			
500 mg	1,5	2,10	238
1 g	3,0	3,80	263
Intravenös			
500 mg	5	5,50	91
1 g	10	11,00	91
Infusion			
2 g	40*	42	50

* Anmerkung: Die Zugabe sollte in zwei Schritten erfolgen (siehe „Anleitung zur Rekonstitution“).



- Nur zur einmaligen Verwendung.
- Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.
- Es dürfen nur klare praktisch partikelfreie Lösungen verwendet werden.
- Frei von bakteriellen Endotoxinen.

Die Farbe der hergestellten Ceftazidim-Lösung reicht in Abhängigkeit von der Konzentration, dem Verdünnungsmittel und den Lagerungsbedingungen von hellgelb bis bernsteinfarben. Bei Beachtung der angegebenen Empfehlungen wird die Wirksamkeit des Produkts durch diese Farbvariationen nicht beeinträchtigt.

Ceftazidim HEXAL Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung kann bei Konzentrationen zwischen 25 mg/ml und 263 mg/ml Ceftazidim mit den folgenden Infusionslösungen gemischt werden:

- 0,9 % Natriumchlorid-Lösung (isotonische Kochsalzlösung)
- 5 % Glucose-Lösung
- 0,9 % Natriumchlorid-Lösung + 5 % Glucose-Lösung
- Ringer-Lactat-Lösung

Nur für Ceftazidim HEXAL 0,5 g/- 1 g:
Wenn die Lösung zur intramuskulären Anwendung hergestellt wird, kann das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung auch in 1 % Lidocain-Hydrochloridlösung gelöst werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ceftazidim HEXAL 0,5 g
61433.00.00

Ceftazidim HEXAL 1 g
61434.00.00

Ceftazidim HEXAL 2 g
61435.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16.02.2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
26.03.2010

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig