Ceftazidim Sandoz 250 mg-Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Durchstechflasche mit 0,3203 g Pulver enthält 0,2912 g Ceftazidim-Pentahydrat entsprechend 250 mg Ceftazidim.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.
Weißes bis cremefarbiges Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ceftazidim Sandoz 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 Harnwegssinfektionen
- Komplizierte Haut- und Weiteilinfektionen
- 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 transurethralen 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

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	
Peritonitits assoziiert mit einer Dialyse bei Patienten mit CAPD	
Komplizierte Harnwegsinfektionen	1 -2 g alle 8 h oder 12 h
perioperative Prophylaxe bei transuretheraler Prostata Resektion	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	
Kontinuierliche Infusion		
	Fiebrige Neutropenie	Startdosis/Bolus von 60-100 mg/kg gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 100 bis 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.

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ceftazidim Sandoz, 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 Sandoz bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion - intermittierende Infusion
Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg

Kreatinin-Clearance (ml/min)	***Ungefähres Serum-Kreatinin µmol/l (mg/dl)***	***Empfohlene Einzeldosis von Ceftazidim Sandoz (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* 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

Eine engmaschige klinische Überwachung zur Sicherheit und Wirksamkeit ist anzuraten.

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

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 Sandoz, 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 h.

Nach jeder Hämodialyse sollte die Erhaltungsdosis von Ceftazidim, wie in der untenstehenden Tabelle 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 und venovenöser Hämodialyse folgen Sie der Dosisempfehlung in der untenstehenden Tabelle.

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.						

Art der Anwendung

Ceftazidim Sandoz 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 Sandoz 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.

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 Beta-Lactam-Antibiotika (Penicilline, Monobactame und Carbapeneme) in der Anamnese.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen Beta-Lactam-Antibiotika wurden schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Im Falle einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung mit Ceftazidim sofort abgebrochen werden und angemessene Notfallsmaßnahmen 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 Beta-Lactam-Antibiotika hatte.

Vorsicht ist geboten, wenn Ceftazidim Patienten mit leichten Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere Beta-Lactam-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 Beta-Lactamasen (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 (falschpositiv) 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 Sandoz:
250 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Ceftazidim Sandoz 250 mg enthält 13 mg Natrium pro Durchstechflasche.
500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Ceftazidim Sandoz 500 mg enthält 26 mg Natrium pro Durchstechflasche.
1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
Ceftazidim Sandoz 1 g enthält 52 mg Natrium pro Durchstechflasche.
2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
Ceftazidim Sandoz 2 g enthält 104 mg Natrium pro Durchstechflasche.
Dies sollte bei Patienten berücksichtigt werden, die eine natriumarme Diät einhalten.

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 Sandoz 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. Schwindelge-

fühl) 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, <1/10), Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), Selten (≥1/10.000, <1/1.000), Sehr selten (<1/10.000), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
	Vorübergehende Erhöhung des Blutharnstoffes, des Blut-Harnstoff-Stickstoffes und/oder des Serum Kreatinins	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 Sandoz 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] Es wurden seltene Fälle berichtet, in denen ein DRESS-Syndrom mit Ceftazidim in Zusammenhang gebracht wurde.

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 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-pharmkodynamische 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-Lactamasen. Ceftazidim kann wirksam durch ein erweitertes Spektrum an Beta-Lactamasen (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

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
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 Escherichia coli 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 Klebsiella pneumoniae Klebsiella spp. (andere) Pseudomonas aeruginosa Serratia spp. Morganella morganii
Gram-positive Aerobe: Staphylococcus aureus £ Streptococcus pneumoniae ££
Gram-positive Anaerobe: Clostridium perfringens Peptococcus spp. Peptostreptococcus spp
Gram-negative Anaerobe: Fusobacterium spp.
Von Natur aus resistente Organismen
Gram-positive Aerobe: Enterococci 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[4] 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 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, 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 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

Natriumkarbonat wasserfrei.

6.2 Inkompatibilitäten

Ceftazidim darf nicht mit Lösungen mit einem pH-Wert über 7,5 wie z.B. einer Natriumbikarbonatlösung für Injektionszusatz gemischt werden. Ceftazidim und Aminoglykoside dürfen aufgrund der Gefahr des Ausfällens nicht in der Injektionslösung gemischt werden.

Um ein Ausfällen zu vermeiden, sind die Kanülen und Katheter zur intravenösen Verwendung zwischen Gaben von Ceftazidim und Vancomycin mit einer physiologischen Kochsalzlösung zu spülen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Zubereitete gebrauchsfertige Lösung: Die Lösung ist nach der Zubereitung sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aus mikrobiologischer Sicht empfiehlt es sich, die Lösung sofort zu verwenden. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Aufbewahrungszeit und die Bedingungen in der Verantwortung des Verwenders; die Aufbewahrungszeit beträgt gewöhnlich längstens 24 Stunden bei 2 bis 8°C, sofern die Lösung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen zubereitet wurde.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art

Ceftazidim Sandoz 250 mg - Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:

15 ml Durchstechflaschen aus farblosem Glas, hydrolytische Klasse III nach Ph.Eur., mit Gummistopfen und Flip-off Bördelkappe.

Ceftazidim Sandoz 500 mg - Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:

15 ml Durchstechflaschen aus farblosem Glas, hydrolytische Klasse III nach Ph.Eur. mit Gummistopfen und Flip-off Bördelkappe.

Ceftazidim Sandoz 1 g - Pulver zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung:

20 ml Durchstechflaschen aus farblosem Glas, hydrolytische Klasse III nach Ph.Eur. und 50 ml Durchstechflaschen aus farblosem Glas, hydrolytische Klasse II nach Ph.Eur. mit Gummistopfen und Flip-off Bördelkappe.

Ceftazidim Sandoz 2 g - Pulver zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung:

50 ml Durchstechflaschen aus farblosem Glas, hydrolytische Klasse III nach Ph.Eur. und 50 ml und 100 ml Durchstechflaschen aus farblosem Glas, hydrolytische Klasse II nach Ph.Eur. mit Gummistopfen und Flip-off Bördelkappe.

Inhalt

Einzelpackung zu 1 Durchstechflasche.
Klinikpackung zu 5/10/25/50 Durchstechflaschen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Intramuskuläre Gabe:

Ceftazidim wird mit Wasser für Injektionszwecke Ph.Eur. bzw. 0,5% oder 1% Lidocainhydrochlorid-Injektion BP (British Pharmakopöe) hergestellt, siehe Angaben in der Tabelle unten. Vor der Zubereitung von Ceftazidim mit Lidocain ist die Produktinformation für Lidocain-Lösungen durchzulesen.

Intravenöse Verabreichung:

Die Herstellung von Ceftazidim für eine direkte, intermittierende intravenöse Gabe erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke Ph.Eur. (siehe Tabelle unten). Die Lösung wird langsam über einen Zeitraum von 5 Minuten direkt in die Vene injiziert oder über die Zuleitung eines Infusionssets verabreicht.

Für intravenöse Infusionen wird die Durchstechflasche für 1 g oder 2 g Infusion mit 40 ml Wasser für Injektionszwecke Ph.Eur. oder einer kompatiblen intravenösen Flüssigkeit gemischt. Alternativ dazu werden die 250 mg, 500 mg, 1 g oder 2 g Durchstechflaschen hergestellt und eine entsprechende Menge der so entstehenden Lösung wird in einen i.v. Behälter mit einer der kompatiblen intravenösen Flüssigkeiten eingefüllt. Mit kompatiblen Lösungen kann eine intravenöse Infusion über ein Infusionsset mit Y-Stück durchgeführt werden. Allerdings ist es wünschenswert, die Verabreichung der anderen Lösung während der Infusion einer Ceftazidim-haltigen Lösung zu unterbrechen.

Herstellung von Ceftazidimlösungen

	Menge des zu verwendenden Verdünners (ml)	***Ungefähres verfügbares Volumen (ml)***	***Ungefähre Ceftazidim-Konzentration (mg/ml)***
Intramuskulär			
250 mg	1,0	1,20	208
500 mg	1,5	2,10	238
1 g	3,0	3,80	263
Intravenös			
250 mg	2,5	2,80	89
500 mg	5	5,50	91
1 g	10	11,00	91
2 g	10	11,50	174
Infusion			
1 g	40*	41	25
2 g	40*	42	50

* ***Hinweis:*** Das Zusetzen muss in 2 Schritten erfolgen (siehe 'Anleitung zur Herstellung' unten)

Bei der Auflösung von Ceftazidim wird Kohlendioxid freigesetzt; es entsteht ein positiver Druck. Das Befolgen der unten aufgeführten Herstellungsempfehlungen ermöglicht eine problemlose Verwendung.

Anleitung zur Herstellung:

Für 250 mg i.m./i.v., 500 mg i.m./i.v., 1 g i.m./i.v. und 2 g i.v. Durchstechflaschen

1. Verdünner einspritzen und durch gründliches Schütteln lösen. In den Durchstechflaschen herrscht ein Vakuum, um das Einspritzen des Verdünners zu erleichtern.

2. Bei der Auflösung des Antibiotikums wird Kohlendioxid freigesetzt, wodurch in der Durchstechflasche ein Druck entsteht. Die Lösung wird innerhalb von 1 bis 2 Minuten klar.
3. Durchstechflasche umdrehen und den Spritzenkolben vor dem Einführen bis zum Anschlag niederdrücken.
4. Nadel durch den Gummistopfen der Durchstechflasche einführen. Die Nadelspitze immer in der Lösung lassen und den Inhalt der Durchstechflasche wie gewohnt aufziehen. Druck in der Durchstechflasche erleichtert das Aufziehen.
5. Die aufgezogene Lösung kann Kohlendioxidblasen enthalten, die vor der Injektion aus der Spritze zu entfernen sind.

Für 1 g und 2 g Durchstechflaschen zur Infusion

10 ml Verdünner einspritzen und durch Schütteln lösen. In den Durchstechflaschen herrscht ein Vakuum, um das Einspritzen des Verdünners zu erleichtern.

Bei der Auflösung des Antibiotikums wird Kohlendioxid freigesetzt, wodurch in der Durchstechflasche ein Druck entsteht. Die Lösung wird innerhalb von 1 bis 2 Minuten klar.

Entlüftungsnadel einführen, um vor der Zugabe von zusätzlichem Verdünner Druck abzulassen. Verdünner zusetzen und anschließend die Luftnadel entfernen.

Zusätzlicher Druck, der sich insbesondere während der Aufbewahrung in der Durchstechflasche aufbauen kann, ist vor der Verabreichung an den Patienten abzulassen.

Hinweis: Damit die Sterilität des Präparats gewahrt bleibt, ist darauf zu achten, die Gasablassnadel *nicht* durch den Verschluss der Durchstechflasche zu stechen, bevor sich das Produkt aufgelöst hat.

Nur zur einmaligen Verwendung.

Nicht verwendete Lösung muss vernichtet werden.

Nur klare Lösungen praktisch ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Frei von bakteriellen Endotoxinen.

Die Farbe der Ceftazidim-Lösungen reicht von hellgelb bis bernsteinfarben und hängt von der Konzentration, vom Verdünner und den Lagerbedingungen ab. Innerhalb der angegebenen Empfehlungen wird die Wirksamkeit des Arzneimittels durch diese Farbvariationen nicht beeinträchtigt.

Bei Ceftazidim-Konzentrationen zwischen 25 mg/ml und 263 mg/ml kann Ceftazidim Sandoz Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung in allgemein üblichen Infusionslösungen aufgelöst werden:

0,9% Natriumchloridlösung (physiologische Kochsalzlösung),

5% Glukoselösung,

0,9% Natriumchlorid + 5% Glukoselösung,

Ringer-Laktatlösung.

Für eine intramuskuläre Verabreichung kann das Ceftazidim Sandoz Pulver zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung auch mit 1% Lidocainlösungen verdünnt werden.

7. Inhaber der Zulassung

Sandoz GmbH
6250 Kundl
Österreich

8. Zulassungsnummer

1–25962

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

10. August 2005 / 15. Juli 2008

10. Stand der Information

Juni 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.