ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ceftazidim DALI Pharma 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 1 g Ceftazidim (als Pentahydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Durchstechflasche enthält 51,2 mg (2,23 mmol) Natrium.
Dieses Arzneimittel enthält maximal 0,58 mg Natriumdisulfit pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Weißes bis blassgelbes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ceftazidim DALI Pharma wird angewendet zur Behandlung der nachfolgend genannten Infektionen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern einschließlich Neugeborenen (von Geburt an):

- Nosokomiale Pneumonie
- Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose
- Bakterielle Meningitis
- Chronisch eitrige Otitis media (otitis media suppurativa chronica)
- Maligne Entzündung des äußeren Gehörgangs (otitis externa maligna)
- Komplizierte Harnwegsinfektionen
- Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen
- Komplizierte intraabdominale Infektionen
- Knochen- und Gelenksinfektionen
- Peritonitis assoziiert mit Dialyse bei CAPD-Patienten

Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die in Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder bei der dieser Verdacht besteht.

Ceftazidim DALI Pharma kann angewendet werden:
- zur Behandlung neutropenischer Patienten mit Fieber bei Verdacht auf bakteriell bedingte Infektion.
- als peri-operative Prophylaxe für Harnwegsinfekte bei Patienten, die sich einer trans-urethralen Resektion der Prostata (TURP) unterziehen.

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 DALI Pharma sollte zusammen mit anderen Antibiotika verabreicht werden, wann immer das mögliche Erregerspektrum nicht von seinem Anwendungsbereich abgedeckt wird.

Offizielle Richtlinien für den sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tabelle 1: Erwachsene, Jugendliche und Kinder ≥ 40 kg

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

Säuglinge und Kleinkinder > 2 Monate und Kinder < 40 kg	Infektion	Normale Dosierung von Ceftazidim
Intermittierende Verabreichung		
	Komplizierte Harnwegsinfektionen	100–150 mg/kg/Tag aufgeteilt auf 3 Dosen, Maximum 6 g/Tag
	Chronisch eitrige Otitis media	
	Maligne Otitis externa	
	Neutropenische Kinder	150 mg/kg/Tag aufgeteilt auf 3 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 Dosen, Maximum 6 g/Tag
	Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	
	Komplizierte intraabdominale Infektionen	
	Peritonitis assoziiert mit Dialyse bei CAPD-Patienten	
Kontinuierliche Infusion		
	Fiebrige Neutropenie	Aufsättigungsdosis von 60–100 mg/kg, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 100–200 mg/kg/Tag, Maximum 6 g/Tag
	Nosokomiale Pneumonie	
	Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose	
	Bakterielle Meningitis	
	Bakteriämie*	
	Knochen- und Gelenksinfektionen	
	Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	
	Komplizierte intraabdominale Infektionen	
	Peritonitis assoziiert mit Dialyse bei CAPD-Patienten	
Neugeborene und Säuglinge ≤ 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 Säuglingen ≤ 2 Monaten kann die Serumhalbwertszeit von Ceftazidim drei- bis viermal so hoch sein wie bei Erwachsenen.

* Im Zusammenhang mit einer im Abschnitt 4.1 gelisteten Infektionen oder bei Verdacht auf einen solchen Zusammenhang.

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 liegen keine Daten aus Studien bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor (siehe auch Abschnitt 5.2). Eine engmaschige klinische Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit wird empfohlen.

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 Ceftazidim sollte verabreicht werden. Die Erhaltungsdosis sollte auf Basis der Kreatinin-Clearance berechnet werden:

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

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ≥ 40 kg

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Ungefähres Serum-Kreatinin µmol/l (mg/dl)	Empfohlene Einzeldosis von Ceftazidim (g)	Dosisintervall (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 Einzeldosis um 50 % erhöht oder die Dosishäufigkeit erhöht werden.
Bei Kindern ist die Kreatinin-Clearance bezogen auf die Körperoberfläche oder fettfreie Körpermasse zu berechnen.

Kinder < 40 kg

Kreatinin-Clearance (ml/min)**	Serum-Kreatinin (ungefährer Wert)* µmol/l (mg/dl)	Empfohlene individuelle Dosis von Ceftazidim mg/kg Körpergewicht	Dosisintervall (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 nicht unbedingt für jeden Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion dasselbe Ausmaß an renaler Funktionseinschränkung anzeigen. ** Geschätzt auf Basis der Körperoberfläche, oder gemessen.

Eine engmaschige klinische Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit wird empfohlen.

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

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ≥ 40 kg

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

Bei der Dosiswahl ist Vorsicht angebracht. Eine engmaschige klinische Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit wird empfohlen.

Kinder < 40 kg
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ceftazidim, bei Anwendung als kontinuierliche Infusion, wurde bei Kindern < 40 kg mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht bewiesen. Eine engmaschige klinische Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit wird empfohlen.
Bei Anwendung von Dauerinfusionen bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion soll die Kreatinin-Clearance bezogen auf die Körperoberfläche oder die fettfreie Körpermasse anzupassen.

Hämodialyse
Die Serumhalbwertszeit während der Hämodialyse variiert von 3 bis 5 h.
Nach jeder Hämodialyse sollte die Erhaltungsdosis von Ceftazidim, wie in Tabellen 5 und 6 empfohlen, erneut gegeben werden.

Peritonealdialyse
Ceftazidim kann während der Peritonealdialyse und während der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse verwendet werden (CAPD).
Zusätzlich zur intravenösen Verabreichung kann Ceftazidim auch in die Dialyseflüssigkeit eingebracht werden (üblicherweise 125 bis 250 mg auf 2 Liter Dialyselösung).

Bei Patienten mit Nierenversagen mit kontinuierlicher arteriovenöser Hämodialyse oder High-Flux Hämofiltration auf Intensivstation: 1 g täglich entweder als Einzeldosis oder in aufgeteilten Dosen.
Bei Patienten mit Low-Flux Hämofiltration gelten die Dosisempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Bei Patienten mit venovenöser Hämofiltration und venovenöser Hämodialyse gelten die der Dosisempfehlungen in den untenstehenden Tabellen 5 und 6.

Tabelle 5: Dosierungsrichtlinie für kontinuierliche venovenöse Hämofiltration

	Erhaltungsdosis von Ceftazidim (mg) bei einer Ultrafiltrationsrate (ml/min) von [1]:

Nierenrestfunktion (Kreatinin-Clearance ml/min)	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

Nierenrestfunktion (Kreatinin-Clearance ml/min)	Erhaltungsdosis von Ceftazidim (mg) bei einem Dialysatdurchfluss 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.						

Pädiatrische Patienten
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ceftazidim DALI Pharma, bei Anwendung als kontinuierliche Infusion, wurde bei Neugeborenen und Säuglingen ≤ 2 Monaten nicht bewiesen.

Art der Anwendung
Die Dosis hängt vom Schweregrad, der Empfindlichkeit der Erreger, der Lokalisation und der Art der Infektion sowie vom Alter und der Nierenfunktion des Patienten ab.

Ceftazidim DALI Pharma sollte durch intravenöse Injektion/Infusion oder tiefe intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Empfohlene intramuskuläre Injektionsstellen sind der obere äußere Quadrant des *gluteus maximus* oder der laterale Teil des Oberschenkels. Ceftazidim DALI Pharma-Lösungen können direkt in die Vene verabreicht werden, oder in den Schlauch des Infusionsbestecks eingebracht werden, wenn der Patient parenterale Flüssigkeiten erhält.

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

Wenn Lidocain als Lösungsmittel verwendet wird, darf die so hergestellte Lösung auf keinen Fall intravenös angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Es sind die Angaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für Lidocain zu beachten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, ein anderes Cephalosporin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Eine bekannte Vorgeschichte schwerer Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion) gegen ein anderes Betalaktam-Antibiotikum (Penicilline, Monobaktame und Carbapeneme).

Vor der intramuskulären Injektion von Ceftazidim DALI Pharma, bei der Lidocain als Lösungsmittel verwendet wird, müssen die Gegenanzeigen für Lidocain ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4). Siehe hierzu die Informationen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für Lidocain, vor allem die Gegenanzeigen. Lidocain-haltige Ceftriaxon-Lösungen dürfen auf keinen Fall intravenös angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

Hypersensitivität
Wie bei allen Betalaktam-Antibiotika wurden schwerwiegende und mitunter tödlich verlaufende 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 ist abzuklären, ob der Patient in seiner Vorgeschichte bereits schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Ceftazidim, andere Cephalosporine oder andere Betalaktam-Antibiotika entwickelt hat. Vorsicht ist geboten, wenn Ceftazidim an Patienten mit leichten Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere Beta-Lactam-Antibiotika in der Vorgeschichte verabreicht wird.

Antibakterielles Wirkungsspektrum
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 Festlegungen 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 angewendet wird.

Pseudomembranöse Colitis
Bei fast allen Antibiotika, einschließlich Ceftazidim, wurde über Fälle von Antibiotika-assoziierter Colitis und pseudomembranöser Colitis berichtet, deren Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen kann. Diese Diagnose muss daher unbedingt bei allen Patienten in

Betracht gezogen werden, bei denen eine Diarrhö während oder im Anschluss an die Anwendung von Ceftazidim auftritt (siehe Abschnitt 4.8). Ein Abbruch der Behandlung mit Ceftiazim und die Einleitung einer spezifisch gegen *Clostridioides difficile* gerichteten Therapie müssen in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht angewendet werden.

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

Ceftazidim wird über die Nieren ausgeschieden, daher muss die Dosis entsprechend der Einschränkung der Nierenfunktion reduziert werden. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten zur Sicherheit und Wirksamkeit engmaschig 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).

Überwucherung nichtempfindlicher Keime
Längere Anwendung kann zu überwuchertem Wachstum von nichtempfindlichen Keimen (z. B. Enterokokken, Pilze) führen, sodass eine Unterbrechung der Behandlung oder andere angemessene Maßnahmen erforderlich sind. Wiederholte Überprüfung des Zustandes des Patienten ist wichtig.

Wechselwirkungen bei Tests und Laboranalysen
Ceftazidim beeinflusst Enzym-basierte Tests für Glykosurie nicht, aber in geringem Ausmaß können (falsch-positive Ergebnisse) der Kupfer-Reduktionsmethode (Benedict, Fehling, Clinitest) 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 Kreuzprobe mit Blutkonserven beeinträchtigen kann.

Anwendung von Lidocain:
Wird Lidocain-Lösung als Lösungsmittel verwendet, dürfen die Ceftazidan DALI Pharma-Lösungen nur intramuskulär injiziert werden. Vor der Anwendung sind die Gegenanzeigen von Lidocain, Warnhinweise und andere relevante Informationen, wie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für Lidocain aufgeführt, zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.3).
Die Lidocain-Lösung darf auf keinen Fall intravenös angewendet werden.

Natriumgehalt
Dieses Arzneimittel enthält 51,2 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2.6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.
Gehalt an Natriumdisulfit:
Natriumdisulfit kann in seltenen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

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 dieses Befundes ist unbekannt, aber bei gleichzeitiger Anwendung von Ceftazidim und Chloramphenicol sollte die Möglichkeit des Antagonismus bedacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Ceftazidim bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien 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

Über die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden keine Studien durchgeführt. Allerdings können unerwünschte Wirkungen (z. B. Schwindel) auftreten, die einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben können (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 Melderate als auf die tatsächliche Häufigkeit des Auftretens. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe 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 (≥ 1/1000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1000)
Sehr selten (< 1/10 000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der vorhandenen Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Sehr selten**	**Nicht bekannt**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candidiasis (einschließlich		

		Vaginitis und orale Candidose)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie Thrombozytose	Neutropenie Leukopenie Thrombozytopenie		Agranulozytose Hämolytische Anämie Lymphocytose
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 Thrombo-phlebitis bei intravenöser Anwendung			
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Durchfall	Antibiotika-assoziierte Diarrhö und Colitis[2] (siehe Abschnitt 4.4) Abdominale Schmerzen Übelkeit Erbrechen		Unangenehmer Geschmack im Mund
Leber- und Gallenerkrankungen	Vorübergehender Anstieg eines oder mehrerer Leberenzyme[3]			Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes	Makulo-papulöser oder urtikarieller Ausschlag	Pruritus		Toxische epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson-Syndrom Erythema multiforme Angioödem Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)[4] Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Vorübergehende Erhöhung des Blutharnstoffes, des Blut-Harnstoff-Stickstoffes und/oder des Serum-Kreatinins	Interstitielle Nephritis Akutes Nieren-versagen	

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerz und/oder Entzündung nach intramuskulärer Injektion	Fieber		
Untersuchungen	Positiver Coombs-Test[5]			

[1] Es gab Meldungen 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 durch eine Clostridioides difficile Infektion verursacht sein und unter dem Bild einer pseudomembranösen Colitis auftreten.
[3] ALT (SGPT), AST (SOGT), LDH, GGT, alkalische Phosphatase.
[4] Es gab selten Meldungen über einen Zusammenhang zwischen DRESS und Ceftazidim.
[5] Ein positiver Coombs-Test entwickelt sich in ca. 5 % der Patienten und kann die Kreuzprobe mit Blutkonserven 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus
Ceftazidim hemmt die bakterielle Zellwandsynthese nach Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBPs). Dadurch wird die Biosynthese der Zellwand (Peptidoglycan) unterbrochen, was zur bakteriellen Zelllyse und zum Tod der Bakterien führt.

Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Zusammenhänge
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 (MHK) für einzelne Zielarten liegt (z. B. % T > MHK).

Resistenzmechanismus
Die 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 für die Resistenztestung
Vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) wurden die folgenden Grenzwerte der minimalen Hemmkonzentration (MHK) festgelegt:

Organismus	Grenzwerte (mg/l)	
	S ≤	R >
Enterobacterales	1	4
Pseudomonas spp.	0,001	8
Aeromonas spp.	1	4
Nicht Spezies-bezogene Grenzwerte	4	8

S = sensibel, R = resistent

Mikrobiologische Empfindlichkeit
Die Prävalenz erworbener Resistenzen einzelner Arten kann geografisch und zeitlich variieren; deshalb sollten Informationen zur lokalen Resistenzlage, besonders bei der Behandlung schwerer Infektionen eingeholt werden. Gegebenenfalls ist der Rat eines Experten einzuholen, wenn die lokale Resistenzprävalenz den Nutzen der Anwendung von Ceftazidim zumindest bei einigen Infektionen in Frage stellt.

Üblicherweise empfindliche Spezies
Gram-positive Aerobier: *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus agalactiae*
Gram-negative Aerobier: *Citrobacter koseri* *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Neisseria meningitidis* *Proteus mirabilis* *Proteus* spp. (andere) *Providencia* spp.
Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz zum Problem werden kann
Gram-negative Aerobier: *Acinetobacter baumannii*+ *Burkholderia cepacia* *Citrobacter freundii* *Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella spp. (andere) *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia* spp. *Morganella morganii*
Gram-positive Aerobier: *Staphylococcus aureus*[£] *Streptococcus pneumoniae*[£££] *Streptococcus viridans*
Gram-positive Anaerobier: *Clostridium perfringens* *Peptococcus* spp. *Peptostreptococcus* spp.
Gram-negative Anaerobier: *Fusobacterium* spp.
Von Natur aus resistente Organismen
Gram-positive Aerobier: *Enterococci* spp. *einschließlich Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* *Listeria* spp.
Gram-positive Anaerobier: *Clostridioides difficile*
Gram-negative Anaerobier: *Bacteroides* spp. (viele Stämme von *Bacteroides fragilis* sind resistent).
Sonstige: *Chlamydia* spp. *Mycoplasma* spp. *Legionella* spp.
[£] Für Methicillin-empfindliche *S. aureus* wird eine natürlich vorhandene geringe Empfindlichkeit gegenüber Ceftazidim angenommen. Alle Methicillin-resistenten *S. aureus* sind resistent gegenüber Ceftazidim. [£££] Bei intermediär empfindlichen oder Penicillin-resistenten *S. pneumoniae* kann erwartet werden, dass zumindest eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Ceftazidim besteht. [+] Hohe Resistenzraten wurden in einem oder mehreren Gebieten/Ländern/Regionen innerhalb der EU festgestellt.

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 MHK 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.

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

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

Patienten mit eingeschränkter 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 Eliminationshalbwertszeit schwankte zwischen 3,5 und 4 h nach einer Einzelgabe oder nach 7-tägiger Behandlung mit intravenösen Bolus-Injektionen von je 2 g zweimal täglich bei Patienten im Alter von 80 Jahren oder mehr.

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 Säuglingen liegt die Halbwertszeit allerdings innerhalb des Bereiches von Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcarbonat

6.2 Inkompatibilitäten

Ceftazidim ist in einer Natriumbikarbonat-Injektion weniger stabil als in anderen intravenösen Flüssigkeiten. Daher wird es nicht als Lösungsmittel empfohlen.

Ceftazidim und Aminoglycoside dürfen nicht mit demselben Verabreichungsset oder derselben Spritze gemischt werden.

Bei Hinzufügen von Vancomycin zu Ceftazidim-Lösungen wurde von Ausfällung berichtet. Deshalb wäre es sinnvoll, die Verabreichungssets und Infusionsschläuche zwischen der Verabreichung dieser beiden Agenzien zu spülen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen, Rekonstitution und Verdünnung
Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen rekonstituierten Lösung wurde über 4 Stunden bei 25 °C und über 8 Stunden bei 2–8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens / der Rekonstitution / des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die nicht länger als der oben genannte Zeitraum für die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung sein sollten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose 10-ml- oder 50-ml-Durchstechflasche aus Klarglas (Typ-III-Glas, Ph. Eur.) mit Bromobutyl-Gummistopfen (Typ I) und blauer Aluminiumkappe zum Abreißen

Packungsgröße: 10 Durchstechflaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

Hinweise zur Rekonstitution
Siehe Tabelle 7 und 8 über zuzufügende Volumina und entsprechende Konzentrationen der Lösung. Dies kann bei Bedarf von Teildosen hilfreich sein.

Tabelle 7: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Gebinde	Zuzufügende Menge an Lösungsmittel (ml)		Ungefähre Konzentration (mg/ml)
1 g			
	Intramuskuläre Injektion	3 ml	268
	Intravenöse Bolusgabe	10 ml	94

Hinweis:

• Das resultierende Endvolumen der Ceftazidim-Lösung im Rekonstitutionsmedium ist aufgrund des Verdrängungsfaktors des Arzneimittels erhöht und führt zu den in der obigen Tabelle angeführten Konzentrationen in mg/ml.

Tabelle 8: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Gebinde	Zuzufügende Menge an Lösungsmittel (ml)		Ungefähre Konzentration (mg/ml)
1 g			
	Intravenöse Infusion	50 ml *	20

* Die Zugabe des Lösungsmittels erfolgt in zwei Schritten.

Hinweis:
• Das resultierende Endvolumen der Ceftazidim DALI Pharma-Lösung im Rekonstitutionsmedium ist aufgrund des Verdrängungsfaktors des Arzneimittels erhöht und führt zu den in der obigen Tabelle angeführten Konzentrationen in mg/ml.

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

Ceftazidim-Konzentrationen zwischen 1 mg/ml und 40 mg/ml sind kompatibel mit folgenden Injektionslösungen:

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)
- Dextrose 50 mg/ml (5%)
- Dextrose 100 mg/ml (10%)
- Dextrose 50 mg/ml (5 %) und Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)
- Dextrose 50 mg/ml (5 %) und Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %)
- Dextrose 50 mg/ml (5 %) und Natriumchlorid 2,25 mg/ml (0,225 %)
- Dextrose 40 mg/ml (4 %) und Natriumchlorid 1,8 mg/ml (0,18 %)
- Natrium-Laktat (Hartmann-Lösung)

Ceftazidim-Konzentrationen zwischen 0,05 mg/ml und 0,25 mg/ml sind mit Intra-peritonealen Dialyseflüssigkeiten (Laktate) kompatibel.

<u>Herstellung von Lösungen für die intramuskuläre Injektion</u>
Ceftazidim in Konzentrationen, wie in Tabelle 7 angeführt, kann für die intramuskuläre Anwendung mit 0,5 % oder 1 % Lidocain-Hydrochlorid-Lösung hergestellt werden.

<u>Herstellung einer Lösung für die Bolus-Injektion</u>

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

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

Zubereitung einer intravenösen Infusionslösung aus einer Standard-Durchstechflasche von Ceftazidim DALI Pharma (Minibeutel oder Bürette-Typ-Infusionsset):

Bereiten Sie (für eine 1 g Durchstechflasche) insgesamt 50 ml kompatibles Lösungsmittel zu und fügen Sie es in ZWEI Schritten hinzu, wie nachstehend beschrieben:

1. Stecken Sie die Spritzennadel durch den Verschluss der Durchstechflasche und spritzen Sie 10 ml Verdünnungslösung für die 1 g Durchstechflaschen hinein.
2. Ziehen Sie die Spritzennadel heraus und schütteln Sie die Durchstechflasche, bis die Lösung klar ist.
3. Führen Sie keine Druckausgleichsnadel ein, bis sich das Arzneimittel aufgelöst hat. Stechen Sie die Druckausgleichsnadel durch den Verschluss der Durchstechflasche, damit der Innendruck entweichen kann.
4. Übertragen Sie die rekonstituierte Lösung in das endgültige Verabreichungssystem (z. B. Minibeutel oder Bürette-Typ-Set), was ein Gesamtvolumen von mindestens 50 ml ergeben sollte, und verabreichen Sie diese als intravenöse Infusion über 15–30 Minuten.

HINWEIS: Um die Sterilität des Arzneimittels zu erhalten, ist es wichtig, dass die Druckausgleichsnadel nicht durch den Verschluss der Durchstechflasche gesteckt wird, bevor sich das Arzneimittel vollständig zu einer klaren Lösung gelöst hat.

Das Arzneimittel muss nach der Verdünnung visuell kontrolliert werden, bevor es angewendet werden darf. Es dürfen nur klare Lösungen ohne sichtbare Partikel verwendet werden.

Jegliche Reste der Antibiotika-Lösung sollen verworfen werden.
Nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

2203272.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Juni 2021

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026