

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ceftazidim Swyssi 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 1 g Ceftazidim (als Pentahydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält 51,2 mg (2,23 mmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Weißes oder blassgelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ceftazidim Swyssi wird angewendet zur Behandlung der nachfolgend genannten Infektionen bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborenen (ab der Geburt):

- Nosokomiale Pneumonie
- Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose
- Bakterielle Meningitis
- Chronisch eitrige Otitis media
- Maligne Otitis externa
- Komplizierte Harnwegsinfektionen
- Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen
- Komplizierte intra-abdominale 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, angewendet werden.

Ceftazidim kann als peri-operative Prophylaxe von Harnwegsinfekten bei Patienten, die sich einer transurethralen Resektion der Prostata (TURP) unterziehen, angewendet werden.

Bei der Wahl von Ceftazidim ist sein antibakterielles Spektrum zu berücksichtigen, welches hauptsächlich auf aerobe Gram-negative Bakterien limitiert ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

Offizielle Richtlinien für die sachgemäße Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tabelle 1: Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg

<i>Intermittierende Anwendung</i>	
Infektion	Zu verabreichende Dosis
Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose	100 - 150 mg/kg/Tag alle 8 h, Maximal 9 g pro Tag ¹
Febrile 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 intra-abdominale Infektionen	
Peritonitis assoziiert mit Dialyse bei CAPD-Patienten	
Komplizierte Harnwegsinfektionen	1-2 g alle 8 h oder 12 h
Perioperative Prophylaxe bei transurethraler Prostata-Resektion (TURP)	1 g beim Start der Anästhesie und eine zweite Dosis beim Entfernen des Katheters
Chronisch eitrige Otitis media	1 g - 2 g alle 8 h
Maligne Otitis externa	
<i>Dauerinfusion</i>	
Infektion	Zu verabreichende Dosis
Febrile Neutropenie	Startdosis von 2 g gefolgt von einer Dauerinfusion 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 intra-abdominale Infektionen	
Peritonitis assoziiert mit Dialyse bei CAPD-Patienten	
¹ Bei Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion wurden 9 g/Tag ohne Nebenwirkungen angewendet. *Im Zusammenhang mit einer unter Abschnitt 4.1 angeführten Infektion oder bei Verdacht auf eine solche.	

Tabelle 2: Kinder < 40 kg

Kinder und Kleinkinder > 2 Monate und Kinder < 40 kg	Infektion	Normale Dosierung
<i>Intermittierende Anwendung</i>		

	Komplizierte Harnwegsinfektionen	100 - 150 mg/kg/Tag aufgeteilt auf 3 gleiche Dosen, Maximal 6 g/Tag
	Chronisch eitrige Otitis media	
	Maligne Otitis externa	
	Neutropenische Kinder	150 mg/kg/Tag aufgeteilt auf 3 gleiche Dosen, Maximal 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, Maximal 6 g/Tag
	Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	
	Komplizierte intra-abdominale Infektionen	
	Peritonitis assoziiert mit Dialyse bei CAPD-Patienten	
<i>Dauerinfusion</i>		
	Febrile Neutropenie	Startdosis/Bolus von 60-100 mg/kg, gefolgt von einer Dauerinfusion von 100-200 mg/kg/Tag, Maximal 6 g/Tag
	Nosokomiale Pneumonie	
	Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose	
	Bakterielle Meningitis	
	Bakteriämie*	
	Knochen- und Gelenksinfektionen	
	Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	
	Komplizierte intra-abdominale Infektionen	
	Peritonitis assoziiert mit Dialyse bei CAPD-Patienten	
Neugeborene und Säuglinge ≤ 2 Monate	Infektion	Normale Dosierung
<i>Intermittierende Anwendung</i>		
	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 unter Abschnitt 4.1 angeführten Infektion oder bei Verdacht auf eine solche.		

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ceftazidim Swyssi, verabreicht als Dauerinfusion, wurde für Neugeborene und Kinder ≤ 2 Monate nicht nachgewiesen.

Ältere Patienten

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die verfügbaren Daten weisen nicht auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei schwach oder mäßig 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 angeraten.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Ceftazidim wird von den Nieren unverändert ausgeschieden. Daher ist die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu reduzieren (siehe auch Abschnitt 4.4).

Eine Initialdosis von 1 g ist zu verabreichen. Die Erhaltungsdosis ist auf Basis der Kreatinin-Clearance zu berechnen:

Tabelle 3: Empfohlene Erhaltungsdosis von Ceftazidim Swyssi 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 Swyssi (g)	Dosierungsfrequenz (stündlich)
50-31	150-200 (1.7-2.3)	1	12
30-16	200-350 (2.3-4.0)	1	24
15-6	350-500 (4.0-5.6)	0,5	24
<5	>500 (>5.6)	0,5	48

Bei Patienten mit schweren Infektionen ist die Dosis um 50 % zu erhöhen oder die Dosierungsfrequenz zu erhöhen. Bei Kindern ist die Kreatinin-Clearance an die Körperoberfläche oder fettfreie Körpermasse anzupassen.

Kinder < 40 kg

Kreatinin-Clearance (ml/min)**	Ungefähres Serum-Kreatinin* $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Empfohlene Einzeldosis in Abhängigkeit von Körpergewicht in mg/kg	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 der Sicherheit und Wirksamkeit wird empfohlen.

Tabelle 4: Empfohlene Erhaltungsdosis von Ceftazidim Swyssi bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – Dauerinfusion

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 geboten. Eine engmaschige klinische Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit wird angeraten.

Kinder < 40 kg

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ceftazidim Swyssi, verabreicht als Dauerinfusion, wurde bei Kindern < 40 kg mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht nachgewiesen. Eine engmaschige klinische Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit wird empfohlen.

Bei Anwendung von Dauerinfusionen bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Kreatinin-Clearance der Körperoberfläche oder der Magermasse anzupassen.

Hämodialyse

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

Nach jeder Hämodialyse ist die Erhaltungsdosis von Ceftazidim, wie in den Tabellen 5 und 6 empfohlen, erneut zu verabreichen.

Peritonealdialyse

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

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: 1g täglich entweder als Einzeldosis oder in aufgeteilten Dosen. Bei Niedrigfluss-Hämofiltration folgen Sie der Dosierempfehlung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Bei Patienten mit veno-venöser Hämofiltration und veno-venöser Hämodialyse folgen Sie der Dosierempfehlung in den Tabellen 5 und 6.

Tabelle 5: Dosierungsrichtlinie für kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration

Verbleibende Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ml/min)	Erhaltungsdosis (mg) bei einer Ultrafiltrationsrate (ml/min) von ¹ :			
	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750

15	250	500	500	750
20	500	500	500	750
¹ Erhaltungsdosis ist alle 12 h zu verabreichen.				

Tabelle 6: Dosierungsrichtlinie für kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse

Verbleibende Nierenfunktion (Kreatinin- Clearance in 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

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

Ceftazidim ist als intravenöse Injektion oder Infusion anzuwenden, oder mittels tiefer intramuskulärer Injektion. Empfohlene intramuskuläre Injektionsstellen sind der obere äußere Quadrant des *Gluteus maximus* oder der laterale Teil des Oberschenkels. Ceftazidim-Lösungen können direkt in die Vene verabreicht oder in den Schlauch des Infusionsbestecks eingebracht werden, wenn der Patient parenterale Flüssigkeiten erhält. Üblicherweise wird die intravenöse Anwendung mittels intermittierender Injektion oder Dauerinfusion empfohlen. Eine intramuskuläre Anwendung soll nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn die intravenöse Anwendung nicht möglich oder für den Patienten weniger geeignet ist.

4.3 Gegenanzeigen

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

Patienten mit bekannter schwerer Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion) gegen andere Betalaktam-Antibiotika (Penicilline, Monobactame und Carbapeneme).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Wie bei allen Betalaktam-Antibiotika wurden schwerwiegende und mitunter tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Bei Auftreten von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Ceftazidim sofort abgebrochen und geeignete Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden.

Vor Beginn einer Behandlung ist der Patient sorgfältig nach schweren Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Ceftazidim, andere Cephalosporine oder andere Betalaktam-Antibiotika in der Krankheitsgeschichte zu befragen. Bei Patienten mit nichtschwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere Betalaktam-Antibiotika in ihrer Vorgeschichte ist Ceftazidim mit Vorsicht anzuwenden.

Spektrum der Wirkung

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 (ESBL). Deshalb sind Informationen über die Prävalenz von ESBL produzierenden Organismen bei der Auswahl von Ceftazidim für die Behandlung zu berücksichtigen.

Pseudomembranöse Colitis

Antibiotika-assoziierte Colitis und pseudomembranöse Colitis wurden bei fast allen Antibiotika berichtet, einschließlich Ceftazidim. Diese können in ihrer Ausprägung von mild bis lebensbedrohlich variieren. 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 Ceftazidim und die Einleitung einer spezifisch gegen *Clostridioides difficile* gerichteten Therapie müssen in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht verabreicht werden.

Nierenfunktion

Die gleichzeitige Behandlung mit hohen Dosen Cephalosporin und nephrotoxischen Arzneimitteln wie Aminoglykosiden oder stark wirksamen Diuretika (z. B. Furosemid) kann die Nierenfunktion beeinträchtigen.

Ceftazidim wird über die Nieren ausgeschieden, daher ist die Dosis entsprechend dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung zu reduzieren. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit engermaschiger zu kontrollieren. Neurologische Folgen wurden gelegentlich berichtet, wenn die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht reduziert wurde (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Vermehrtes Wachstum von nicht-empfindlichen Keimen

Längere Anwendung kann zu vermehrtem Wachstum von nicht-empfindlichen Keimen (z. B. Enterokokken, Pilze) führen, was eine Unterbrechung der Behandlung oder andere geeignete Maßnahmen erfordern kann. Die regelmäßige Überprüfung des Zustandes des Patienten ist wichtig.

Wechselwirkungen zwischen Tests und Proben

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.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 51,2 mg (2,23 mmol) Natrium pro 1 g Durchstechflasche, entsprechend 2,55% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur mit Probenecid und Furosemid durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung hoher Ceftazidim-Dosen mit nephrotoxischen Arzneimitteln kann die Nierenfunktion beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.4).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Ceftazidim bei Schwangeren 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 Swyssi ist bei schwangeren Frauen nur anzuwenden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt.

Stillen

Ceftazidim wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden, bei therapeutischen Dosen von Ceftazidim sind jedoch keine Auswirkungen auf den gestillten Säugling 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 Nebenwirkungen (z. B. Schwindelgefühl) auftreten, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

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

Es wurden Daten von gesponsorten und nicht gesponsorten klinischen Studien verwendet, um die Häufigkeiten für häufige und gelegentliche Nebenwirkungen zu bestimmen. Die Häufigkeiten aller anderen Nebenwirkungen wurden hauptsächlich anhand von Daten nach der Markteinführung bestimmt und diese beziehen sich eher auf die Melderate als auf die tatsächliche Häufigkeit. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung werden Nebenwirkungen in abnehmender Schwere aufgelistet. Der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig $\geq 1/10$

Häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$

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

Selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$

Sehr selten $< 1/10.000$

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

<u>System-Organklasse</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Sehr selten</u>	<u>Nicht bekannt</u>
---------------------------	---------------	---------------------	--------------------	----------------------

<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>		Candidiasis (einschließlich Vaginitis und orale Candidose)		
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>	Eosinophilie Thrombozytose	Neutropenie Leukopenie Thrombozytopenie		Agranulozytose Hämolytische Anämie Lymphozytose
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>				Anaphylaxie (einschließlich Bronchospasmus und/oder Hypotonie) (siehe Abschnitt 4.4)
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>		Kopfschmerzen Schwindel		Neurologische Folgeerscheinungen ¹ Parästhesie
<u>Gefäßerkrankungen</u>	Phlebitis oder Thrombophlebitis bei intravenöser Anwendung			
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>	Diarrhö	Antibiotika-assoziierte Diarrhö und Colitis ² (siehe Abschnitt 4.4) Abdominale Schmerzen Übelkeit Erbrechen		Geschmacksstörung
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>	Vorübergehender Anstieg eines oder mehrerer Leberenzyme ³			Ikterus
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</u>	Makulopapulöser oder urtikarieller Ausschlag	Pruritus		Toxische epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson-Syndrom Erythema multiforme Angioödeme Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) ⁴
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>		Vorübergehende Erhöhung des Blutharnstoffes, des Blut-Harnstoff-Stickstoffes und/oder des Serum-Kreatinins	Interstitielle Nephritis Akutes Nierenversagen	

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

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

²Diarrhö und Colitis können mit *Clostridium difficile* und einer pseudomembranöse Colitis in Zusammenhang stehen.

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

⁴In seltenen Fällen wurde DRESS mit Ceftazidim in Verbindung gebracht.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Überdosierungssymptome können auftreten, wenn bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Dosis nicht angemessen reduziert wird (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Der Ceftazidim Serumspiegel 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 Zellwandsynthese nach Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBPs). Hieraus resultiert eine Unterbrechung der Zellwand-(Peptidoglykan-)Biosynthese, die zur Lyse und damit zum Tod der Bakterienzelle 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

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-Binderproteinen 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 Empfindlichkeitstests

Die vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) zur Bestimmung der Empfindlichkeit gegenüber antimikrobiellen Mitteln etablierten Grenzwerte für die minimale Hemmkonzentration (MIC) für Ceftazidim können auf der folgenden Website eingesehen werden:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Mikrobiologische Empfindlichkeit

Die Prävalenz erworbener Resistenzen einzelner Spezies kann geographisch und im zeitlichen Verlauf variieren. Deshalb sind, insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen, lokale Informationen über die Resistenzlage wünschenswert. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Ceftazidim zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich ist, ist der Rat eines Experten einzuholen.

Üblicherweise empfindliche Spezies
<u>Gram-positive Aerobier:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gram-negative Aerobier:</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp</i> (andere) <i>Providencia spp.</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
<u>Gram-negative Aerobier:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella spp</i> (andere) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp</i>

<i>Morganella morganii</i>
<u>Gram-positive Aerobier:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> ‡ <i>Staphylococcus pneumoniae</i> ‡‡ <i>Viridans group streptococcus</i>
<u>Gram-positive Aerobier:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Gram-negative Aerobier:</u> <i>Fusobacterium spp.</i>
Von Natur aus resistente Mikroorganismen
<u>Gram-positive Aerobier:</u> Enterococcus spp, einschl. <i>Enterococcus faecalis</i> und <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria spp</i>
<u>Gram-positive Aerobier:</u> <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Gram-negative Aerobier:</u> <i>Bacteroides spp.</i> (viele Stämme von <i>Bacteroides fragilis</i> sind resistent).
<u>Andere:</u> <i>Chlamydia spp</i> <i>Mycoplasma spp</i> <i>Legionella spp</i>
‡Für Methicillin-empfindliche <i>S. aureus</i> wird eine natürlich vorhandene geringe Empfindlichkeit gegenüber Ceftazidim angenommen. Alle Methicillin-resistenten <i>S. aureus</i> sind resistent gegenüber Ceftazidim.
‡‡Bei intermediär empfindlichen oder Penicillin-resistenten <i>S. pneumoniae</i> 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 jedoch 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

Nierenfunktionseinschränkung

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

Leberfunktionseinschränkung

Das Vorliegen einer schwachen bis mäßigen Leberfunktionsstörung 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 Eliminations-Halbwertszeit schwankte zwischen 3,5 und 4 h nach einer Einzeldosis oder wiederholter BID Dosierung über 7 Tage von 2 g i.v. Bolus Injektionen bei Patienten von 80 Jahren oder älter.

Kinder und Jugendliche

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 Anwendung, Reproduktionstoxizität und Genotoxizität lassen die nichtklinischen 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 Swyssi und Aminoglykoside dürfen nicht in demselben Verabreichungsset oder derselben Spritze gemischt werden. Bei Zusatz von Vancomycin zu Ceftazidim in Lösung wurde über Ausfällungen berichtet.

Daher wäre es ratsam, zwischen der Verabreichung dieser beiden Arzneimittel die Verabreichungssets und die intravenösen Zugänge durchzuspülen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 3 Jahre

Nach der Rekonstitution und/oder Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten/verdünnten Lösung wurde für 4 Stunden bei 25°C oder 6 Stunden bei 2-8°C im Kühlschrank nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Zubereitung sofort anzuwenden. Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und betragen normalerweise nicht länger als die oben angegebenen Zeiten für die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.

Lagerungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ceftazidim Swyssi 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung ist verpackt in einer klaren, farblosen 15-ml-Durchstechflasche, Typ III (ref. Ph. Eur. 3.2.1), verschlossen mit einem Brombutylgummistopfen - Typ I, und einer Flip-off-Aluminium-Kappe.

Packungsgrößen: 1, 5, 10, 25, 50, 60 oder 100 Durchstechflaschen, mit einer Packungsbeilage, die Hinweise zur Anwendung enthält, in einem Karton für Ceftazidim 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Alle Größen von Ceftazidim Swyssi - Durchstechflaschen werden mit Unterdruck geliefert. Wenn das Pulver auflöst wird, wird Kohlendioxid freigesetzt und es kommt zu einem Druckanstieg. Kleine Blasen Kohlendioxid in der rekonstituierten Lösung können ignoriert werden.

Anweisungen zur Rekonstitution

Siehe Tabelle 7 und Tabelle 8 für Zugabevolumina und Konzentrationen der Lösung, was bei Bedarf von Teildosen hilfreich sein kann.

Tabelle 7: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Darreichung	Menge des zuzusetzenden Lösungsmittels (ml)	Lösungsmittel	Ungefähre Konzentration (mg/ml)
	1 g		
	Intramuskulär	3 ml 0,5 %ige Lidocainhydrochloridlösung; 1 %ige Lidocainhydrochloridlösung	260

	Intravenöse Bolusgabe	10 ml	Wasser für Injektionszwecke	90
--	-----------------------	-------	-----------------------------	----

Vermerk:

- Das resultierende Volumen der Ceftazidim-Lösung im Rekonstitutionsmedium wird durch den Verdrängungsfaktor des Arzneimittels vergrößert, was zu den in der obigen Tabelle aufgeführten Konzentrationen in mg/ml führt.

Tabelle 8: Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Darreichung	Menge des zuzusetzenden Lösungsmittels (ml)	Lösungsmittel	Ungefähre Konzentration (mg/ml)
	1 g		
Intravenöse Infusion	50 ml*	0.9% NaCl; 5% Glucose; 10% Glucose; 0.45 % NaCl + 5 % Glucose; 0.9 % NaCl + 5 % Glucose; Ringer-Lactat-Lösung	20

* Die Zugabe soll in zwei Schritten erfolgen.

Hinweis:

- Das resultierende Volumen der Ceftazidim-Lösung im Rekonstitutionsmedium wird durch den Verdrängungsfaktor des Arzneimittels vergrößert, was zu den in der obigen Tabelle aufgeführten Konzentrationen in mg/ml führt.

Die Lösung variiert in der Farbe von hellgelb bis bernsteinfarben, abhängig von der Konzentration. Stärker konzentrierte Lösungen sind dunkler gefärbt.

Ceftazidim ist in Konzentrationen von 5 mg/ml bis 40 mg/ml kompatibel mit:

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung
- Ringer-Lactat-Lösung
- 5% Glucose
- 0,45 % Natriumchlorid und 5 % Glucose
- 0,9% Natriumchlorid und 5 % Glucose
- 10% Glucose

Ceftazidim in den in Tabelle 7 aufgeführten Konzentrationen kann zur intramuskulären Anwendung mit 0,5 % oder 1 % Lidocainhydrochlorid-Injektionslösung verabreicht werden.

Herstellung einer Lösung für die Bolus-Injektion

1. Stecken Sie die Spritzennadel durch den Stopfen der Durchstechflasche und spritzen Sie die zur Verdünnung empfohlene Menge an Lösung hinein. Das Vakuum kann das Eindringen des Verdünnungsmittels 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 Stopfen 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 Luftraum eintritt. Die entnommene Lösung kann kleine Blasen Kohlendioxid enthalten; diese können vernachlässigt werden.

Diese Lösungen können direkt in die Vene verabreicht werden, oder in den Schlauch des Infusionsbestecks, wenn der Patient parenterale Flüssigkeiten erhält. Cefprozil ist mit den oben aufgeführten intravenösen Flüssigkeiten mischbar.

Herstellung von Lösungen zur intravenösen Infusion von einer Cefprozil Injektion in Standardflaschen (Mini-Beutel oder Burette-Typ Set)

Herstellung unter Verwendung von insgesamt 50 ml kompatibler Verdünnungslösungen (oben angeführt), hinzugefügt in ZWEI Stufen wie nachstehend.

1. Stecken Sie die Spritzennadel durch den Durchstechflaschenverschluss und spritzen Sie 10 ml der Verdünnungslösung hinein.
2. Entfernen Sie die Nadel und schütteln Sie die Durchstechflasche bis die Lösung klar ist.
3. Geben Sie keine Nadel für den Druckausgleich hinein, bis das Arzneimittel gelöst ist. Stecken Sie eine Nadel für den Druckausgleich durch den Durchstechflaschenverschluss, damit der interne Druck entweicht.
4. Übertragen Sie die rekonstituierte Lösung in das endgültige Verabreichungssystem (z. B. Mini-Beutel oder Burette-Typ Set), was ein Gesamtvolumen von mindestens 50 ml ergeben sollte, und verabreichen Sie diese mittels intravenöser Infusion über 15 bis 30 Minuten.

Hinweis: Um die Sterilität zu erhalten, ist es wichtig, dass die Druckausgleichsnadel nicht durch den Durchstechflaschenverschluss gesteckt wird, bevor das Arzneimittel gelöst ist.

Jegliche Reste der Antibiotika-Lösung sind zu verwerfen.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. ZULASSUNGSINHABER

Swyssi AG
Lyoner Straße 15
60528 Frankfurt am Main,
Deutschland
Tel. +49 69 66554 162
E-Mail: info@swyssi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung

10. STAND DER INFORMATION

06.2024

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.