Fortum 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Fortum 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält:

2,364 g Ceftazidimpentahydrat entsprechend 2 g Ceftazidim

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung:

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fortum 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
- Chronische Otitis media perforata simplex
- Maligne Otitis externa
- Komplizierte Harnwegsinfektionen
- Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen
- Komplizierte intraabdominale Infektionen
- Knochen- und Gelenksinfektionen
- Peritonitis assoziiert mit Dialyse bei CAPD-Patienten

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

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

Ceftazidim kann als peri-operative Prophylaxe für Harnwegsinfekte bei Patienten, die sich einer 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 angemessenem Gebrauch von antibakteriellen Arzneimitteln sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer 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 8h, Maximum 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 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 (TURP)	1 g beim Start der Anästhesie und eine zweite Dosis beim Entfernen des Katheters
Chronische Otitis media perforata simplex	1 g – 2 g alle 8 h
Maligne Otitis externa	
Kontinuierliche Infusion	
Infektion	***Zu verabreichende Dosis***
Febrile Neutropenie	

Nosokomiale Pneumonie	Startdosis von 2 g gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 4 bis 6 g alle 24 h[1]
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	
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
	Chronische Otitis media perforata simplex	
	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		
	Febrile Neutropenie	Startdosis/Bolus 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 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 Fortum, 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 Fortum 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 Fortum (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 Fortum 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 Fortum, 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 Tabellen 5 & 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 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 and venovenöser Hämodialyse folgen Sie der Dosisempfehlung in den untenstehenden Tabellen 5 & 6.

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

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

Fortum 1 g sollte mittels intravenöser Injektion oder Infusion, oder durch tiefe intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Empfohlene intramuskuläre Injektionsstellen sind der obere äußere Quadrant des Gluteus maximus oder der laterale Teil des Oberschenkels. Fortum 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 intravenöse 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.

Fortum 2 g sollte mittels intravenöser Injektion oder Infusion verabreicht werden. Fortum sollte durch intravenöse Injektion oder Infusion verabreicht werden. Fortum 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 Verabreichung, intermittierende Injektion oder kontinuierliche Infusion als Anwendungsart empfohlen.

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

Hypersensitivität

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.

Aktivitätsspektrum

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.

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 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.

Nierenfunktion

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).

Vermehrtes Wachstum von nichtempfindlichen Keimen

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.

Wechselwirkungen bei Tests und Analysen

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.

Natriumgehalt

Wichtige Information über einen Bestandteil von Fortum:

1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Fortum 1 g enthält 52 mg Natrium pro Durchstechflasche

2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Fortum 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).
Fortum sollte schwangeren Frauen nur verschrieben werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt.

Stillzeit
Ceftazidim wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden, jedoch sind bei therapeutischen Ceftazidim-Dosen keine Auswirkungen auf gestillte Kinder zu erwarten. Ceftazidim kann während der Stillzeit angewendet werden.
Fertilität
Es liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu untersuchen. Allerdings können unerwünschte Effekte (z.B. Schwindelgefühl) auftreten, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen
Die häufigsten Nebenwirkungen sind Eosinophilie, Thrombozytose, Phlebitis oder Thrombophlebitis bei intravenöser Anwendung, Diarrhö, vorübergehender Anstieg von Leberenzymen, makulopapulöser oder urtikarieller Ausschlag, Schmerz und/oder Entzündung nach intramuskulärer Injektion und positiver Coombs Test.
Es wurden Daten von gesponserten und nicht gesponserten klinischen Studien verwendet, um die Häufigkeiten für häufige und gelegentliche Nebenwirkungen zu bestimmen. Die Häufigkeiten aller anderen Nebenwirkungen wurden hauptsächlich mittels post-Marketing-Daten bestimmt, diese beziehen sich eher auf eine Berichterstattungsrate als auf eine wahre Häufigkeit. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung werden Nebenwirkungen in abnehmender Schwere aufgelistet. Die folgende Einteilung wurde zur Klassifizierung der Häufigkeiten verwendet:
Sehr häufig (≥1/10),
Häufig (≥1/100, <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 Leber-			Ikterus

enzyme[3]			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Makulopapulöser oder urtikarieller Ausschlag	Pruritus		Toxische epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson-Syndrom Erythema Multiforme Angioödem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
	Vorübergehende Erhöhung des Blutharn-stoffes, des Blut-Harn-stoff-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 Berichte von neurologischen Folgeerscheinungen einschließlich Zittern, Myoklonie, Krämpfen, Enzephalopathie und Koma bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei denen die Dosis von Fortum 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. Es gab seltene Berichte über einen Zusammenhang von DRESS mit Ceftazidim.

5 Ein 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:

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 Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis Neisseria meningitidis Pasteurella multocida Proteus mirabilis Proteus spp. (andere) Providencia spp.
Arten bei denen erworbene Resistenzen problematisch sein können
Gram-negative Aerobe: Acinetobacter baumannii[+] Burkholderia cepaci Citrobacter freundii Enterobacter aerogenes Enterobacter cloacae Escherichia coli Klebsiella pneumoniae Klebsiella spp. (andere) Pseudomonas aeruginosa Serratia spp. Morganella morganii
Gram-positive Aerobe: Staphylococcus aureus[£] Streptococcus pneumoniae[££] Streptococcus viridans-Gruppe
Gram-positive Anaerobe: Clostridium perfringens Peptostreptococcus spp.

Gram-negative Anaerobe: Fusobacterium spp.
Von Natur aus resistente Organismen
Gram-positive Aerobe: Enterococcus spp. 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 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

Wasserfreies Natriumkarbonat.

6.2 Inkompatibilitäten

Fortum darf nicht mit Vancomycin zur Infusion im Infusionsbesteck oder in der Spritze gemischt werden, da es sonst zu einem Ausfallen der Wirkstoffe kommt.
Fortum darf nicht mit Aminoglykosiden im Infusionsbesteck oder in der Spritze gemischt werden.
Fortum ist in Natriumhydrogenkarbonatlösungen weniger stabil als in anderen Infusionslösungen und sollte deshalb damit nicht gemischt werden.
Zur Mischbarkeit mit anderen Infusionslösungen und Kompatibilität siehe Abschnitt 6.6.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver: 36 Monate

Gebrauchsfertige Lösungen:

maximal 24 Stunden bei Raumtemperatur und 7 Tage bei Lagerung im Kühlschrank (zwischen 2° und 8°C); maximal 18 Stunden bei Raumtemperatur bei Mischungen mit anderen Lösungen (siehe Abschnitt 6.6)

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.
Die Durchstechflasche im Außenkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen mit Pulver
5x1 Stück (Bündelpackung)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Alle Größen von Fortum-Durchstechflaschen werden mit reduziertem Druck bereitgestellt. Wenn das Produkt aufgelöst wird, wird Kohlendioxid freigesetzt und es kommt zu einem Druckanstieg. Kleine Blasen Kohlendioxid in der rekonstituierten Lösung können ignoriert werden.

Anleitung für die Herstellung

Siehe Tabelle über zuzufügende Volumina und entsprechende Konzentrationen der Lösung, was bei Bedarf von Teildosen hilfreich sein kann.

Ampullengröße		***Zuzufügende Menge Verdünnungsmittel (ml)***	***Ungefähre Konzentration (mg/ml)***
Fortum 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung			
1 g	Intramuskulär	3 ml	260
	Intravenöse Bolusgabe	10 ml	90
Fortum 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung			
2 g	Intravenöse Bolusgabe	10 ml	170
	Intravenöse Infusion	50 ml*	40

* Vermerk: Die Zugabe sollte in 2 Schritten erfolgen

Die Lösung variiert in der Farbe von hellgelb bis bernsteinfarben, abhängig von der Konzentration, dem 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%)
- M/6 Natrium-Laktat
- Natrium-Laktat (Hartmann-Lösung)
- 5% Dextrose
- 0,225% Natriumchlorid mit 5% Dextrose
- 0,45% Natriumchlorid mit 5% Dextrose
- 0,9% Natriumchlorid mit 5% Dextrose
- 0,18% Natriumchlorid mit 4% Dextrose
- 10% Dextrose
- Dextran 40 10% in 0,9% Natriumchlorid
- Dextran 40 10% in 5% Dextrose
- Dextran 70 6% in 0,9% Natriumchlorid
- Dextran 70 6% in 5% Dextrose

Ceftazidim-Konzentrationen zwischen 0,05 mg/ml und 0,25 mg/ml sind mit Intra-peritonealen Dialyseflüssigkeiten (Laktate) kompatibel.
Ceftazidim kann für die intramuskuläre Anwendung mit 0,5% oder 1% Lidocain-Hydrochlorid-Lösung hergestellt werden.

Fortum 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Fortum 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Herstellung einer Lösung für die Bolus-Injektion

1. Stecken Sie die Spritzennadel durch den Ampullenverschluss 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 Ampulle um. Stecken Sie die Nadel mit komplett gedrücktem Spritzenstößel durch den Ampullenverschluss und ziehen Sie das komplette Volumen der Lösung in die Spritze auf (der Druck in der Ampulle 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, wenn der Patient parenterale Flüssigkeiten erhält. Ceftazidim ist mit den meisten üblicherweise verwendeten intravenösen Flüssigkeiten mischbar.

Fortum 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Herstellung von Lösungen zur iv Infusion von einer Ceftazidim Injektion in Standard-Ampullen Darreichung (Mini-Taschen oder Büretten-Typ Set):

Herstellung unter Verwendung von insgesamt 50 ml (für 1 g und 2 g Ampullen) kompatibler Verdünnungslösung, hinzugefügt in ZWEI Stufen wie nachstehend.

1. Stecken Sie die Spritzennadel durch den Ampullenverschluss und spritzen Sie 10 ml der Verdünnungslösung für die 1 g und 2 g Ampullen hinein.
2. Entfernen Sie die Nadel und schütteln Sie die Ampulle 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 Ampullenverschluss, damit der interne Druck entweicht.
4. Übertragen Sie die rekonstituierte Lösung in das endgültige Verabreichungssystem (z.B. Mini-Taschen oder Büretten-Typ Set), was ein Gesamtvolumen von mindestens 50 ml ergeben sollte, und wenden Sie diese mittels intravenöser Infusion über 15 bis 30 Minuten an.

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

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

7. Inhaber der Zulassung

GlaxoSmithKline Pharma GmbH

Wien

8. Zulassungsnummer

1–18140

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

18. August 1986 / 8. September 2006

10. Stand der Information

August 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.