

**Fortam®**

GlaxoSmithKline AG

**AMZV****Zusammensetzung****Wirkstoff**

Ceftazidimum (ut Ceftazidimi pentahydras).

**Hilfsstoff**

Natrii carbonas. Die hergestellte Lösung enthält 52 mg Natrium pro 1 g Ceftazidim.

**Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Durchstechflasche zu 500 mg, 1 g und 2 g Ceftazidim Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Zur Behandlung von Infektionen, auch Mischinfektionen, die durch Ceftazidim-empfindliche Erreger hervorgerufen werden:

*Schwere Allgemeininfektionen:* Sepsis, Bakteriämie, Peritonitis, Meningitis, Infektionen bei Patienten mit herabgesetzter Immunabwehr und bei Intensivpflegepatienten (z.B. mit infizierten Verbrennungen).

*ORL-Infektionen:* Otitis media, schwere Otitis externa, Mastoiditis und Sinusitis.

*Infektionen des unteren Respirationstraktes:* Pneumonie, Pleuritis, Empyem, Lungenabszess, infizierte Bronchiektasen und Bronchitis, Lungeninfektionen bei Patienten mit zystischer Fibrose.

*Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege:* akute und chronische Pyelonephritis, Pyelitis, Prostatitis, Cystitis, bakterielle Urethritis, Nierenabszess, Infektionen im Zusammenhang mit Blasen- und Nierensteinen.

*Infektionen der Haut und Weichteilgewebe:* Erysipel, Abszesse, infizierte Verbrennungen und Wunden, Mastitis.

*Infektionen des Magen-Darm-Traktes, der Gallenwege und des Bauchraumes:* Cholangitis, Cholezystitis, Empyem in der Gallenblase, intraabdominale Abszesse, Peritonitis, Divertikulitis, Enterokolitis, Infektionen im Bereich des Beckens und post partum.

*Infektionen der Knochen und Gelenke:* Ostitis, Osteomyelitis, septische Arthritis, infektiöse Bursitis.

*Dialyse:* Infektionen im Zusammenhang mit Hämo- und Peritonealdialyse.

Wo immer möglich sollte die Keimempfindlichkeit geprüft werden.

**Kombinationstherapie:**

Sofern dies angezeigt ist (z.B. bei schwerer Neutropenie), kann Fortam mit Aminoglykosid-Antibiotika oder Beta-Lactam-Antibiotika kombiniert werden. Fortam darf dabei nicht mit Aminoglykosiden im Infusionsbesteck oder in der Spritze gemischt werden. Bei Kombination mit Aminoglykosiden sollte die Nierenfunktion überwacht werden (siehe «Interaktionen»).

Bei Verdacht auf Infektionen mit *Bacteroides fragilis* kann Fortam auch mit Antibiotika, die gegen Anaerobier wirksam sind, kombiniert werden.

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollen beachtet werden, insbesondere Anwendungsempfehlungen zur Verhinderung der Zunahme der Antibiotikaresistenz.

**Dosierung/Anwendung****Anwendung**

Dosis	Art der Verabreichung	Lösungsmittel*	Ungefähre Konzentration von Ceftazidim
500 mg	i.m.	1,5 mL	260 mg/mL
	i.v.	5,0 mL	90 mg/mL
1 g	i.m.	3,0 mL	260 mg/mL
	i.v. Bolus	10,0 mL	90 mg/mL
	i.v. Infusion	50,0 mL	20 mg/mL
2 g	i.v. Bolus	10,0 mL	170 mg/mL
	i.v. Infusion	50,0 mL	40 mg/mL

\* Ceftazidim ist mit den gebräuchlichsten Infusionslösungen kompatibel (siehe auch «Sonstige Hinweise: Hinweise für die Handhabung» und «Inkompatibilitäten»).

Wie aus oben stehender Tabelle ersichtlich ist, kann Fortam je nach Menge i.m., als i.v. Bolus oder als Infusion appliziert werden.

Die i.m.-Injektion hat tief intragluteal oder lateral in den Oberschenkel zu erfolgen. Bei i.m.-Verabreichung kann Fortam wenn nötig mit einer Lidocain-Lösung aufgelöst werden (siehe «Sonstige Hinweise: Hinweise für die Handhabung»).

Die i.v.-Injektion hat über 3-5 Minuten zu erfolgen (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Fortam kann als Kurzinfusion von ca. 30 Minuten Dauer gegeben werden oder als Dauertropfinfusion, gemischt mit gebräuchlichen Infusionslösungen (siehe «Sonstige Hinweise: Hinweise für die Handhabung»). Bei einer laufenden Infusion kann die Fortam-Lösung in den Infusionsschlauch injiziert werden.

#### **Dosierung**

Die Dosierung von Fortam richtet sich nach der Schwere, Lokalisation und Typ der Infektion, der Empfindlichkeit des Erregers, dem Alter, dem Gewicht und der Nierenfunktion des Patienten. Es wird folgende Dosierung empfohlen:

##### **Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren:**

Die Tagesdosis liegt zwischen 1,0 g und 6,0 g Fortam (500 mg, 1 g oder 2 g i.v. oder i.m., verabreicht in Abständen von 8 h oder 12 h). Für die meisten Infektionen ist 1 g alle 8 h oder 2 g alle 12 h angezeigt. Für Harnwegsinfekte genügen 500 mg–1 g alle 12 h.

Bei sehr schweren Infektionen, besonders bei Patienten mit herabgesetzter Immunabwehr (einschliesslich Patienten mit Neutropenie), sollten 2 g alle 8 h oder 12 h verabreicht werden.

Pseudomonas-Infektionen der Lungen bei Patienten mit zystischer Fibrose (normale Nierenfunktion) können mit hohen Dosen von 100–150 mg/kg KG/Tag, aufgeteilt in 3 Einzeldosen (alle 8 h), behandelt werden. Bei diesen Erwachsenen sind bis zu 9 g/Tag ohne nachteilige Effekte angewendet worden.

##### **Kinder bis 14 Jahre und Säuglinge ab 2 Monaten:**

Die übliche Dosis liegt zwischen 30 und 100 mg/kg KG/Tag, aufgeteilt in 2-3 Einzelgaben, die im Abstand von 8 resp. 12 Stunden gegeben werden; für Säuglinge über 2 Monate und unter 1 Jahr beträgt die Dosis im Allgemeinen 2× täglich 25-50 mg/kg KG.

Infektionen bei Kindern mit herabgesetzter Immunabwehr, zystischer Fibrose oder Meningitis, können mit Dosierungen bis zu 3× täglich 50 mg/kg KG (Maximaldosis 6 g/Tag) behandelt werden.

##### **Neugeborene und Säuglinge bis zu 2 Monaten:**

25-60 mg/kg KG/Tag, aufgeteilt in 2 Einzelgaben. Bei Neugeborenen kann die Serum-Halbwertszeit 3- bis 4-mal so lang wie beim Erwachsenen sein.

Die Behandlungsdauer ist vom Ansprechen der Erreger und dem klinischen und bakteriologischen Erscheinungsbild abhängig. Nach Entfieberung oder Abklingen der klinischen Symptome sollte die Behandlung noch mindestens 2 Tage fortgesetzt werden.

#### **Spezielle Dosierungsanweisungen**

**Geriatric:** Da die Ceftazidim-Clearance bei älteren akut erkrankten Patienten herabgesetzt ist, sollte die Tagesdosis, ganz besonders bei über 80-jährigen Patienten, 3 g nicht überschreiten.

##### **Eingeschränkte Nierenfunktion:**

Da Fortam überwiegend unverändert über die Nieren ausgeschieden wird, muss bei eingeschränkter Nierenfunktion die Dosis herabgesetzt werden, um die verlangsamte Ausscheidung zu kompensieren. Bei nur leichter Beeinträchtigung (GFR = glomeruläre Filtrationsrate >50 mL/min) ist keine Dosisreduktion erforderlich. Die Dosis ist in Relation zur GFR festzusetzen (siehe Tabellen).

##### **Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre:**

Die Initialdosis beträgt bei Erwachsenen mit eingeschränkter Nierenfunktion 1 g Ceftazidim.

Für die Erhaltungsdosis gelten folgende Empfehlungen:

Kreatinin-Clearance (mL/min)	Serum Kreatinin* (µmol/L; in Klammern mg/dL)	Empfohlene Ceftazidim-Einzeldosis (g)	Dosierungsintervall (h)
>50	<150 (<1,7)	normale Dosierung	
50–31	150–200 (1,7–2,3)	1,0	12
30–16	200–350 (2,3–4,0)	1,0	24
15–6	350–500 (4,0–5,6)	0,5	24
<5	>500 (>5,6)	0,5	48

\*) Die Serum-Kreatinin-Werte sind Richtwerte, die nicht für alle Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion genau den gleichen Grad der Einschränkung angeben; dies gilt insbesondere für ältere Patienten, bei denen die Nierenfunktion aufgrund der Serum-Kreatinin-Konzentration überschätzt werden kann.

#### Kinder und Säuglinge ab 2 Monaten:

Bei der Bestimmung der Kreatinin-Clearance bei Kindern soll die Körperoberfläche oder Körpergrösse mitberücksichtigt werden.

Die Initialdosis für Kinder und Säuglinge ab 2 Monaten entspricht der dem Körpergewicht angepassten Normaldosis.

Für die Erhaltungsdosis bei eingeschränkter Nierenfunktion gelten folgende Richtlinien:

Kreatinin-Clearance (mL/min)**)	Serum-Kreatinin* (µmol/L; in Klammern mg/dL)	Empfohlene Ceftazidim-Einzeldosis (mg/kg)	Dosierungsintervall (h)
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, die nicht für alle Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion genau den gleichen Grad der Einschränkung angeben.

\*\*\*) Bezogen auf die Körperoberfläche.

Für niereninsuffiziente Patienten (Erwachsene und Kinder) mit schweren Infektionen, besonders bei Neutropenie, die bei normaler Nierenfunktion 6 g Ceftazidim/Tag erhalten würden, kann die in der Tabelle angegebene Einzeldosis um 50% heraufgesetzt werden, bzw. die Dosierungshäufigkeit entsprechend erhöht werden. Bei diesen Patienten sollten die Ceftazidim-Plasmaspiegel überwacht werden und vor einer erneuten Injektion 40 mg/L nicht überschreiten.

Ceftazidim ist dialysierbar. Die Serumhalbwertszeit liegt während der Hämodialyse zwischen 3 und 5 Stunden. Nach Beendigung der Dialyse ist die erneute Verabreichung einer Fortam-Dosis erforderlich.

Fortam kann auch bei Peritonealdialyse und kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) verabreicht werden. Fortam kann dabei entweder i.v. verabreicht oder der Dialyselösung hinzugefügt werden (meistens 125-250 mg auf 2 L Lösung).

Für Patienten mit Nierenversagen, die eine kontinuierliche arteriovenöse Hämodialyse oder High-Flux-Hämofiltration auf der Intensivstation erhalten, wird täglich 1 g entweder als Einzeldosis oder in Teildosierungen empfohlen (diese Empfehlungen beruhen auf einer Studie von Davies SP, Lacey LF et al. in Nephrology Dialysis Transplantation (1991) 6: 971-976, in der ein Hospal AN69S 0.43 m<sup>2</sup> Filter verwendet wurde). Für die Low-Flux-Hämofiltration sind die unter beeinträchtigter Nierenfunktion angegebenen Dosierungsempfehlungen zu befolgen.

Für Patienten, die eine venovenöse Hämofiltration oder venovenöse Hämodialyse erhalten, können nach einer Studie von Matzke GR, Fyre RF et al. (Determinants of ceftazidime clearance by continous venovenous hemofiltration and continous venovenous hemodialysis. In: Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol. 44, S. 1639-1644 (2000)) die Dosierungsanleitungen in den folgenden Tabellen befolgt werden. Mit diesen Dosierungsempfehlungen sollen während >80% des Dosierungsintervalls Konzentrationen freien Ceftazidims erreicht werden, die die mittlere Hemmkonzentration empfindlicher (4 mg/L) Bakterien übersteigen; eine solche zeitliche Abdeckung wird bei Nierengesunden mit einer Verabreichung von 3× 1 g Ceftazidim pro Tag erreicht. Ist nach klinischer Beurteilung eine Abdeckung über 40% des Dosierungsintervalls ausreichend, kann die in der Tabelle aufgeführte Erhaltungsdosis nach Angaben der Autoren statt alle 12 h auch nur alle 24 h gegeben werden.

Ceftazidim-Dosierungsrichtlinien bei kontinuierlicher venovenöser Hämofiltration:

Nieren-Restfunktion (Creatinin-Clearance in mL/min)	Erhaltungsdosis (mg) bei einer Ultrafiltrationsrate (mL/min) von <sup>a</sup> :			
	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

<sup>a</sup>Die Erhaltungsdosis ist alle 12 Stunden zu verabreichen.

Ceftazidim-Dosierungsrichtlinien bei kontinuierlicher venovenöser Hämodialyse:

Nieren-Restfunktion (Creatinin-Clearance in mL/min)	Erhaltungsdosis (mg) bei einer Dialysat-Zufussrate von <sup>a</sup> :					
	1,0 Liter/h			2,0 Liter/h		
	Ultrafiltrationsrate (Liter/h)			Ultrafiltrationsrate (Liter/h)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000

<sup>a</sup>Die Erhaltungsdosis ist alle 12 Stunden zu verabreichen.

### **Kontraindikationen**

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Cephalosporin-Antibiotika oder einem Bestandteil der Darreichungsform.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Bevor eine Therapie mit Fortam begonnen wird, soll abgeklärt werden, ob bereits Überempfindlichkeitsreaktionen auf Ceftazidim, Cephalosporine ( $\beta$ -Laktam-Antibiotika) oder Penicilline bestehen.

Fortam darf nur mit grosser Vorsicht Patienten gegeben werden, welche Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Penicillinen zeigen.

Beim Auftreten einer allergischen Reaktion muss Fortam sofort abgesetzt werden. Beim Auftreten von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen sind Notfallmassnahmen angezeigt.

Es bestehen keine Hinweise, dass Fortam in üblicher Dosierung die Nierenfunktion beeinträchtigt. Bei Niereninsuffizienz sollte dennoch die Dosierung entsprechend reduziert werden, um die klinischen Auswirkungen eines erhöhten Blutspiegels, wie z.B. Krämpfe, zu verhindern (siehe «Spezielle Dosierungsanweisungen – Eingeschränkte Nierenfunktion» und «Unerwünschte Wirkungen»).

Das Auftreten von Diarrhoe während oder nach der Behandlung mit Fortam, besonders wenn diese schwer, anhaltend und/oder blutig verläuft, kann ein Symptom für eine Infektion mit *Clostridium difficile* sein. Die schwerste Verlaufsform ist die pseudomembranöse Kolitis. Sollte der Verdacht auf eine derartige Komplikation bestehen, so ist die Behandlung mit Fortam unverzüglich abzubrechen und der Patient sollte eingehend untersucht werden, um allenfalls eine spezifische Antibiotikatherapie (z.B. Metronidazol, Vancomycin) einzusetzen. Der Einsatz von peristaltikhemmenden Mitteln ist in dieser klinischen Situation kontraindiziert.

Wie bei anderen Cephalosporinen und Penicillinen können anfänglich empfindliche Stämme von *Enterobacter* spp. und *Serratia* spp. (chromosomal-vermittelte, rasch induzierbare Resistenz) unter Therapie mit Ceftazidim eine Resistenz entwickeln. Bei der Behandlung von solchen Infektionen sollte deshalb, wo klinisch angezeigt, die periodische Durchführung eines Empfindlichkeitstests in Erwägung gezogen werden.

Fortam enthält 52 mg Natrium pro 1 g Ceftazidim. Bei Patienten die eine Beschränkung der Natriumzufuhr benötigen, muss der Natriumgehalt beachtet werden.

### **Interaktionen**

Hohe Dosen von Cephalosporin-Antibiotika sollten nur mit grosser Vorsicht zusammen mit Aminoglykosiden und/oder stark wirksamen Diuretika wie Furosemid gegeben werden, da diese Kombinationen eine ungünstige Wirkung auf die Nierenfunktion haben können (Krämpfe). Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass bei üblichen Dosierungen von Fortam und Aminoglykosiden und/oder Diuretika sowie bei normaler Nierenfunktion keine Probleme zu erwarten sind.

Die Kombination von Ceftazidim mit Chloramphenicol zeigt *in vitro* eine antagonistische Wirkung. Die klinische Relevanz dieser Tatsache ist nicht bekannt, aber bei Erwägung einer Kombinationstherapie sollte an die Möglichkeit eines Antagonismus gedacht werden.

Wie andere Antibiotika auch, kann Ceftazidim eine ungünstige Wirkung auf die intestinale Flora haben, was zu verminderter Oestrogen-Resorption und Wirksamkeit von kombinierten oralen Kontrazeptiva führen kann.

### **Schwangerschaft/Stillzeit**

#### **Schwangerschaft**

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf teratogene oder embryotoxische Effekte. Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt, und deshalb ist bei der Anwendung während der Schwangerschaft Vorsicht geboten.

#### **Stillzeit**

Ceftazidim geht in niedrigen Konzentrationen in die Muttermilch über, und deshalb sollte das Präparat während der Stillzeit nicht angewendet werden.

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Aufgrund der möglichen unerwünschten Wirkungen kann Fortam die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen.

### **Unerwünschte Wirkungen**

Die Häufigkeiten der gelegentlich bis sehr häufig beobachteten unerwünschten Wirkungen wurden dem Datenmaterial breit angelegter klinischer Studien (intern und publiziert) entnommen. Die Häufigkeiten aller anderen unerwünschten Wirkungen stammen vorwiegend aus Post-Marketing Informationen und geben daher eher die Meldehäufigkeit als die tatsächliche Häufigkeit des Auftretens wieder.

Zur Klassifikation der Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen wurden die folgenden Definitionen verwendet:

*sehr häufig* ( $\geq 1/10$ ), *häufig* ( $\geq 1/100$  und  $< 1/10$ ), *gelegentlich* ( $\geq 1/1'000$  und  $< 1/100$ ),

*selten* ( $\geq 1/10'000$  und  $< 1/1'000$ ), *sehr selten* ( $< 1/10'000$ ).

#### **Infektionen und parasitäre Erkrankungen**

*Gelegentlich*: Candidose (einschliesslich Vaginitis und Mundsoor).

Eine Langzeitanwendung kann ein gesteigertes Wachstum von nicht empfindlichen Keimen (z.B. Candida, Enterokokken) zur Folge haben.

#### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

*Häufig*: Eosinophilie und Thrombozytose. *Gelegentlich*: Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie.

*Sehr selten*: Lymphozytose, hämolytische Anämie und Agranulozytose.

#### **Erkrankungen des Immunsystems**

*Sehr selten*: Anaphylaxie (einschliesslich Bronchospasmus und/oder Hypotonie).

#### **Erkrankungen des Nervensystems**

*Gelegentlich*: Kopfschmerzen und Schwindelgefühl. *Sehr selten*: Parästhesien.

Es liegen Berichte über neurologische Erscheinungen, einschliesslich Tremor, Myoklonien, Konvulsionen, Enzephalopathie und Koma bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor, bei denen keine angemessene Reduktion der Ceftazidimdosierung vorgenommen wurde.

#### **Gefässerkrankungen**

*Häufig*: Phlebitis oder Thrombophlebitis bei intravenöser Verabreichung, die aber im Allgemeinen durch langsame Injektion (3-5 Min.) vermieden werden können.

#### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

*Häufig*: Durchfall. *Gelegentlich*: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Kolitis.

*Sehr selten*: Unangenehmer Geschmack im Mund.

Wie bei anderen Cephalosporinen kann eine Kolitis auf *Clostridium difficile* zurückzuführen sein und sich als pseudomembranöse Kolitis manifestieren (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

**Leber und der Gallenblasenerkrankungen**

*Häufig:* Vorübergehender Anstieg eines oder mehrerer der folgenden Leberenzyme: ALT (SGPT), AST (SGOT), LDH, GGT und alkalische Phosphatase.

*Sehr selten:* Gelbsucht.

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

*Häufig:* Makulopapulöser oder urtikarieller Hautausschlag. *Gelegentlich:* Pruritus.

*Sehr selten:* Angioödem, Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse.

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

*Gelegentlich:* Wie bei anderen Cephalosporinen wurde ein vorübergehender Anstieg der Blut-Harnstoff-, Blut-Harnstoff-Stickstoff- und/oder Serum-Kreatininwerte beobachtet.

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

*Häufig:* Schmerz und/oder Entzündungen nach intramuskulärer Verabreichung. *Gelegentlich:* Fieber.

**Laboruntersuchungen**

*Häufig:* Positiver Coombs-Test.

Bei ungefähr 5% der Patienten kommt es zur Entwicklung eines positiven Coombs-Tests, der bei Blut-Kreuzproben stören kann.

**Überdosierung**

Überdosierung von Cephalosporinen kann zu neurologischen Folgeerscheinungen wie Konvulsionen führen. Erhöhte Ceftazidim-Serumspiegel können durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse gesenkt werden.

**Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code: J01DD02

**Wirkungsmechanismus**

Ceftazidim ist ein gegen die meisten  $\beta$ -Lactamasen stabiles Cephalosporin-Antibiotikum mit bakterizider Wirkung (Hemmung der Zellwandsynthese).

Die Prävalenz erworbener Resistenzen schwankt in Abhängigkeit von der geographischen Region sowie im Zeitverlauf und kann bei bestimmten Spezies sehr hoch sein. Informationen zur Resistenz und zur Prävalenz von ESBL- ( $\beta$ -Lactamase mit erweitertem Wirkspektrum) produzierenden Organismen in der jeweiligen Region sind vorteilhaft, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen.

**In vitro-Empfindlichkeit der Erreger gegenüber Ceftazidim**

\* Klinische Wirksamkeit gegenüber Ceftazidim wurde in klinischen Studien belegt.

\*\* Für diese Erreger ist Ceftazidim nicht das Antibiotikum erster Wahl.

**Üblicherweise empfindliche Keime:****Grampositive Aerobier:**

$\beta$ -hämolisierende Streptokokken\**Staphylococcus aureus*\*\* (methicillin-empfindliche)

Coagulase negative *Staphylococci*\*\* (methicillin-empfindliche)

**Gramnegative Aerobier:**

*Haemophilus influenzae*\* einschliesslich Ampicillin-resistente Stämme *Haemophilus parainfluenzae* *Neisseria gonorrhoeae*

*Neisseria meningitidis*\* *Pasteurella multocida* *Proteus* spp.\* *Providencia* spp. *Salmonella* spp. *Shigella* spp.

**Keime, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann:****Gramnegative Aerobier:**

*Acinetobacter* spp. *Burkholderia cepacia* *Citrobacter* spp.\* *Enterobacter* spp.\* *Escherichia coli*\*

*Klebsiella* spp., einschliesslich *K. pneumoniae*\* *Pseudomonas* spp., einschliesslich *P. aeruginosa*\* *Serratia* spp.\*

*Morganella morganii* *Yersinia enterocolitica*

**Grampositive Aerobier:**

*Streptococcus pneumoniae*\* Streptokokken der Viridans-Gruppe

**Grampositive Anaerobier:**

*Clostridium* spp., nicht eingeschlossen *C. difficile* *Peptostreptococcus* spp. *Propionibacterium* spp.

**Gramnegative Anaerobier:**

*Fusobacterium* spp.

**Von Natur aus resistente Spezies:****Grampositive Aerobier:**

Methicillin resistente Staphylokokken *Enterococcus* spp., einschliesslich *E. faecalis* und *E. faecium* *Listeria* spp.

**Gramnegative Aerobier:**

*Campylobacter* spp.

**Grampositive Anaerobier:**

*Clostridium difficile*

**Gramnegative Anaerobier:**

*Bacteroides* spp. einschliesslich *B. fragilis*

**Andere:**

*Chlamydia* spp. *Mycoplasma* spp. *Legionella* spp.

Kombinationen von Fortam mit Aminoglykosid-Antibiotika zeigen *in vitro* zumindest eine additive, bei einigen Stämmen eine synergistische Wirkung.

Bei Verwendung von 30 µg Testplättchen weisen Hemmhofdurchmesser von  $\geq 18$  mm auf Empfindlichkeit, von 15-17 mm auf mässige Empfindlichkeit und von  $\leq 14$  mm auf Resistenz hin.

**Pharmakokinetik**

**Distribution**

Nach parenteraler Verabreichung von Ceftazidim werden hohe und langanhaltende Serumspiegel erreicht. Nach i.m.-Injektion von 500 mg Ceftazidim werden schnell Serumspiegel von 18 mg/L bzw. nach 1 g von 37 mg/L erreicht. 5 Minuten nach i.v.-Bolusinjektion von 500 mg, 1 g bzw. 2 g betragen die Serumspiegel 46, 87 bzw. 170 mg/L.

Therapeutisch wirksame Ceftazidim-Konzentrationen können noch 8-12 Stunden nach i.v.- oder i.m.-Injektion im Serum nachgewiesen werden.

Die Serumhalbwertszeit beträgt bei gesunden Probanden etwa 1,8 Stunden, bei Patienten mit normaler Nierenfunktion etwa 2,2 Stunden. Die Serumproteinbindung liegt bei durchschnittlich 10%.

Im Gewebe werden Ceftazidim-Konzentrationen erreicht, die über den für die meisten pathogenen Keime minimalen Hemmkonzentrationen liegen z.B. in den Knochen, im Herz, in der Galle, im Sputum, im Kammerwasser, in der Synovial-, Pleural- und Peritonealflüssigkeit. Ceftazidim passiert die Plazenta relativ schnell und geht auch in die Muttermilch über.

Bei Entzündung der Meningen passiert Ceftazidim die Blut-Liquor-Schranke und es werden therapeutische Konzentrationen von 4-20 mg/L oder mehr in der Zerebrospinalflüssigkeit erreicht. Liegt keine Entzündung vor, ist die Blut-Liquor-Schranke für Ceftazidim weitgehend unpassierbar.

**Metabolismus**

Ceftazidim wird im Körper nicht metabolisiert.

**Elimination**

Ceftazidim wird unverändert in aktiver Form durch glomeruläre Filtration über die Nieren ausgeschieden. Etwa 80-90% einer Dosis werden im 24 Stunden-Urin wiedergefunden. Weniger als 1% wird über die Galle ausgeschieden, wodurch nur eine sehr geringe Menge der verabreichten Dosis in den Darm gelangt.

**Kinetik spezieller Patientengruppen**

Die Ceftazidim-Elimination sinkt bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, was eine Dosisreduktion erfordert (siehe «Spezielle Dosierungsanweisungen»).

**Präklinische Daten**

In präklinischen Untersuchungen wurden keine auffälligen Befunde festgehalten.

**Sonstige Hinweise**

**Inkompatibilitäten**

Fortam ist in Natriumhydrogenkarbonatlösungen weniger stabil als in anderen Infusionslösungen und sollte deshalb damit nicht gemischt werden. Fortam darf nicht mit Aminoglykosiden oder Vancomycin im Infusionsbesteck oder in der Spritze gemischt werden. Werden die beiden Infusionen nacheinander gegeben, muss das Infusionsbesteck dazwischen durchgespült werden, um eine Ausfällung zu vermeiden. Fortam soll nur mit den unter «Hinweise für die Handhabung» aufgeführten Arzneimitteln gemischt werden.

**Beeinflussung diagnostischer Methoden**

Bei Glukosebestimmungen im Harn mit Reduktionsmethoden (Benedikt, Fehling, Clinitest) kann es zu Interferenzen kommen; dies lässt sich durch Anwendung enzymatischer Methoden (Glukoseoxidase- oder Hexokinaseverfahren) vermeiden.

Gelegentlich kann der direkte Coombs-Test positiv ausfallen.

Zur Kreatinin-Bestimmung sollte das alkalische Pikrat-Verfahren (Jaffé-Probe) verwendet werden.

**Haltbarkeit**

Die Durchstechflaschen dürfen nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

**Haltbarkeit der Fortam-Lösungen:** Es sollten wenn möglich nur frisch zubereitete Lösungen verwendet werden. Im Ausnahmefall kann die Lösung bei Raumtemperatur (15-25 °C) aufbewahrt werden. Die mit den kompatiblen Infusions-, Dialyse- und Arzneimittellösungen (siehe «Hinweise für die Handhabung» und «Inkompatibilitäten») resp. Aqua ad iniectionem zubereiteten Fortam-Lösungen sind alle bei Raumtemperatur (15-25 °C) bis zu 18 Stunden und im Kühlschrank (4 °C) bis zu 7 Tage haltbar.

Bei zubereiteten Fortam-Lösungen kann während der Lagerung eine Intensivierung der schwach gelblichen Farbe auftreten, die bei Beachtung der angegebenen Lagerungsempfehlungen ohne Bedeutung für die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Produktes ist.

**Besondere Lagerungshinweise****Haltbarkeit der Trockensubstanz:**

Bei Raumtemperatur (15-25 °C) und vor Licht geschützt aufbewahren. Lagertemperaturen von 25-30 °C bis zu 2 Monaten Dauer schaden dem Produkt nicht.

**Hinweise für die Handhabung**

Fortam Durchstechflaschen stehen unter leichtem Unterdruck. Nach Zugabe des Lösungsmittels zur Trockensubstanz kommt es zur Kohlendioxidentwicklung und zum Druckanstieg (Anweisungen zur Herstellung der Lösung unter «Anwendung» beachten). Die Trockensubstanz wird wie folgt aufgelöst:

**i.m.- oder i.v.-Bolusinjektion:**

1. Verschlusskappe der Durchstechflasche mit der Injektionsnadel durchstechen und die empfohlene Menge Lösungsmittel einspritzen.
2. Nadel herausziehen und die Durchstechflasche schütteln, bis die Substanz vollständig gelöst ist.
3. Mit ganz durchgedrücktem Spritzenkolben in die auf den Kopf gestellte Durchstechflasche einstechen und, ohne Luft aufzuziehen, die ganze Lösung entnehmen. Kleine Kohlendioxid-Blasen können vernachlässigt werden.

**Kurzinfusion:**

1. Verschlusskappe der Durchstechflasche mit der Injektionsnadel durchstechen und 10 mL Lösungsmittel einspritzen.
2. Nadel herausziehen und die Durchstechflasche schütteln, bis die Substanz vollständig gelöst ist.
3. Entlastungsnadel einstechen, um den entstandenen Überdruck entweichen zu lassen.
4. Ohne die Entlastungsnadel zu entfernen, die restlichen 40 mL Lösungsmittel einspritzen, beide Nadeln herausziehen und Durchstechflasche schütteln.

Bemerkung: Um die Keimfreiheit des Produktes zu gewährleisten, ist es wichtig, die Entlastungsnadel erst nach vollständiger Auflösung der Substanz einzustechen.

**Kompatibilitäten**

Fortam ist bei einer Ceftazidim-Konzentration zwischen 1 mg/mL und 40 mg/mL mit folgenden Infusionslösungen kompatibel:

NaCl 0,9%, Glukose 5% und 10%, Glukose 5% + NaCl 0,9%, Glukose 5% + NaCl 0,45%, Glukose 5% + NaCl 0,225%, Glukose 4% + NaCl 0,18%, Dextran 40 10% + NaCl 0,9%, Dextran 40 10% + Glukose 5%, Dextran 70 6% + NaCl 0,9%, Dextran 70 6% + Glukose 5%, 1/6 M Natriumlaktat und Ringer-Laktat, Hartmann.

**Dialyselösungen:**

Fortam ist in Konzentrationen von 0,05 mg/mL-0,25 mg/mL mit Dialyselösungen zur Intrapertonealdialyse kompatibel (Magnesiumchlorid 0,015%, Kalziumchlorid 0,026%, Natriumlaktat 0,5%, Natriumchlorid 0,56%, wasserfreie Glukose 1,36%, Natriumsulfit 0,005%).

**Arzneistofflösungen:**

Bei einer Ceftazidim-Konzentration von 4 mg/mL ist Fortam mit folgenden Arzneistofflösungen kompatibel:

- Hydrocortison (als Hydrocortison-21-hydrogenphosphat, Natriumsalz) 1 mg/mL in NaCl 0,9% oder Glukose 5%
- Cefuroxim (als Natrium-Salz) 3 mg/mL in NaCl 0,9%
- Cloxacillin (als Natrium-Salz) 4 mg/mL in NaCl 0,9%
- Heparin 10 IE/mL oder 50 IE/mL in NaCl 0,9%
- Kaliumchlorid 10 mÄquivalent/L oder 40 mÄquivalent/L in NaCl 0,9%.

Fortam Lösung kann in einer Konzentration von 500 mg/1,5 mL Aqua ad iniectionem einer Metronidazol Infusionslösung (500 mg/100 mL) hinzugefügt werden.

Für die i.m.-Injektion kann Fortam in Lidocainlösung (0,5% oder 1%) gelöst werden.

**Zulassungsnummer**

46050 (Swissmedic).

**Zulassungsinhaberin**

GlaxoSmithKline AG, 3053 Münchenbuchsee.

**Stand der Information**

Oktober 2017.

3719 / 07.12.2017

<b>Produkt</b> Beschreibung	Firma Kleinste Packung	Preis CHF	Abgabekat. Rückerstattungskat.
<b>FORTAM Trockensub 1 g</b> J01DD02 Ceftazidim	GlaxoSmithKline AG Durchstechflasche 1 Stk	27.35	A SL 10%
<b>FORTAM Trockensub 2 g</b> J01DD02 Ceftazidim	GlaxoSmithKline AG Durchstechflasche 1 Stk	42.35	A SL 10%
<b>FORTAM Trockensub 500 mg</b> J01DD02 Ceftazidim	GlaxoSmithKline AG Durchstechflasche 1 Stk	16.40	A SL 10%