

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Fortum 250 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Fortum 500 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Fortum 1 g pulver till injektionsvätska, lösning

Fortum 2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Fortum 250 mg

1 flaska innehåller 250 mg ceftazidim (som pentahydrat) med natriumkarbonat (118 mg per gram ceftazidim).

Hjälpämne med känd effekt

1 flaska innehåller 13 mg (0,58 mmol) natrium.

Fortum 500 mg

1 flaska innehåller 500 mg ceftazidim (som pentahydrat) med natriumkarbonat (118 mg per gram ceftazidim).

Hjälpämne med känd effekt

1 flaska innehåller 26 mg (1,15 mmol) natrium.

Fortum 1 g

1 flaska innehåller 1 g ceftazidim (som pentahydrat) med natriumkarbonat (118 mg per gram ceftazidim).

Hjälpämne med känd effekt

1 flaska innehåller 52 mg (2,3 mmol) natrium.

Fortum 2 g

1 flaska innehåller 2 g ceftazidim (som pentahydrat) med natriumkarbonat (118 mg per gram ceftazidim).

Hjälpämne med känd effekt

1 flaska innehåller 104 mg (4,6 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

250 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Pulver till injektionsvätska, lösning

Flaskorna innehåller ett vitt till gräddvitt sterilt pulver.

500 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Pulver till injektionsvätska, lösning

Flaskorna innehåller ett vitt till gräddvitt sterilt pulver.

1 g pulver till injektionsvätska, lösning

Pulver till injektionsvätska, lösning

Flaskorna innehåller ett vitt till gräddvitt sterilt pulver.

2 g pulver till injektionsvätska-/infusionsvätska, lösning

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Flaskorna innehåller ett vitt till gräddvitt sterilt pulver.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fortum är avsett för behandling av nedan angivna infektioner hos vuxna och barn inklusive nyfödda.

- Nosokomial pneumoni
- Bronko-pulmonella infektioner vid cystisk fibros
- Bakteriell meningit
- Kronisk suppurativ otitis media
- Malign extern otit
- Komplicerade urinvägsinfektioner
- Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner
- Komplicerade intraabdominella infektioner
- Skelett- och ledinfektioner
- Peritonit i samband med dialys hos patienter som står på CAPD.

Behandling av patienter med bakteriemi som inträffar i samband med, eller som misstänks ha ett samband med, någon av infektionerna upptagna i förteckningen ovan.

Ceftazidim kan användas för behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion.

Ceftazidim kan användas som perioperativ profylax mot urinvägsinfektioner till patienter som genomgår transuretral resektion av prostatan (TURP).

Vid val av ceftazidim ska hänsyn tas till dess antibakteriella spektrum, som huvudsakligen är begränsat till aeroba gramnegativa bakterier (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Ceftazidim bör kombineras med andra antibakteriella medel om möjliga orsakande bakterier kan ligga utanför dess mikrobiologiska spektrum.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Tabell 1: Vuxna och barn ≥ 40 kg

| <i>Intermittent administrering</i> | |
|---|---|
| Infektion | Dos som ska administreras |
| Bronko-pulmonella infektioner vid cystisk fibros | 100-150 mg/kg/dag var 8:e timme, högst 9 g per dag ¹ |
| Febril neutropeni | 2 g var 8:e timme |
| Nosokomial pneumoni | |
| Bakteriell meningit | |
| Bakteriemi* | |
| Skelett- och ledinfektioner | 1-2 g var 8:e timme |
| Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner | |
| Komplicerade intraabdominella infektioner | |
| Peritonit i samband med dialys hos patienter som står på CAPD | |
| Komplicerade urinvägsinfektioner | 1-2 g var 8:e eller 12:e timme |

| | |
|--|--|
| Perioperativ profylax vid transuretral resektion av prostatan (TURP) | 1 g vid induktion av anestesi och en andra dos då katetern avlägsnas |
| Kronisk suppurativ otitis media | 1-2 g var 8:e timme |
| Malign extern otit | |
| <i>Kontinuerlig infusion</i> | |
| Infektion | Dos som ska administreras |
| Febril neutropeni | Laddningsdos på 2 g följt av en kontinuerlig infusion med 4 till 6 g var 24:e timme ¹ |
| Nosokomial pneumoni | |
| Bronko-pulmonella infektioner vid cystisk fibros | |
| Bakteriell meningit | |
| Bakteriemi* | |
| Skelett- och ledinfektioner | |
| Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner | |
| Komplicerade intraabdominella infektioner | |
| Peritonit i samband med dialys hos patienter som står på CAPD | |
| <p>¹ Till vuxna med normal njurfunktion har 9 g/dag använts utan biverkningar.</p> <p>* I samband med, eller som misstänks ha ett samband med, någon av infektionerna upptagna i förteckningen i avsnitt 4.1.</p> | |

Tabell 2: Barn <40 kg

| Spädbarn och småbarn >2 månader och barn <40 kg | Infektion | Vanlig dos |
|---|-----------|------------|
|---|-----------|------------|

Intermittent administrering

| | | |
|--|---|--|
| | Komplicerade urinvägsinfektioner | 100-150 mg/kg/dag uppdelat på tre doser, högst 6 g/dag |
| | Kronisk suppurativ otitis media | |
| | Malign extern otit | |
| | Neutropena barn | 150 mg/kg/dag uppdelat på tre doser, högst 6 g/dag |
| | Bronko-pulmonella infektioner vid cystisk fibros | |
| | Bakteriell meningit | |
| | Bakteriemi* | |
| | Skelett- och ledinfektioner | 100-150 mg/kg/dag uppdelat på 3 doser, högst 6 g/dag |
| | Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner | |
| | Komplicerade intraabdominella infektioner | |
| | Peritonit i samband med dialys hos patienter som står på CAPD | |

Kontinuerlig infusion

| | | |
|--|--|---|
| | Febril neutropeni | Laddningsdos på 60-100 mg/kg följt av en kontinuerlig |
| | Nosokomial pneumoni | |
| | Bronko-pulmonella infektioner vid cystisk fibros | |

| | | |
|--|---|---|
| | Bakteriell meningit | infusion med 100–200 mg/kg/dag, högst 6 g/dag |
| | Bakteriemi* | |
| | Skelett- och ledinfektioner | |
| | Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner | |
| | Komplicerade intraabdominella infektioner | |
| | Peritonit i samband med dialys hos patienter som står på CAPD | |
| Nyfödda och spädbarn ≤2 månader | Infektion | Vanlig dos |
| <i>Intermittent administrering</i> | | |
| | De flesta infektioner | 25–60 mg/kg/dag uppdelat på två doser ¹ |
| <p>¹ Hos nyfödda och spädbarn ≤2 månader kan halveringstiden för ceftazidim i serum vara tre till fyra gånger halveringstiden hos vuxna.</p> <p>* I samband med, eller som misstänks ha ett samband med, någon av infektionerna upptagna i förteckningen i avsnitt 4.1.</p> | | |

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Fortum administrerat som kontinuerlig infusion till nyfödda och spädbarn ≤2 månader har inte fastställts.

Äldre

Med hänsyn till åldersrelaterad minskad clearance av ceftazidim hos äldre patienter bör den dagliga dosen vanligtvis inte överskrida 3 g till personer över 80 års ålder.

Nedsatt leverfunktion

Tillgänglig data visar inte att dosjustering är nödvändigt till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns inga data från studier på patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se även avsnitt 5.2). Noggrann klinisk övervakning av säkerhet och effekt rekommenderas.

Nedsatt njurfunktion

Ceftazidim utsöndras oförändrat av njurarna. Till patienter med nedsatt njurfunktion bör doseringen därför minskas (se även avsnitt 4.4).

En initial laddningsdos på 1 g bör ges. Underhållsdoserna ska baseras på kreatininclearance:

Tabell 3: Rekommenderade underhållsdoser av Fortum vid nedsatt njurfunktion - intermittent infusion

Vuxna och barn ≥ 40 kg

| Kreatininclearance (ml/min) | Serumkreatinin cirka $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl) | Rekommenderad Fortum-dos per dostillfälle (g) | Doseringsfrekvens (timintervall) |
|-----------------------------|--|---|----------------------------------|
| 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 |

Till patienter med allvarliga infektioner ska dosen per doseringstillfälle ökas med 50 % eller doseringsfrekvensen ökas. Till barn ska kreatininclearance justeras efter kroppsytta eller lean body mass.

Barn <40 kg

| Kreatininclearance (ml/min)** | Serumkreatinin cirka* µmol/l (mg/dl) | Rekommenderad individuell dos mg/kg kroppsvikt | Doseringsfrekvens (timintervall) |
|----------------------------------|--|---|-------------------------------------|
| 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 |

* Serumkreatininvärdena är riktvärden som eventuellt inte anger exakt samma grad av minskning för alla patienter med nedsatt njurfunktion.

** Beräknad utifrån kroppsytta eller uppmätt.

Noggrann klinisk övervakning av säkerhet och effekt rekommenderas.

Tabell 4: Rekommenderade underhållsdoser av Fortum vid nedsatt njurfunktion - kontinuerlig infusion

Vuxna och barn ≥ 40 kg

| Kreatininclearance (ml/min) | Serumkreatinin cirka $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl) | Doseringsfrekvens (timintervall) |
|--------------------------------|---|---|
| 50-31 | 150-200 (1,7-2,3) | Laddningsdos på 2 g följt av 1 g till 3 g/24 timmar |
| 30-16 | 200-350 (2,3-4,0) | Laddningsdos på 2 g följt av 1 g/24 timmar |
| ≤ 15 | > 350 ($> 4,0$) | Ej utvärderat |

Försiktighet tillråds vid dosval. Noggrann klinisk övervakning av säkerhet och effekt rekommenderas.

Barn < 40 kg

Säkerhet och effekt för Fortum administrerat som kontinuerlig infusion till barn < 40 kg med nedsatt njurfunktion har inte fastställts. Noggrann klinisk övervakning av säkerhet och effekt rekommenderas.

Om kontinuerlig infusion ges till barn med nedsatt njurfunktion, ska kreatininclearance justeras med avseende på kroppsytta eller lean body mass.

Hemodialys

Halveringstiden i serum under hemodialys varierar mellan 3 och 5 timmar.

Den underhållsdos av ceftazidim som rekommenderas i tabell 5 och 6 ska upprepas efter varje hemodialystillfälle.

Peritonealdialys

Ceftazidim kan användas vid peritonealdialys och kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (CAPD).

Förutom intravenös användning kan ceftazidim tillsättas dialysvätskan (vanligtvis 125-250 mg till 2 liter dialyslösning).

För patienter med njursvikt som behandlas med kontinuerlig arteriovenös hemodialys eller högflödes hemofiltration på intensivvårdsavdelningar: 1 g dagligen antingen som en enkeldos eller i uppdelade doser. För lågflödes hemofiltration följs den dos som rekommenderas under nedsatt njurfunktion.

För patienter som behandlas med venovenös hemofiltration och venovenös hemodialys följs doseringsrekommendationerna i tabell 5 och 6 nedan.

Tabell 5: Dosriktlinjer för kontinuerlig venovenös hemofiltration

| Kvarvarande njurfunktion (kreatinin-clearance ml/min) | Underhållsdos (mg) för en ultrafiltrationshastighet (ml/min) på ¹ : | | | |
|---|--|---|------|------|
| | | 5 | 16,7 | 33,3 |

| | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|
| 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 Underhållsdos som administreras var 12:e timme.

Tabell 6: Dosriktlinjer för kontinuerlig venovenös hemodialys

| Kvarvarande njurfunktion (kreatinin-clearance i ml/min) | Underhållsdos (mg) för ett dialysat med en flödes hastighet på ¹ : | | | | | |
|---|---|-----|-------|-------------------------------------|-----|-------|
| | 1,0 liter/h | | | 2,0 liter/h | | |
| | Ultrafiltrationshastighet (liter/h) | | | Ultrafiltrationshastighet (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 | 1 000 |
| 15 | 500 | 750 | 750 | 750 | 750 | 1 000 |
| 20 | 750 | 750 | 1 000 | 750 | 750 | 1 000 |

¹ Underhållsdos som administreras var 12:e timme.

Administreringsätt

Dosen beror på infektionens svårighetsgrad, känslighet, ställe och typ samt på patientens ålder och njurfunktion.

Fortum 250 mg och 500 mg ska administreras genom intravenös injektion eller genom djup intramuskulär injektion.

Rekommenderade intramuskulära injektionsställen är den övre yttre kvadranten av *gluteus maximus* eller lårets laterala del. Fortum-lösningar kan ges direkt i venen.

Den rekommenderade standardmetoden för administrering är intravenös intermittent injektion. Intramuskulär administrering ska endast övervägas när det intravenösa sättet inte är möjligt eller mindre lämpligt för patienten.

Fortum 1 g ska administreras genom intravenös injektion eller infusion eller genom djup intramuskulär injektion.

Rekommenderade intramuskulära injektionsställen är den övre yttre kvadranten av *gluteus maximus* eller lårets laterala del.

Fortum-lösningar kan ges direkt i venen eller föras in i slangen på ett infusionsaggregat om patienten erhåller parenterala vätskor.

Den rekommenderade standardmetoden för administrering är intravenös intermittent injektion eller intravenös kontinuerlig infusion. Intramuskulär administrering ska endast övervägas när det intravenösa sättet inte är möjligt eller mindre lämpligt för patienten.

Fortum 2 g ska administreras genom intravenös injektion eller infusion. Fortum-lösningar kan ges direkt i venen eller föras in i slangen på ett infusionsaggregat om patienten erhåller parenterala vätskor. Den rekommenderade standardmetoden för administrering är intravenös intermittent injektion eller intravenös kontinuerlig infusion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot ceftazidim, mot någon annan cefalosporin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare erfarenhet av allvarlig överkänslighet (t ex anafylaktisk reaktion) mot någon annan typ av betalaktamantibiotikum (penicilliner, monobaktamer och karbapenemer).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Som med alla betalaktamantibiotika har allvarliga och ibland fatala överkänslighetsreaktioner rapporterats. Vid allvarliga överkänslighetsreaktioner, måste behandlingen med ceftazidim avbrytas omedelbart och lämpliga akuta åtgärder måste inledas.

Innan behandling påbörjas ska det fastställas om patienten tidigare har haft svåra överkänslighetsreaktioner mot ceftazidim, mot andra cefalosporiner eller mot någon annan typ av betalaktam. Försiktighet ska iakttas om ceftazidim ges till patienter som tidigare haft en icke allvarlig form av överkänslighet mot andra betalaktamer.

Mikrobiologiskt spektrum

Ceftazidim har ett begränsat antibakteriellt spektrum. Det är endast lämpligt som enda medel vid behandling av vissa typer av infektioner om den dokumenterade eller sannolikt orsakande patogenen förväntas vara känslig för ceftazidim. Detta gäller särskilt när man överväger behandling av bakteriemi eller vid behandling av bakteriell meningit, hud- och mjukdelsinfektioner och skelett- och ledinfektioner. Dessutom kan ceftazidim hydrolyseras av flertalet betalaktamaser med utökat spektrum

(ESBL). Information om förekomsten av ESBL producerande organismer måste därför tas med vid val av behandling med ceftazidim.

Pseudomembranös kolit

Antibiotikaassocierad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats för nästan alla antibiotika, även ceftazidim, och svårighetsgraden kan variera från lindrig till livshotande. Det är därför viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som drabbas av diarré under eller efter administrering av ceftazidim (se avsnitt 4.8). Utsättande av terapi med ceftazidim och administrering av specifik behandling för *Clostridium difficile* ska övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltik ska inte ges.

Njurfunktion

Samtidig behandling med höga doser av cefalosporiner och nefrotoxiska läkemedel som t ex aminoglykosider eller potenta diuretika (t ex furosemid) kan påverka njurfunktionen negativt.

Ceftazidim elimineras via njurarna, varför dosen ska minskas efter graden av njurfunktions-nedsättning. Patienter med nedsatt njurfunktion ska därför övervakas noggrant med avseende på både säkerhet och effekt. Neurologiska sequelae har ibland rapporterats när dosen inte minskats till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Överväxt av icke-känsliga organismer

Långvarig användning kan leda till överväxt av icke-känsliga organismer (t ex enterokocker, svamp), vilket kan kräva att behandlingen avbryts eller att andra lämpliga åtgärder vidtas. Upprepad utvärdering av patientens tillstånd är mycket viktigt.

Påverkan på test/assay

Ceftazidim påverkar inte enzymbaserade tester för glykosuri, men viss påverkan (falskt positiv) kan förekomma med kopparreduktionsmetoder (Benedicts, Fehlings, Clinitest).

Ceftazidim påverkar inte alkalisk-pikrat-assay för kreatinin.

Utvecklingen av ett positivt Coombs test, som förknippas med användning av ceftazidim hos omkring 5 % av patienterna, kan påverka korstest av blod.

Natriuminnehåll

Viktig information om ett av innehållsämnen i Fortum:

250 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Fortum 250 mg innehåller 13 mg (0,58 mmol) natrium per flaska.

500 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Fortum 500 mg innehåller 26 mg (1,15 mmol) natrium per flaska.

1 g pulver till injektionsvätska, lösning

Fortum 1 g innehåller 52 mg (2,3 mmol) natrium per flaska.

2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Fortum 2 g innehåller 104 mg (4,6 mmol) natrium per flaska.

Detta bör beaktas för patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts med probenecid och furosemid.

Användning av höga doser samtidigt med nefrotoxiska läkemedel kan påverka njurfunktionen negativt (se avsnitt 4.4).

Kloramfenikol verkar antagonistiskt *in vitro* med ceftazidim och andra cefalosporiner. Den kliniska relevansen för detta fynd är inte känd, men om ceftazidim föreslås administreras samtidigt med kloramfenikol bör risken för antagonism övervägas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av ceftazidim till gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Fortum ska förskrivas till gravida kvinnor endast om fördelen överväger risken.

Amning

Ceftazidim utsöndras i bröstmjolk i små mängder men vid terapeutiska doser av ceftazidim förväntas inga effekter på det ammade barnet. Ceftazidim kan användas under amning.

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Biverkningar kan dock förekomma (t ex yrsel) som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är eosinofili, trombocytos, flebit eller tromboflebit efter intravenös administrering, och diarré, övergående ökning av leverenzymmer, makulopapulös eller urtikariellt utslag, smärta och/eller inflammation efter intramuskulär injektion, samt positivt Coombs test.

Data från sponsrade och osponsrade kliniska prövningar har använts för att fastställa frekvensen av vanliga och mindre vanliga biverkningar. De frekvenser som tilldelats alla andra biverkningar har huvudsakligen fastställts med hjälp av uppgifter efter marknadsföring och hänför sig till en rapporteringsfrekvens snarare än en verklig frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Följande konvention har tillämpats vid indelning i frekvensklasser:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

| Organsystemklass | Vanliga | Mindre vanliga | Mycket sällsynta | Ingen känd frekvens |
|------------------|---------|--------------------|------------------|---------------------|
| | | Candidainfektioner | | |

| | | | | |
|---|---|---|--|---|
| <i>Infektioner och infestationer</i> | | (inklusive vaginit och muntorsk) | | |
| <i>Blodet och lymfsystemet</i> | Eosinofili Trombocytos | Neutropeni Leukopeni Trombocytopeni | | Agranulocytos Hemolytisk anemi Lymfocytos |
| <i>Immunsystemet</i> | | | | Anafylaxi (inklusive bronkospasm och/eller hypotoni) (se avsnitt 4.4) |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i> | | Huvudvärk Yrsel | | Neurologiska sequelae ¹ Parestesi |
| <i>Blodkärl</i> | Flebit eller tromboflebit vid intravenös administrering | | | |
| <i>Magtarmkanalen</i> | Diarré | Antibiotikaassocierad diarré och kolit ² (se avsnitt 4.4) Buksmärta Illamående | | Smakförändring |

| | | Kräkningar | | |
|--------------------------------|---|------------|--|--|
| <i>Lever och gallvägar</i> | Övergående förhöjda värden av ett eller flera leverenzymerna ³ | | | Gulsot |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i> | Makulopapulöst eller urtikariellt utslag | Klåda | | Toxisk epidermal nekrolys Stevens-Johnsons syndrom Erythema multiforme Angioödem Läkemedelsutlöst reaktion med eosinofili och systemiska symtom (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)) ⁴ |

| | | | | |
|--|---|--|--|--|
| <i>Njurar och urinvägar</i> | | Övergående förhöjda värden av blodurea, blodureakväve och/eller serumkreatinin | Interstitiell nefrit Akut njursvikt | |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> | Smärta och/eller inflammation efter intramuskulär injektion | Feber | | |
| <i>Undersökningar</i> | Positivt Coombs test ⁵ | | | |

¹ Det har förekommit rapporter om neurologiska sequelae, bland annat tremor, myokloni, krampanfall, encefalopati och koma hos patienter med nedsatt njurfunktion för vilka dosen av Fortum inte minskats korrekt.

² Diarré och kolit kan förknippas med *Clostridium difficile* och kan uppträda som pseudomembranös kolit.

³ ALT (SGPT), AST (SOGT), LHD, GGT, alkaliskt fosfatas.

⁴ I sällsynta fall har det förekommit rapporter där samband setts mellan ceftazidim och DRESS.

⁵ Ett positivt Coombs test utvecklas hos omkring 5 % av patienterna och kan påverka korstest av blod.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Överdoser kan leda till neurologiska sequelae, bland annat encefalopati, krampanfall och koma.

Symtom på överdoser kan förekomma om dosen inte minskas korrekt till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Ceftazidimnivåerna i serum kan minskas genom hemodialys eller peritonealdialys.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, Cefalosporiner, tredje generationen, ATC-kod: J01DD02.

Verkningsmekanism

Ceftazidim hämmar bakteriens cellväggssyntes genom att binda till penicillinbindande proteiner (PBP). Detta gör att cellväggens (peptidoglykan) biosyntes avbryts, vilket leder till bakteriell cellys och celldöd.

PK/PD-förhållande

För cefalosporiner har det viktigaste farmakokinetiska-farmakodynamiska indexet som korrelerar med *in vivo*-effekt visat sig vara andelen av doseringsintervallet som den obundna koncentrationen är högre än den minsta hämmande koncentrationen (MIC) av ceftazidim för enskilda stammar (dvs. %T>MIC).

Resistensmekanism

Bakteriell resistens mot ceftazidim kan bero på en eller flera av följande mekanismer:

- hydrolys genom betalaktamaser. Ceftazidim kan effektivt hydrolyseras av betalaktamaser med utökat spektrum (ESBL), bland annat SHV-familjen av ESBL, och AmpC-enzymmer som kan induceras eller stabilt återaktiveras hos vissa aeroba gramnegativa bakteriearter
- minskad affinitet för penicillinbindande proteiner för ceftazidim
- impermeabilitet hos det yttre membranet, vilket begränsar ceftazidims tillträde till penicillinbindande proteiner i gramnegativa organismer
- bakteriella effluxpumpar.

Brytpunkter

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) har fastställt nedanstående brytpunkter för minsta hämmande koncentration (MIC):

| Organism | Brytpunkt (mg/l) | | |
|---|------------------|-----|----|
| | S | I | R |
| Enterobacteriaceae | ≤1 | 2-4 | >4 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | ≤8 ¹ | - | >8 |
| Icke artrelaterade brytpunkter ² | ≤4 | 8 | >8 |

S=känslig, I=intermediär, R=resistent.

¹Brytpunkterna relaterar till högdos behandling (2 g x 3).

²Icke artrelaterade brytpunkter har fastställts huvudsakligen på basis av PK/PD-data och är oberoende av MIC-fördelning av specifika arter. De är endast avsedda att användas för arter som inte nämns i tabellen eller fotnoterna.

Mikrobiologisk känslighet

Prevalensen för förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för valda arter och lokal information om resistenssituationen är önskvärd, i synnerhet vid behandling av allvarliga infektioner. Vid behov bör expertråd inhämtas när den lokala prevalensen för resistens är sådan att användbarheten av ceftazidim för åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Vanligtvis känsliga arter

Grampositiva aerober:

Streptococcus pyogenes

Streptococcus agalactiae

Gramnegativa aerobes:

Citrobacter koseri

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria meningitidis

Pasteurella multocida

Proteus mirabilis

Proteus spp. (andra)

Providencia spp.

Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem

Gramnegativa aerobes:

Acinetobacter baumannii+

Burkholderia cepacia

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella spp. (andra)

Pseudomonas aeruginosa

Serratia spp.

Morganella morganii

Grampositiva aerobes:

Staphylococcus aureus£

Streptococcus pneumoniae££

Viridans streptococcus

Grampositiva anaerobes:

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus spp.

Gramnegativa anaerobes:

Fusobacterium spp.

Naturligt resistenta arter:

Grampositiva aerobes:

Enterococcus spp, bland annat *Enterococcus faecalis* och *Enterococcus faecium*

Listeria spp.

Grampositiva anaerobes:

Clostridium difficile

Gramnegativa anaerobes:

Bacteroides spp. (många stammar av *Bacteroides fragilis* är resistenta).

Andra:

Chlamydia spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

£ *S. aureus* som är meticillinkänslig anses ha naturligt låg känslighet för ceftazidim. Alla meticillinresistenta *S. aureus* är resistenta mot ceftazidim.

££ *S. pneumoniae* som uppvisar intermediär känslighet eller är resistenta mot penicillin kan förväntas uppvisa åtminstone nedsatt känslighet för ceftazidim.

+ Höga resistensfrekvenser har observerats i ett eller flera områden/länder/regioner inom EU.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intramuskulär administrering av 500 mg och 1 g ceftazidim uppnås toppnivåer i plasma på 18 respektive 37 mg/l snabbt. Fem minuter efter intravenös bolusinjektion av 500 mg, 1 g eller 2 g är toppnivåerna i plasma 46, 87 respektive 170 mg/l. Kinetiken för

ceftazidim är linjär inom enkeldosintervallet på 0,5 till 2 g efter intravenös eller intramuskulär dosering.

Distribution

Proteinbindningen av ceftazidim i serum är låg, omkring 10 %. Koncentrationer som överskrider MIC för vanliga patogener kan uppnås i vävnader som t ex skelett, hjärta, galla, sputum, kammavatten, synovial-, pleura- och peritonealvätska. Ceftazidim passerar placenta med lätthet och utsöndras i bröstmjolk. Penetrationen av den intakta blod-hjärnbarriären är svag, vilket resulterar i låga nivåer av ceftazidim i CSF vid frånvaro av inflammation. Koncentrationer på 4 till 20 mg/l eller mer uppnås dock i CSF om meningerna är inflammerade.

Biotransformering

Ceftazidim metaboliseras inte.

Elimination

Efter parenteral administrering minskar nivåerna i plasma med en halveringstid på cirka 2 timmar. Ceftazidim utsöndras oförändrat i urinen genom glomerulär filtration. Omkring 80 till 90 % av dosen återfinns i urinen inom 24 timmar. Mindre än 1 % utsöndras via gallan.

Särskilda patientpopulationer

Nedsatt njurfunktion

Eliminationen av ceftazidim är försämrad hos patienter med nedsatt njurfunktion och dosen bör reduceras (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Förekomst av lindrig till måttlig leverdysfunktion hade ingen effekt på farmakokinetiken för ceftazidim hos personer som erhöll 2 g intravenöst var 8:e timme i 5 dagar, förutsatt att njurfunktionen inte var nedsatt (se avsnitt 4.2).

Äldre

Den minskade clearance som iaktogs hos äldre patienter berodde främst på åldersrelaterad minskning av njurclearance av ceftazidim. Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden varierade från 3,5 till 4 timmar efter en singeldos eller 7 dagars upprepad dosering två gånger dagligen med 2 g IV-bolusinjektioner till äldre patienter, 80 år eller äldre.

Pediatrik population

Halveringstiden för ceftazidim är förlängd hos för tidigt födda och nyfödda barn med 4,5 till 7,5 timmar efter doser på 25 till 30 mg/kg. Vid 2 månaders ålder ligger dock halveringstiden inom intervallet för vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med ceftazidim

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumkarbonat (vattenfritt, sterilt).

6.2 Inkompatibiliteter

Fortum är mindre stabilt i injektionslösning innehållande natriumbikarbonat i jämförelse med andra intravenösa vätskor. Natriumbikarbonat rekommenderas därför inte som spädningsmedel. Fortum och aminoglykosider bör inte blandas i samma infusionsaggregat eller spruta. Utfällning har rapporterats då vancomycin tillsatts lösning med ceftazidim. Infusionsaggregat, kanyler och katetrar för intravenöst bruk bör därför spolas med koksaltlösning mellan administrering av ceftazidim och vancomycin.

6.3 Hållbarhet

3 år.

250 mg, 500 mg, 1 g pulver till injektionsvätska, lösning

2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Efter beredning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 6 dagar vid 4 °C och 9 timmar vid 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska den färdigberedda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstid och förvaring före användning på användaren. Denna ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte lösningen har beretts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 6 dagar vid 4 °C och 9 timmar vid 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska den färdigberedda och spädda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstid och förvaring före användning på användaren. Denna ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte lösningen har beretts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C .

Förvara flaskan i ytterkartongen.

Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

250 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Fortum 250 mg pulver till injektionsvätska tillhandahålls i 17 ml glasflaskor (klarglas Ph. Eur. typ III) med gummiproppar av brombutyl och aluminiumförslutning med "flip-off"-lock.

Förpackning om 5 flaskor.

500 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Fortum 500 mg pulver till injektionsvätska tillhandahålls i 17 ml glasflaskor (klarglas Ph. Eur. typ III) med gummiproppar av brombutyl och aluminiumförslutning med "flip-off"-lock.

Förpackning om 5 flaskor.

1 g pulver till injektionsvätska, lösning

Fortum 1 g pulver till injektionsvätska tillhandahålls i 26 ml glasflaskor (klarglas Ph. Eur. typ III) med gummiproppar av brombutyl och aluminiumförslutning med "flip-off"-lock.

Förpackning om 5 flaskor.

2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Fortum 2 g pulver till injektions-/infusionsvätska tillhandahålls i 77 ml glasflaskor (klarglas Ph. Eur. typ III) med gummiproppar av brombutyl och aluminiumförslutning med "flip-off"-lock.

Förpackning om 5 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Alla flaskstorlekar av Fortum levereras med undertryck. När produkten löses upp frisätts koldioxid och ett övertryck utvecklas. Små koldioxidbubblor i den beredda lösningen kan man bortse ifrån.

Beredningsanvisningar

I tabell 7 och 8 nedan anges den mängd spädningsmedel som ska tillsättas vid beredning av injektionsvätskan/infusionsvätskan för att uppnå önskad koncentration.

Tabell 7: Pulver till injektionsvätska, lösning

| Presentation | Mängd spädningsmedel som ska tillsättas (ml) | Ungefärlig koncentration (mg/ml) |
|--------------|--|----------------------------------|
| 250 mg | | |

| | | | |
|--------|------------------|-----|-----|
| | Intramuskulärt | 1,0 | 210 |
| | Intravenös bolus | 2,5 | 90 |
| 500 mg | | | |
| | Intramuskulärt | 1,5 | 260 |
| | Intravenös bolus | 5 | 90 |
| 1 g | | | |
| | Intramuskulärt | 3 | 260 |
| | Intravenös bolus | 10 | 90 |
| 2 g | | | |
| | Intravenös bolus | 10 | 170 |

Obs!

- Den resulterande volymen ceftazidim i lösning är högre på grund av spädningsfaktorn av läkemedlet, vilket resulterar i koncentrationerna i ovanstående tabell.

Tabell 8: Pulver till infusionsvätska, lösning.

| Presentation | Mängd spädningsmedel som ska tillsättas (ml) | Ungefärlig koncentration (mg/ml) |
|---------------------|--|----------------------------------|
| 1 g | | |
| Intravenös infusion | 50* | 20 |
| 2 g | | |
| Intravenös infusion | 50* | 40 |

* Tillsats ska ske i två steg

Obs!

- Den resulterande volymen ceftazidim i lösning är högre på grund av spädningsfaktorn av läkemedlet, vilket resulterar i koncentrationerna i ovanstående tabell.

Lösningarna varierar i färg från ljus gula till bärnstensfärgade beroende på koncentration, det spädningsmedel och de förvaringsförhållanden som använts. Inom de angivna rekommendationerna påverkas inte produktens effekt negativt av sådana färgvariationer.

Ceftazidim i koncentrationer mellan 1 mg/ml och 40 mg/ml är kompatibelt med följande injektionsvätskor:

- natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)
- M/6 natriumlaktatlösning
- natriumlaktatlösning (Hartmanns lösning)
- 50 mg/ml (5 %) glukoslösning
- 2,25 mg/ml (0,225 %) natriumklorid och 50 mg/ml (5 %) glukoslösning
- 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumklorid och 50 mg/ml (5 %) glukoslösning
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid och 50 mg/ml (5 %) glukoslösning
- 1,8 mg/ml (0,18 %) natriumklorid och 40 mg/ml (4 %) glukoslösning
- 100 mg/ml (10 %) glukoslösning
- 100 mg (10 %) Dextran 40 i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid
- 100 mg (10 %) Dextran 40 i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning
- 60 mg/ml (6 %) Dextran 70 i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid
- 60 mg/ml (6 %) Dextran 70 i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning

Ceftazidim i koncentrationer mellan 0,05 mg/ml och 0,25 mg/ml är kompatibelt med intraperitonealdialysvätska (laktat).

Ceftazidim i koncentrationer angivna i tabell 7 kan beredas för intramuskulär användning med 5 mg/ml (0,5 %) eller 10 mg/ml (1 %) lidokainhydroklorid injektion.

Innehållet i en 500 mg flaska med ceftazidim för injektion, beredd med 1,5 ml vatten för injektionsvätskor, kan tillsättas till metronidazol för injektion (500 mg i 100 ml) och båda behåller sin aktivitet.

250 mg, 500 mg, 1 g pulver till injektionsvätska, lösning, 2 g, pulver till injektionsvätska-/ infusionsvätska, lösning:

Beredning av lösningar för bolusinjektion

- 1.** För in sprutnålen genom flaskans propp och injicera rekommenderad volym spädningsmedel. Vakuumet kan underlätta insprutning av spädningsmedlet. Avlägsna sprutnålen.
- 2.** Lös upp genom att skaka: koldioxid frisätts och en klar lösning erhålls på ungefär 1 till 2 minuter.
- 3.** Vänd flaskan. Se till att sprutkolven är helt intryckt, för in nålen genom flaskans propp och dra upp hela lösningsvolymen i sprutan (trycket i flaskan kan underlätta uppdragandet). Kontrollera att nålen stannar kvar i lösningen och inte når ovanför ytan. Den uppdragna lösningen kan innehålla små bubblor koldioxid, vilket man kan bortse ifrån.

Dessa lösningar kan ges direkt i venen eller föras in i slangen på ett infusionsaggregat om patienten erhåller parenterala vätskor. Ceftazidim är kompatibelt med de ovan listade intravenösa vätskorna.

1 g pulver till injektionsvätska, lösning, 2 g pulver till injektionsvätska-/infusionsvätska, lösning

Beredning av lösningar för iv-infusion från ceftazidim för injektion i vanliga flaskor (minipåse eller byrett-typsset):

Bered genom att använda totalt 50 ml (för 1 g och 2 g flaskor) kompatibel spädningsvätska (listade ovan) som tillsätts i TVÅ steg enligt nedan.

1. För in sprutnålen genom flaskans propp och injicera 10 ml spädningsvätska i 1 g och 2 g flaskorna.
2. Avlägsna nålen och skaka flaskan tills en klar lösning erhålls.
3. För inte in någon ventilationsnål förrän produkten har lösts upp. För in en ventilationsnål genom flaskans propp så att trycket utjämnas.
4. Överför den beredda lösningen till den slutliga tillförselvehikeln (t ex minipåse eller byrett-typsset) till en total volym på minst 50 ml och administrera genom intravenös infusion under 15 till 30 min.

Obs! För att bevara produktens sterilitet är det viktigt att ventilationsnålen inte förs in genom flaskans propp förrän produkten har lösts upp.

Eventuell kvarvarande antibiotikalösning ska kasseras.

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline AB
Box 516
169 29 Solna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg pulver till injektionsvätska, lösning: 49655
500 mg pulver till injektionsvätska, lösning: 48220
1 g pulver till injektionsvätska, lösning: 48221
2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning: 20655

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 1984-12-19
Förnyat godkännande: 2007-01-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2016-12-01