

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ceftriaxon Kabi 2 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Ceftriaxon-Dinatrium 3,5 H₂O entsprechend 2 g Ceftriaxon.

Natriumgehalt: 164,6 mg (entsprechend 7,2 mmol)

Das Arzneimittel enthält keine sonstigen Bestandteile oder Konservierungsmittel.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Die Durchstechflaschen enthalten weißes bis gelbliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ceftriaxon Kabi ist indiziert zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborenen (ab der Geburt):

- Bakterielle Meningitis
- Ambulant erworbene Pneumonie
- Im Krankenhaus erworbene Pneumonie
- Akute Otitis Media
- Infektionen im Bauchraum
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
- Infektionen der Knochen und Gelenke
- Komplizierte Infektionen der Haut und des Weichgewebes
- Gonorrhoe
- Syphilis
- Bakterielle Endokarditis

Ceftriaxon Kabi kann angewendet werden:

- zur Behandlung akuter Exazerbationen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung bei Erwachsenen.
- zur Behandlung einer disseminierten Lyme-Borreliose (Früh- und Spätstadium [II + III] bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborenen ab einem Alter von 15 Tagen
- zur präoperativen Infektionsprophylaxe bei Operationen.
- zur Behandlung neutropenischer Patienten mit Fieber bei Verdacht auf eine bakteriell bedingte Infektion.
- zur Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die in Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt oder bei der dieser Verdacht besteht.

Ceftriaxon Kabi sollte zusammen mit anderen Antibiotika verabreicht werden, wann immer das mögliche Erregerspektrum nicht von seinem Anwendungsbereich abgedeckt wird (siehe Abschnitt 4.4).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Die in den nachfolgenden Tabellen empfohlenen Dosen sind allgemein empfohlene Dosen in den jeweiligen Indikationen. Bei besonders schweren Fällen sollten Dosierungen im oberen Bereich des empfohlenen Dosierungsbereiches berücksichtigt werden.

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre (≥ 50 kg KG)

Ceftriaxon-Dosis*	Häufigkeit der Behandlung**	Indikationen
1 – 2 g	Einmal täglich	Ambulant erworbene Pneumonie
		Akute Exazerbationen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung
		Infektionen im Bauchraum
		Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
2 g	Einmal täglich	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie
		Komplizierte Infektionen der Haut und des Weichgewebes
		Infektionen der Knochen und Gelenke
2 – 4 g	Einmal täglich	Behandlung neutropenischer Patienten mit Fieber bei Verdacht auf bakteriell bedingte Infektion
		Bakterielle Endokarditis
		Bakterielle Meningitis

*Bei dokumentierter Bakteriämie sollten Dosen im oberen Bereich des empfohlenen Dosierungsbereiches berücksichtigt werden.

**Bei Dosen von mehr als 2 g täglich kann die Anwendung zweimal täglich (12-stündig) in Erwägung gezogen werden.

Anwendungsgebiete für Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre (≥ 50 kg KG) mit besonderen Dosierungsempfehlungen:

- Akute Otitis media
Ceftriaxon Kabi 1 – 2 g kann als Einzeldosis intramuskulär verabreicht werden. Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass Ceftriaxon Kabi bei schwerkranken Patienten oder bei Versagen der vorherigen Behandlung wirksam sein kann, wenn es für 3 Tage in einer Dosis von 1 -2 g pro Tag intramuskulär verabreicht wird.
- Präoperative Infektionsprophylaxe bei Operationen
2 g als Einzeldosis vor der Operation.
- Gonorrhoe
500 mg als Einzeldosis intramuskulär.
- Syphilis
Die allgemein empfohlene Dosis liegt bei 500 mg bis 1 g einmal täglich, Erhöhung auf 2 g einmal täglich bei Neurosyphilis für 10 – 14 Tage. Die Dosierungsempfehlungen bei Syphilis,

einschließlich Neurosyphilis, basieren auf begrenzten Daten. Nationale oder lokale Leitlinien sollten berücksichtigt werden.

- Disseminierte Lyme-Borreliose (Früh- und Spätstadium [II + III])
2 g einmal täglich für 14 – 21 Tage. Die Empfehlungen zur Behandlungsdauer sind unterschiedlich und nationale oder lokale Leitlinien sollten berücksichtigt werden.

Kinder

Neugeborene, Säuglinge und Kinder im Alter von 15 Tagen bis 12 Jahren (< 50 kg KG)

Kinder mit einem Körpergewicht von 50 kg oder mehr erhalten die für Erwachsene übliche Dosis.

Ceftriaxon-Dosis*	Häufigkeit der Behandlung**	Indikationen
50 – 80 mg/kg	Einmal täglich	Infektionen im Bauchraum
		Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
		Ambulant erworbene Pneumonie
		Im Krankenhaus erworbene Pneumonie
50 – 100 mg/kg (max. 4 g)	Einmal täglich	Komplizierte Infektionen der Haut und des Weichgewebes
		Infektionen der Knochen und Gelenke
		Behandlung neutropenischer Patienten mit Fieber bei Verdacht auf bakteriell bedingte Infektion
80 – 100 mg/kg (max. 4 g)	Einmal täglich	Bakterielle Meningitis
100 mg/kg (max. 4 g)	Einmal täglich	Bakterielle Endokarditis

*Bei dokumentierter Bakteriämie sollten Dosierungen im oberen Bereich des empfohlenen Dosierungsbereiches berücksichtigt werden.

**Bei Dosen von mehr als 2 g täglich kann die Anwendung zweimal täglich (12-stündig) in Erwägung gezogen werden.

Anwendungsgebiete für Neugeborene, Säuglinge und Kinder im Alter von 15 Tagen bis 12 Jahren (< 50 kg KG) mit besonderen Dosierungsempfehlungen:

- Akute Otitis media
Als Anfangsbehandlung einer akuten Otitis media kann eine Einzeldosis von 50 mg/kg KG Ceftriaxon Kabi intramuskulär verabreicht werden. Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass Ceftriaxon Kabi bei schwerkranken Kindern oder bei Versagen der Erstbehandlung wirksam sein kann, wenn es für 3 Tage in einer Dosis von 50 mg/kg pro Tag intramuskulär verabreicht wird.
- Präoperative Infektionsprophylaxe bei Operationen
50 – 80 mg/kg KG als Einzeldosis vor der Operation.
- Syphilis
Die allgemein empfohlene Dosis liegt bei 75 – 100 mg/kg KG (max. 4) einmal täglich für 10 – 14 Tage. Die Dosierungsempfehlungen bei Syphilis, einschließlich Neurosyphilis, basieren auf sehr begrenzten Daten. Nationale oder lokale Leitlinien sollten beachtet werden.
- Disseminierte Lyme-Borreliose (Früh-(II) und Spätstadium [III])
50 – 80 mg/kg KG einmal täglich für 14 – 21 Tage. Die Empfehlungen zur Behandlungsdauer sind unterschiedlich und nationale oder lokale Leitlinien sollten beachtet werden.

Neugeborene 0 – 14 Tage

Ceftriaxon Kabi ist bei Frühgeborenen bis zu einem postmenstruellen Alter von 41 Wochen (Gestationsalter + chronologisches Alter) kontraindiziert.

Ceftriaxon-Dosis*	Häufigkeit der Behandlung	Indikationen
20 – 50 mg/kg	Einmal täglich	Infektionen im Bauchraum
		Komplizierte Infektionen der Haut und des Weichgewebes
		Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
		Ambulant erworbene Pneumonie
		Im Krankenhaus erworbene Pneumonie
		Infektionen der Knochen und Gelenke
		Behandlung neutropenischer Patienten mit Fieber bei Verdacht auf einen bakteriell bedingten infektiösen Ursprung
50 mg/kg	Einmal täglich	Bakterielle Meningitis
		Bakterielle Endokarditis

*Bei dokumentierter Bakteriämie sollten Dosierungen im oberen Bereich des empfohlenen Dosierungsbereiches berücksichtigt werden.

Eine Maximaldosis von 50 mg/kg KG täglich sollte nicht überschritten werden.

Anwendungsgebiete für Neugeborene im Alter von 0 – 14 Tagen mit besonderen Dosierungsempfehlungen:

- Akute Otitis media
Als Anfangsbehandlung einer akuten Otitis media kann eine Einzeldosis von 50 mg/kg Ceftriaxon Kabi intramuskulär verabreicht werden.
- Präoperative Infektionsprophylaxe bei Operationen
20 – 50 mg/kg KG als Einzeldosis vor Operationen.
- Syphilis
Die allgemein empfohlene Dosis liegt bei 50 mg/kg KG einmal täglich für 10 – 14 Tage. Die Dosierungsempfehlungen bei Syphilis, einschließlich Neurosyphilis, basieren auf sehr begrenzten Daten. Nationale oder lokale Leitlinien sollten beachtet werden.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Krankheitsverlauf. Wie bei Antibiotikabehandlungen im Allgemeinen sollte die Verabreichung von Ceftriaxon noch 48 – 72 Stunden fortgeführt werden, nachdem der Patient kein Fieber mehr hat oder die Eradikation der Bakterien nachgewiesen wurde.

Ältere Patienten

Die für Erwachsene empfohlenen Dosierungen bedürfen im Fall von geriatrischen Patienten keiner Anpassung, wenn die Nieren- und Leberfunktion zufriedenstellend ist.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Die vorliegenden Daten lassen keine Notwendigkeit für eine Dosisanpassung bei leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung erkennen, solange die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist. Es liegen keine Daten aus Studien mit Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung besteht keine Notwendigkeit, die Dosierung von Ceftriaxon herabzusetzen, solange die Leberfunktion nicht beeinträchtigt ist. Jedoch darf in Fällen von

präterminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) die Tagesdosis von 2 g Ceftriaxon nicht überschritten werden.

Bei Dialysepatienten ist im Anschluss an die Dialyse keine zusätzliche Verabreichung erforderlich. Ceftriaxon wird nicht durch Peritoneal- oder Hämodialyse entfernt. Eine engmaschige klinische Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit wird angeraten.

Patienten mit schwerer Nieren- und Leberfunktionsstörung

Bei gleichzeitiger schwerer Nieren- und Leberfunktionsstörung wird eine genaue klinische Kontrolle der Sicherheit und Wirksamkeit empfohlen.

Art der Anwendung

Die Anwendung von Ceftriaxon Kabi erfolgt entweder als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten (bevorzugte Art der Anwendung) oder als langsame intravenöse Injektion über 5 Minuten oder als tief-intramuskuläre Injektion.

Intermittierende intravenöse Injektionen sollten vorzugsweise in größere Venen über 5 Minuten verabreicht werden. Bei Säuglingen und Kindern bis zu 12 Jahren sollten intravenöse Dosen von 50 mg/kg KG und mehr als Infusion verabreicht werden.

Bei Neugeborenen sollten intravenöse Dosen über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden, um das potentielle Risiko einer Bilirubin-Enzephalopathie zu verringern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Intramuskuläre Injektionen sollten in einen relativ großen Muskel erfolgen und nicht mehr als 1 g sollten an einer Stelle injiziert werden. Eine intramuskuläre Anwendung sollte in Betracht gezogen werden, wenn die intravenöse Anwendung nicht möglich oder für den Patienten weniger geeignet ist. Dosen über 2 g sollten intravenös angewendet werden.

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

Ceftriaxon ist kontraindiziert bei Neugeborenen (≤ 28 Tage), die eine Behandlung mit intravenösen calciumhaltigen Lösungen, einschließlich calciumhaltiger Dauerinfusionen z.B. im Rahmen einer parenteralen Ernährung benötigen (oder bei denen zu erwarten ist, dass sie eine solche Behandlung benötigen werden), weil das Risiko einer Ausfällung von Calcium-Ceftriaxon besteht (siehe Abschnitt 4.3).

Lösungsmittel, die Calcium enthalten, wie Ringer- oder Hartmann-Lösung dürfen nicht für die Rekonstitution von Ceftriaxon oder für die weitere Verdünnung einer rekonstituierten Ceftriaxon-Lösung für die intravenöse Anwendung verwendet werden, weil sich Ausfällungen bilden können. Calcium-Ceftriaxon-Ausfällungen können sich auch bilden, wenn Ceftriaxon mit calciumhaltigen Lösungen in derselben Infusionsleitung vermischt wird. Ceftriaxon darf daher nicht mit calciumhaltigen Infusionslösungen gemischt oder gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 6.2).

Als präoperative Infektionsprophylaxe bei Operationen sollte Ceftriaxon 30 – 90 Minuten vor der Operation verabreicht werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Patienten mit bekannter schwerer Überempfindlichkeit (z.B. anaphylaktische Reaktion) gegen irgendein Betalaktam-Antibiotikum (Penicilline, Monobaktame und Carbapeneme).

Ceftriaxon ist kontraindiziert bei:

Frühgeborenen bis zu einem postmenstruellen Alter von 41 Wochen (Gestationsalter + chronologisches Alter)*

Termingerecht entbundenen Neugeborenen (bis zu einem Alter von 28 Tagen):

- mit Hyperbilirubinämie, Gelbsucht oder Hypoalbuminämie oder Azidose, weil in diesen Situationen die Bilirubinbindung wahrscheinlich gestört ist*,
- wenn Sie eine intravenöse Calcium-Behandlung oder calciumhaltige intravenöse Lösungen benötigen (oder voraussichtlich benötigen werden), wegen der Gefahr der Ausfällung eines Ceftriaxon-Calcium Salzes (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 6.2).

**In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Ceftriaxon Bilirubin aus seiner Serum-Albumin-Bindung verdrängen kann, was ein mögliches Risiko für eine Bilirubin-Enzephalopathie bei diesen Patienten darstellt.

Vor der intramuskulären Injektion von Ceftriaxon, bei der Lidocain als Lösungsmittel verwendet wird, müssen die Gegenanzeigen für Lidocain ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4). Siehe hierzu die Informationen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Lidocain, vor allem die Gegenanzeigen.

Lidocainhaltige Ceftriaxon-Lösungen dürfen auf keinen Fall intravenös angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei allen Betalaktam-Antibiotika wurden schwerwiegende und mitunter tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom führen, einer schweren allergischen Reaktion, die einen Myokardinfarkt zur Folge haben kann (siehe Abschnitt 4.8). Bei Auftreten von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Ceftriaxon sofort abgebrochen werden und geeignete Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden. Vor Beginn einer Behandlung ist der Patient sorgfältig nach schweren Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Ceftriaxon, andere Cephalosporine oder andere Betalaktam-Antibiotika in der Krankheitsgeschichte zu befragen. Bei Patienten mit nicht schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere Betalaktam-Antibiotika in ihrer Vorgeschichte soll Ceftriaxon mit Vorsicht angewendet werden.

Im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Ceftriaxon ist über schwere kutane Nebenwirkungen (Stevens-Johnson-Syndrom oder Lyell-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse und Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)), welche lebensbedrohlich oder tödlich sein können, berichtet worden; die Häufigkeit dieser Ereignisse ist jedoch nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.8).

Jarisch-Herxheimer-Reaktion (JHR)

Bei einigen Patienten mit Spirochäteninfektionen kann kurz nach Beginn der Behandlung mit Ceftriaxon eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion (JHR) auftreten. Die JHR hat normalerweise einen selbstlimitierenden Verlauf oder kann symptomatisch behandelt werden. Bei Auftreten einer derartigen Reaktion soll die Antibiotika-Behandlung nicht abgebrochen werden.

Enzephalopathie

Unter Anwendung von Ceftriaxon wurden Enzephalopathien berichtet (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere bei älteren Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2) oder Störungen des zentralen Nervensystems. Bei Verdacht auf eine durch Ceftriaxon bedingte Enzephalopathie (z. B. vermindertes Bewusstsein, veränderte psychische Verfassung, Myoklonus, Krämpfe) sollte ein Absetzen von Ceftriaxon in Erwägung gezogen werden.

Wechselwirkung mit calciumhaltigen Produkten

Es wurden Fälle von tödlich verlaufenden Reaktionen mit Calcium-Ceftriaxon-Ausfällungen in den Lungen und Nieren von Frühgeborenen und Neugeborenen, die jünger als 1 Monat waren, beschrieben. In mindestens einem dieser Fälle wurden Ceftriaxon und Calcium zu verschiedenen Zeiten und über unterschiedliche Infusionsleitungen verabreicht. In den zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Daten gibt es keine Meldungen über bestätigte Ausfällungen in den Gefäßen von Patienten außer Neugeborenen, die mit Ceftriaxon- und Calcium-haltigen Lösungen oder anderen Calcium-haltigen Produkten behandelt wurden. In-vitro-Studien belegten, dass bei Neugeborenen das Risiko für eine Ausfällung von Ceftriaxon-Calcium in Vergleich zu anderen Altersgruppen erhöht ist. Bei Patienten aller Altersgruppen darf Ceftriaxon auf keinen Fall mit calciumhaltigen Lösungen für die intravenöse Anwendung gemischt oder gleichzeitig verabreicht werden, auch nicht über verschiedener Infusionslinien über Infusionszugänge an verschiedenen Stellen des Körpers. Bei Patienten älter als 28 Tage können Ceftriaxon und Calcium-haltige Lösungen jedoch nacheinander verabreicht werden, wenn Infusionszugänge an verschiedenen Stellen des Körpers eingesetzt werden oder wenn die Infusionsleitungen zwischen den Infusionen ausgetauscht oder gründlich mit physiologischer Kochsalzlösung gespült werden, um Ausfällungen zu vermeiden. Bei Patienten, die Calcium-haltige Dauerinfusionen zur parenteralen Ernährung erhalten, sollte erwogen werden, eine alternative antibiotische Behandlung ohne vergleichbares Risiko der Präzipitation einzusetzen. Wenn die Anwendung von Ceftriaxon bei Patienten mit parenteraler Ernährung erforderlich ist, können die Lösungen zur parenteralen Ernährung (TPN-Lösungen) gleichzeitig mit Ceftriaxon verabreicht werden, jedoch nur über verschiedene intravenöse Zugänge an verschiedenen Stellen des Körpers. Alternativ kann die Infusion der TPN-Lösung für die Dauer der Ceftriaxon-Infusion unterbrochen werden und die Infusionsleitungen zwischen den Lösungen gespült werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.8, 5.2 und 6.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ceftriaxon Kabi bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern wurde für die in „Dosierung und Art der Anwendung“ (siehe Abschnitt 4.2) beschriebenen Dosierungen festgestellt. In Studien konnte gezeigt werden, dass Ceftriaxon wie einige andere Cephalosporine, Bilirubin von Serumalbumin verdrängen kann.

Ceftriaxon Kabi ist kontraindiziert bei Frühgeborenen und Neugeborenen, bei denen ein Risiko für eine Bilirubin-Enzephalopathie besteht (siehe Abschnitt 4.3).

Immunvermittelte hämolytische Anämie

Eine immunvermittelte hämolytische Anämie wurde bei Patienten beobachtet, die Antibiotika der Cephalosporin-Klasse, einschließlich Ceftriaxon Kabi, erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.8). Schwere Fälle einer hämolytischen Anämie, einschließlich Todesfälle, wurden während der Behandlung mit Ceftriaxon Kabi sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern berichtet.

Wenn ein Patient unter Ceftriaxon eine Anämie entwickelt, sollte die Diagnose einer mit Cephalosporinen assoziierten Anämie in Betracht gezogen und Ceftriaxon bis zur Abklärung der Ursache abgesetzt werden.

Langzeitbehandlung

Bei längerer Behandlungsdauer sollte in regelmäßigen Abständen ein großes Blutbild durchgeführt werden.

Colitis/vermehrtes Wachstum von nicht-empfindlichen Mikroorganismen

Bei fast allen Antibiotika, einschließlich Ceftriaxon, wurde über Fälle von Antibiotika-assoziierten Colitis und pseudomembranöser Colitis berichtet, deren Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen kann. Diese Diagnose muss daher unbedingt bei allen Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen eine Diarrhö während oder im Anschluss an die Anwendung von Ceftriaxon auftritt (siehe Abschnitt 4.8). Ein Abbruch der Behandlung mit Ceftriaxon und die Einleitung einer spezifisch gegen *Clostridium difficile* gerichteten Therapie müssen in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht verabreicht werden.

Superinfektionen mit nicht-empfindlichen Mikroorganismen können, wie bei anderen Antibiotika, auftreten.

Schwere Nieren- und Leberinsuffizienz

Bei schwerer Nieren- und Leberinsuffizienz wird eine engmaschige Überwachung von Sicherheit und Wirksamkeit angeraten (siehe Abschnitt 4.2).

Beeinflussung serologischer Testmethoden

Unter Behandlung mit Ceftriaxon Kabi kann der Coombs-Test falsch-positiv ausfallen. Tests auf Galaktosämie können unter Ceftriaxon Kabi ebenfalls falsch-positiv ausfallen (siehe Abschnitt 4.8). Ebenso können nicht-enzymatische Methoden zur Harnglucosebestimmung ein falsch-positives Resultat ergeben. Deshalb ist die Harnglucose unter der Therapie mit Ceftriaxon Kabi enzymatisch zu bestimmen (siehe Abschnitt 4.8).

Unter Ceftriaxon können fälschlicherweise die mit Hilfe von bestimmten Blutzuckerspiegel-Messgeräten gemessenen Blutzuckerwerte erniedrigt sein. Bitte beachten Sie die Bedienungsanleitung des jeweiligen Gerätes. Falls erforderlich sollten alternative Testmethoden verwendet werden.

Antibakterielles Spektrum

Das Spektrum der antibakteriellen Aktivität von Ceftriaxon ist begrenzt und ist gegebenenfalls nicht für die Verwendung als Monotherapie zur Behandlung einiger Infektionsarten geeignet, es sei denn, der Erreger wurde bereits bestätigt (siehe Abschnitt 4.2). Bei polymikrobiellen Infektionen, bei denen zu den vermuteten Erregern Organismen gehören, die gegenüber Ceftriaxon resistent sind, sollte die Verabreichung eines zusätzlichen Antibiotikums berücksichtigt werden.

Die Anwendung von Lidocain

Wird Lidocainlösung als Lösungsmittel verwendet, dürfen die Ceftriaxonlösungen nur intramuskulär injiziert werden. Vor der Anwendung sind die Gegenanzeigen von Lidocain, Warnhinweise und andere relevante Informationen, wie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Lidocain aufgeführt, zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.3). Die lidocainhaltige Lösung darf auf keinen Fall intravenös verabreicht werden.

Cholelithiasis

Werden im Ultraschall Schatten beobachtet, ist an die Möglichkeit von Ceftriaxon-Calcium-Ausfällungen zu denken. Schatten, die irrtümlicherweise als Gallensteine gedeutet wurden, wurden bei Ultraschalluntersuchungen der Gallenblase festgestellt. Sie wurden mit größerer Häufigkeit bei Ceftriaxon-Dosen ab 1 g pro Tag beobachtet. Bei Kindern und Jugendlichen ist besonders Vorsicht geboten. Nach Beendigung der Behandlung mit Ceftriaxon verschwinden diese Ausfällungen. Diese Ceftriaxon-Calcium-Ausfällungen waren in seltenen Fällen von Symptomen begleitet. In Fällen, bei denen Symptome auftreten, wird eine konservative, nicht-chirurgische Behandlung empfohlen, und der Arzt sollte auf der Basis einer speziellen Risikoabschätzung, das Absetzen von Ceftriaxon in Erwägung ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Cholestase

Fälle von möglicherweise cholestatisch bedingter Pankreatitis sind bei Patienten berichtet worden, die mit Ceftriaxon behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Patienten hatten Risikofaktoren für eine Cholestase und für Gallen-Sludge, z.B. eine umfangreiche Vorbehandlung, eine schwere Erkrankung oder eine vollständige parenterale Ernährung. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass von Ceftriaxon Kabi herrührende Ausfällungen in der Gallenblase als Auslöser oder Cofaktoren wirken.

Nephrolithiasis

Fälle von Nephrolithiasis, die nach Abbruch der Behandlung mit Ceftriaxon reversibel sind, wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei symptomatischen Fällen sollte ein Ultraschall gemacht werden. Die Anwendung bei Patienten mit Nephrolithiasis in der Vorgeschichte oder mit Hyperkalzurie sollte vom Arzt einer speziellen Risiko-Nutzen-Abschätzung unterzogen werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 164,64 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 8,2% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lösungsmittel, die Calcium enthalten, wie Ringer- oder Hartmann-Lösung, dürfen nicht für die Rekonstitution von Ceftriaxon oder für die weitere Verdünnung einer rekonstituierten Lösung für die intravenöse Anwendung verwendet werden, weil sich Präzipitate bilden können.

Calcium-Ceftriaxon-Ausfällungen können sich auch bilden, wenn Ceftriaxon mit calciumhaltigen Lösungen in derselben Infusionsleitung vermischt wird. Ceftriaxon darf nicht gleichzeitig mit calciumhaltigen intravenösen Infusionslösungen, einschließlich calciumhaltiger Dauerinfusionen, wie z.B. im Rahmen der parenteralen Ernährung, über ein Y-Verbindungsstück verabreicht werden. Jedoch können bei Patienten, mit Ausnahme von Neugeborenen, Ceftriaxon und calciumhaltige Lösungen nacheinander verabreicht werden, wenn die Infusionsleitungen zwischen den Infusionen gründlich mit einer verträglichen Lösung gespült werden. *In-vitro*-Studien mit Plasma von Erwachsenen und Plasma aus dem Nabelschnurblut von Neugeborenen zeigten ein erhöhtes Risiko der Ausfällung von Calcium-Ceftriaxon bei Neugeborenen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 und 6.2).

Die gleichzeitige Einnahme oraler Antikoagulanzen kann die Anti-Vitamin-K-Wirkung und das Blutungsrisiko erhöhen. Eine engmaschige Überwachung des INR-Wertes (International Normalised Ratio) und die entsprechende Dosierungsanpassung des Vitamin-K-Antagonisten werden sowohl während als auch nach der Behandlung mit Ceftriaxon empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Es besteht kein eindeutiger Nachweis dafür, dass die Nierentoxizität von Aminoglykosiden bei Verwendung mit Cephalosporinen erhöht wird. Die empfohlene Überwachung der Aminoglykosid-Konzentrationen (und der Nierenfunktion) in der klinischen Praxis sollte in diesen Fällen strikt eingehalten werden.

In einer *in-vitro*-Studie wurden unter der Kombination von Chloramphenicol und Ceftriaxon antagonistische Wirkungen beobachtet. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist nicht bekannt.

Es liegen keine Berichte über Wechselwirkungen zwischen Ceftriaxon und oralen calciumhaltigen Produkten oder Wechselwirkungen zwischen intramuskulär verabreichtem Ceftriaxon und calciumhaltigen (intravenösen oder oralen) Produkten vor.

Unter Behandlung mit Ceftriaxon kann der Coombs-Test falsch-positiv ausfallen.

Tests auf Galaktosämie können unter Ceftriaxon, wie bei anderen Antibiotika, falsch-positiv ausfallen.

Ebenso können nicht-enzymatische Methoden zur Harnglucosebestimmung ein falsch-positives Resultat ergeben. Deshalb ist die Harnglucosebestimmung unter der Therapie mit Ceftriaxon enzymatisch durchzuführen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung hoher Dosen von Ceftriaxon und stark wirksamen Diuretika (wie Furosemid) wurde keine Störung der Nierenfunktion beobachtet.

Die gleichzeitige Verabreichung von Probenecid reduziert nicht die Elimination von Ceftriaxon.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ceftriaxon passiert die Plazentaschranke. Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Ceftriaxon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen hinsichtlich der embryonalen, fetalen, peri- oder postnatalen Entwicklung

(siehe Abschnitt 5.3). Ceftriaxon sollte Schwangeren, besonders im ersten Trimester, nur verordnet werden, wenn der therapeutische Nutzen die Risiken überwiegt.

Stillzeit

Ceftriaxon wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. In therapeutischen Dosen sind Wirkungen von Ceftriaxon beim gestillten Säugling nicht zu erwarten, obwohl ein Risiko für Diarrhö und Pilzinfektionen der Schleimhäute nicht ausgeschlossen werden kann. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist zu berücksichtigen. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob abgestillt oder die Ceftriaxon-Behandlung abgesetzt/unterbrochen wird, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung für die Mutter gegeneinander abgewogen werden müssen.

Fertilität

In Reproduktionsstudien wurden keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen für die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Unter der Behandlung mit Ceftriaxon können unerwünschte Wirkungen (z.B. Benommenheit) auftreten, die einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben können (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen für Ceftriaxon sind Eosinophilie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Diarrhö, Hautausschlag und eine Erhöhung der Leberenzyme.

Die Daten zur Nebenwirkungshäufigkeit von Ceftriaxon wurden in klinischen Studien erhoben.

Den Häufigkeitsangaben liegt folgende Klassifizierung zugrunde:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$)

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

System- organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt ^a
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pilzinfektion der Genitalien	Pseudo- membranöse Colitis ^b	Superinfektion ^b
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie Leukopenie Thrombozyto- penie	Granulozytopenie Anämie Koagulopathie		Hämolytische Anämie ^b Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktischer Schock Anaphylaktische Reaktion Anaphylaktoide Reaktion Überempfindlichkeit ^b Jarisch-Herxheimer- Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Benommenheit	Enzephalopathie	Konvulsionen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Vertigo
Herzerkrankungen				Kounis-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Bronchospasmus	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö ^b weicher Stuhl	Übelkeit Erbrechen		Pankreatitis ^b Stomatitis Glossitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Leberenzymwerte			Gallenblasenausfällung ^b Kernikterus Hepatitis ^c Cholestatische Hepatitis ^{b,c}
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Pruritus	Urtikaria	Stevens-Johnson Syndrom ^b Toxische epidermale Nekrolyse ^b Erythema multiforme Akute, generalisierte exanthematische Pustulose Arzneimittalexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Hämaturie Glukosurie	Oligurie Renale Ausfällungen (reversibel)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Phlebitis Schmerzen an der Injektionsstelle Fieber	Ödeme Schüttelfrost	
Untersuchungen		Kreatinin-Wert im Blut erhöht		Coombs-Test falsch-positiv ^b Galaktosämie- Test falsch-positiv ^b Nicht-enzymatische Methoden zur Glukosebestimmung falsch-positiv ^b

^a Basierend auf Meldungen nach Zulassung. Da diese Reaktionen von einer unbekannt großen Gruppe freiwilliger Patienten gemeldet wurden, ist es nicht möglich, die Häufigkeit zuverlässig zu schätzen, daher wird sie als unbekannt eingeordnet.

^b Siehe Abschnitt 4.4.

^c Üblicherweise reversibel nach Absetzen von Ceftriaxon

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Meldungen über Diarrhö nach Anwendung von Ceftriaxon stehen möglicherweise im Zusammenhang mit *Clostridium difficile*. Eine angemessene Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr sollte eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ceftriaxon-Calcium-Salz-Ausfällung

Selten, wurden schwere und in einigen Fällen tödliche Nebenwirkungen bei Frühgeborenen und termingerecht entbundenen Neugeborenen (Alter < 28 Tage) gemeldet, die intravenös mit Ceftriaxon und Calcium behandelt wurden. In der Autopsie von Lunge und Nieren wurden Ausfällungen von Ceftriaxon-Calcium-Salz festgestellt. Das hohe Ausfällungsrisiko bei Neugeborenen ist durch ihr geringes Blutvolumen und die längere Halbwertszeit von Ceftriaxon im Vergleich mit Erwachsenen bedingt (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, und 5.2).

Es wurden Fälle von Ceftriaxon-Ausfällungen in den Harnwegen berichtet, meistens bei Kindern, die mit hohen Dosen (z.B. ≥ 80 mg/kg/Tag oder Gesamtdosen von über 10 g) behandelt wurden und noch andere Risikofaktoren aufwiesen (z.B. Dehydratation oder Bettlägerigkeit). Diese Nebenwirkung kann asymptomatisch oder symptomatisch sein und zu einer Harnleiterobstruktion und postrenalem akutem Nierenversagen führen, ist jedoch normalerweise nach Absetzen von Ceftriaxon reversibel (siehe Abschnitt 4.4).

Ausfällungen von Ceftriaxon-Calcium-Salz in der Gallenblase wurden vor allem bei Patienten beobachtet, die mit Dosen über der empfohlenen Standarddosis behandelt wurden. Bei Kindern wurde in prospektiven Studien gezeigt, dass die Inzidenz der Ausfällungen bei intravenöser Verabreichung variabel ist - über 30 % in einigen Studien. Bei langsamer Infusion (20 - 30 Minuten) scheint die Inzidenz niedriger zu sein. Die Ausfällungen verlaufen meist asymptomatisch, aber in seltenen Fällen wurden sie von klinischen Symptomen begleitet, wie Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen. In diesen Fällen wird eine symptomatische Behandlung empfohlen. Nach Absetzen von Ceftriaxon sind die Ausfällungen in der Regel reversibel (siehe Abschnitt 4.4).

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

Bei Überdosierung können die Symptome Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe auftreten. Ceftriaxon-Konzentrationen können mittels Hämo- oder Peritonealdialyse nicht gesenkt werden. Es gibt kein spezifisches Antidot. Zur Behandlung einer Überdosierung werden symptomatische Maßnahmen empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotikum zur systemischen Anwendung. Cephalosporine der dritten Generation.

ATC-Code: J01DD04

Wirkmechanismus

Ceftriaxon hemmt die bakterielle Zellwandsynthese nach Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBPs). Hieraus resultiert eine Unterbrechung der Zellwand-(Peptidoglykan-)Biosynthese, die zur bakteriellen Zelllyse und damit zum Tod der Bakterienzelle führt.

Resistenz

Die bakterielle Resistenz gegen Ceftriaxon kann auf einem oder mehreren der folgenden Mechanismen beruhen:

- Hydrolyse durch Betalaktamasen, einschließlich Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (ESBL; extended-spectrum beta-lactamases), Carbapenemasen und AmpC Enzymen, die bei bestimmten aeroben Gram-negativen Bakterienspezies induziert oder stabil dereprimiert werden können;
- verminderte Affinität von Penicillin-bindenden Proteinen für Ceftriaxon;
- Impermeabilität der äußeren Membran in Gram-negativen Mikroorganismen;
- bakterielle Efflux-Pumpen.

Grenzwerte bei Empfindlichkeitstests

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

Erreger	Verdünnungstest (MHK, mg/l)	
	Empfindlich	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus spp.</i>	a.	a.
<i>Streptococcus spp.</i> (Gruppen A,B,C und G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,5^c$	> 2
Viridans-Gruppe <i>Streptococci</i>	$\leq 0,5$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,12^c$	$> 0,12$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,12$	$> 0,12$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$\leq 0,12^c$	$> 0,12$
Nicht spezies-bezogen	$\leq 1^d$	> 2

- Empfindlichkeit abgeleitet von der Cefoxitin Empfindlichkeit.
- Empfindlichkeit abgeleitet von der Penicillin-Empfindlichkeit.
- Isolate mit einer Ceftriaxon-MHK über dem Grenzwert für Empfindlichkeit sind selten und sollten, wenn sie gefunden werden, erneut geprüft und, falls bestätigt, an ein Referenzlabor geschickt werden.
- Grenzwerte gelten für eine tägliche intravenöse Dosis von 1 g x 1 und eine hohe Dosis von mindestens 2 g x 1.

Klinische Wirksamkeit gegen spezielle Erreger

Die Prävalenz erworbener Resistenzen einzelner Spezies kann geographisch und im zeitlichen Verlauf variieren. Daher sind, insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen, lokale Informationen über die Resistenzlage wünschenswert. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit

von Ceftriaxon zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich ist, ist der Rat eines Experten einzuholen.

Üblicherweise empfindliche Erreger

Gram-positive Aerobier

Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel) [£]
Staphylococci Koagulase-negativ (Methicillin-sensibel) [£]
Streptococcus pyogenes (Gruppe A)
Streptococcus agalactiae (Gruppe B)
Streptococcus pneumoniae
Viridans Gruppe *Streptococci*

Gram-negative Aerobier

Borrelia burgdorferi
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoea
Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis
Providencia spp.
Treponema pallidum

Erreger, bei denen erworbene Resistenz ein Problem sein könnte

Gram-positive Aerobier

Staphylococcus epidermidis⁺
Staphylococcus haemolyticus⁺
Staphylococcus hominis⁺

Gram-negative Aerobier

Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli[%]
Klebsiella pneumoniae[%]
Klebsiella oxytoca[%]
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Anaerobier

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Clostridium perfringens

Von Natur aus resistente Mikroorganismen

Gram-positive Aerobier

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Gram-negative Aerobier

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobier
Clostridium difficile

Andere
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Legionella spp.
Ureaplasma urealyticum

£ Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind gegen Ceftriaxon resistent.

+ Resistenzraten >50 % in mindestens einer Region.

% ESBL-produzierende Stämme sind immer resistent.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intravenöser Bolus-Verabreichung von 500 mg und 1 g Ceftriaxon werden jeweils durchschnittliche Ceftriaxon-Plasmaspitzenkonzentrationen von 120 und 200 mg/l erreicht.

Nach intravenöser Infusion von Ceftriaxon 500 mg, 1 g und 2 g liegen die Ceftriaxon-Konzentrationen im Plasma bei etwa 80, 150 und 250 mg/l.

Nach intramuskulärer Injektion sind die durchschnittlichen Ceftriaxon-Plasmaspitzenkonzentrationen im Mittel etwa halb so groß wie nach intravenöser Verabreichung einer äquivalenten Dosis. Die maximale Plasmakonzentration nach einer einmaligen intramuskulären Dosis von 1 g beträgt etwa 81 mg/l und wird 2 – 3 Stunden nach Verabreichung erreicht.

Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve nach intramuskulärer Verabreichung ist äquivalent zu der Fläche, die nach intravenöser Gabe einer äquivalenten Dosis gemessen wird.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Ceftriaxon liegt zwischen 7 und 12 Litern. Konzentrationen, die weit über den minimalen Hemmkonzentrationen der wichtigsten Erreger lagen, konnten im Gewebe einschließlich Lunge, Herz, Gallentrakt/Leber, Mandeln, Mittelohr, Nasenschleimhaut, Knochen sowie in Liquor, Pleura-, Prostata- und Synovialflüssigkeiten gemessen werden. Nach wiederholter Gabe wird ein Anstieg der mittleren maximalen Plasmakonzentration ($C_{\max}$) um 8 - 15% beobachtet; der Steady State wird in den meisten Fällen, je nach Applikationsart, innerhalb von 48 – 72 Stunden erreicht.

Penetration in bestimmte Gewebe

Ceftriaxon geht in die Meningen über. Die Penetration ist am höchsten, wenn die Meningen entzündet sind. Im Liquor von Patienten mit bakterieller Meningitis wurden mittlere maximale Ceftriaxon-Konzentrationen von bis zu 25 % der Plasmaspiegel gemessen im Vergleich zu 2 % der Plasmaspiegel bei Patienten mit nicht-entzündeten Meningen. Die maximalen Ceftriaxon-Konzentrationen werden im Liquor etwa 4 – 6 Stunden nach intravenöser Injektion erreicht. Ceftriaxon durchdringt die Plazentaschranke und wird in niedrigen Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 4.6).

Proteinbindung

Ceftriaxon bindet sich reversibel an Albumin. Die Plasmaproteinbindung beträgt ungefähr 95 % bei Plasmakonzentrationen unter 100 mg/l. Die Bindung ist sättigbar und der gebundene Anteil nimmt mit steigender Konzentration ab (bis zu 85 % bei einer Plasmakonzentration von 300 mg/l).

Biotransformation

Ceftriaxon wird im Organismus selbst nicht verstoffwechselt; es wird aber von der Darmflora zu inaktiven Metaboliten umgewandelt.

Elimination

Die Plasmaclearance für das Gesamt-Ceftriaxon (gebunden und ungebunden) beträgt 10 - 22 ml/min. Die renale Clearance beträgt 5 – 12 ml/min. Ceftriaxon wird zu 50 - 60 % unverändert über die Nieren (Urin), vor allem mittels glomerulärer Filtration, und zu 40 - 50 % unverändert mit der Galle ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit für das Gesamt-Ceftriaxon beträgt bei Erwachsenen etwa 8 Stunden.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist die Pharmakokinetik von Ceftriaxon nur sehr gering verändert, wobei die Halbwertszeit leicht erhöht ist (um weniger als das Doppelte). Das gilt sogar für Patienten mit schwer beeinträchtigter Nierenfunktion.

Der relativ leichte Anstieg der Halbwertszeit bei Nierenfunktionsstörung wird durch eine kompensatorische Erhöhung der nicht-renalen Clearance erklärt, die sich aus einer Reduzierung der Proteinbindung und einer entsprechenden Erhöhung der nicht-renalen Clearance des Gesamt-Ceftriaxon ergibt.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist die Eliminationshalbwertszeit von Ceftriaxon aufgrund einer kompensatorischen Erhöhung der renalen Clearance nicht erhöht. Auch dies geht zurück auf eine Erhöhung des Plasmaeiweiß-freien Ceftriaxon-Anteils, der zur beobachteten paradoxen Erhöhung der Gesamt-Clearance der Substanz beiträgt, wobei der Anstieg des Verteilungsvolumens parallel zur Gesamt-Clearance verläuft.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten über 75 Jahren ist die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit in der Regel zwei bis drei Mal so lang wie bei jungen Erwachsenen.

Kinder

Bei Neugeborenen ist die Halbwertszeit von Ceftriaxon verlängert. Von der Geburt bis zu einem Lebensalter von 14 Tagen können die Konzentrationen von freiem Ceftriaxon durch Faktoren, wie z.B. eine verringerte glomeruläre Filtration und veränderte Proteinbindung, weiter erhöht sein. Im Kindesalter ist die Halbwertszeit kürzer als bei Neugeborenen oder Erwachsenen. Plasmaclearance und Verteilungsvolumen für das Gesamt-Ceftriaxon sind bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern höher als bei Erwachsenen.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Ceftriaxon ist nicht-linear und alle wichtigen pharmakokinetischen Parameter, außer der Eliminationshalbwertszeit, sind dosisabhängig, wenn sie auf die Gesamt-Arzneimittelkonzentrationen bezogen werden, wobei der Anstieg geringer als proportional zur Dosis ist. Die Nicht-Linearität ist eine Folge der Sättigung der Plasmaproteinbindung und wird daher für das Gesamt-Ceftriaxon im Plasma, nicht aber für freies (ungebundenes) Ceftriaxon beobachtet.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Wie für andere Betalaktame ist der pharmakokinetisch-pharmakodynamische Index, der die beste Korrelation mit der *in-vivo*-Wirksamkeit aufweist, der prozentuale Anteil des Dosierungsintervalls in dem die ungebundene Konzentration oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Ceftriaxon für eine bestimmte Zielspezies liegt (d.h. %T > MHK).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Studien bei Hunden und Affen konnte nachgewiesen werden, dass hohe Dosen des Ceftriaxon-Calcium-Salzes zur Bildung von Steinen und Ausfällungen in der Gallenblase führen, die sich als reversibel erwiesen. In tierexperimentellen Studien konnte kein Nachweis für eine toxische

Wirkung auf die Reproduktion oder Gentoxizität erbracht werden. Studien zur Kanzerogenität von Ceftriaxon wurden nicht durchgeführt

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Literaturangaben zufolge ist Ceftriaxon nicht kompatibel mit Amsacrin, Vancomycin, Fluconazol, Aminoglykosiden und Labetalol.

Lösungen, die Ceftriaxon enthalten, sollten nicht mit Lösungen, die andere Wirkstoffe enthalten, gemischt oder diesen hinzugefügt werden, außer den in Abschnitt 6.6 genannten. Insbesondere dürfen Lösungen, die Calcium enthalten (wie z.B. Ringer-Lösung oder Hartmann-Lösung) nicht zur Herstellung der Ceftriaxon-Lösung oder zur weiteren Verdünnung einer Ceftriaxon-Lösung zur intravenösen Verabreichung verwendet werden, weil es zu Ausfällungen kommen kann. Ceftriaxon und calciumhaltige Lösungen, einschließlich Lösungen zur totalen parenteralen Ernährung (TPN-Lösungen), dürfen nicht gemischt oder gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Zubereitete Lösung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde über 12 Stunden bei 25 °C und über 2 Tage bei 2 bis 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Bei nicht sofortiger Anwendung liegt die Verantwortung für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung beim Anwender. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Bezüglich der Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen (50 ml) aus Glas (hydrolytische Klasse 2 oder 3 gemäß Ph.Eur.), Butylgummistopfen mit Aluminiumkappe.

Packungsgrößen: 5, 7 oder 10 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die gebrauchsfertige Lösung sollte bis zu 60 Sekunden lang geschüttelt werden, um die vollständige Auflösung von Ceftriaxon zu gewährleisten.

Die Kompatibilität wurde für folgende Lösungen nachgewiesen:

- 0,9% Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml)
- 5% Glucose-Lösung (50 mg/ml)

Intravenöse Infusion:

Verdünnungsmittel	Ceftriaxon-Pulver	Volumen des Verdünnungsmittels	Ungefähre Konzentration von Ceftriaxon in der finalen Lösung
0,9% Natriumchlorid-Lösung	2 g	40 ml	50 mg/ml
5% Glucose-Lösung	2 g	40 ml	50 mg/ml

Die Infusion sollte über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten verabreicht werden.

(Siehe Abschnitt 4.2 für weitere Informationen).

Gebrauchsfertige Lösungen sollten visuell überprüft werden. Nur klare Lösungen ohne sichtbare Partikel sollten verwendet werden. Das gebrauchsfertige Produkt ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verbrauchte Lösung muss entsorgt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-27379

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Jänner 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Juli 2012

10. STAND DER INFORMATION

April 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.