ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ceftriaxon Eberth 0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche mit 0,596 g Pulver enthält 0,596 g Ceftriaxon-Dinatrium 3,5 H₂O (entsprechend 0,5 g Ceftriaxon).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Fast weißes oder gelbliches, kristallines trockenes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Parenterale Therapie der folgenden durch Ceftriaxon-empfindliche Erreger verursachten Infektionen (siehe Abschnitt 5.1):

- Infektionen des Hals-, Nasen- und Ohrenbereiches
- Infektionen der unteren Atemwege
- Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege
- Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes, einschließlich Wundinfektionen
- Infektionen des Genitaltraktes, einschließlich Gonorrhoe
- Infektionen des Bauchraumes (Peritonitis)
- Infektionen der Knochen und Gelenke
- Sepsis
- Meningitis
- Borreliose (Stadien II und III).
- Perioperative Prophylaxe bei erhöhter Infektionsgefährdung des Patienten.
- Interventionstherapie bei neutropenischen Patienten.

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Ceftriaxon Eberth 0,5 g zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung und Art der Anwendung richten sich nach der Schwere der Infektion, der Empfindlichkeit des Erregers und dem Krankheitszustand und Alter des Patienten.

Normale Dosierung

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg:

Die übliche Dosis beträgt 1 bis 2 g Ceftriaxon einmal täglich (alle 24 Stunden). Bei schweren Infektionen oder solchen, die durch mäßig empfindliche Keime verursacht wurden, kann die Dosis auf bis zu 4 g einmal täglich erhöht werden.

Neugeborene (0 – 14 Tage alt):

20 – 50 mg pro kg Körpergewicht einmal täglich intravenös (alle 24 Stunden). Bei schweren Infektionen darf die Tagesdosis von 50 mg pro kg Körpergewicht nicht überschritten werden.

Kinder im Alter von 15 Tagen - 12 Jahren mit einem Körpergewicht < 50 kg:

20-80 mg pro kg Körpergewicht einmal täglich intravenös (alle 24 Stunden). Bei schweren Infektionen darf die Tagesdosis von 80 mg pro kg Körpergewicht nicht überschritten werden, ausgenommen bei Meningitis (siehe Abschnitt 4.2 Besondere Dosierungsempfehlungen).

Kinder mit einem Körpergewicht ab 50 kg:

Kinder mit einem Körpergewicht von 50 kg und mehr erhalten einmal täglich (alle 24 Stunden) die für Erwachsene übliche Dosierung (siehe oben).

Ältere Menschen:

Für ältere Patienten sind die Dosierungsempfehlungen dieselben wie für Erwachsene – ohne Einschränkungen

Standard-Dosierungstabelle für die intravenöse Verabreichung

Altersgruppe	Normale Dosierung	Anwendungshäufigkeit
Neugeborene 0 – 14 Tage	20 – 50 mg/kg maximal: 50 mg/kg*	einmal täglich, alle 24 Stunden
Neugeborene ab 15 Tagen, Säuglinge, Kleinkinder, Kinder bis 12 Jahre < 50 kg	20 – 80 mg/kg maximal: 80 mg/kg**	einmal täglich, alle 24 Stunden
Kinder ≥ 50 kg, Jugendliche, Erwachsene, Ältere Menschen	1 – 2 g maximal: 4 g	einmal täglich, alle 24 Stunden

* Eine Dosis 50 mg/kg/24 Std. wird auch bei schweren Infektionen wie Meningitis als ausreichend angesehen.

** Siehe spezielle Dosierung bei Meningitis

Besondere Dosierungsempfehlungen

Gonorrhoe

Zur Behandlung der unkomplizierten Gonorrhoe bei Jugendlichen und Erwachsenen wird als einmalige Gabe 250 mg Ceftriaxon intramuskulär verabreicht.

Zur Behandlung der komplizierten Gonorrhoe sind die offiziellen Richtlinien für die Anwendung von Ceftriaxon bei dieser Infektion zu beachten.

Vor Beginn der Behandlung mit Ceftriaxon sollte das Vorliegen von weiteren Infektionen im Genitalbereich (Geschlechtskrankheiten) ausgeschlossen werden.

Neugeborene bis zu 2 Wochen erhalten zur Prophylaxe und Behandlung von Gonokokken-Infektionen eine intravenöse Einzeldosis von 25 bis 50 mg pro kg Körpergewicht. Die Tagesdosis von 125 mg darf jedoch nicht überschritten werden.

Borreliose (Stadien II und III)

Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre) erhalten alle 24 Stunden 2 g Ceftriaxon über eine Therapiedauer von mindestens 14 Tagen. Für schwere, therapierefraktäre Fälle liegen auch Berichte über eine Dosierung von bis zu 4 g täglich vor.

Bei Kindern bis zu einem Alter von < 12 Jahren beträgt die tägliche Dosis 50 bis 100 mg/kg Körpergewicht bis zu einer Tageshöchstdosis von 2 g über eine Therapiedauer von mindestens 14 bis maximal 28 Tagen.

Meningitis

Die Behandlung beginnt mit einer erhöhten Dosis von 100 mg pro kg Körpergewicht alle 24 Stunden, jedoch nicht mehr als 4 g pro Tag. Nach Bestimmung der Empfindlichkeit des Erregers kann die Dosis entsprechend reduziert werden.

Bei Neugeborenen bis zu einem Alter von 14 Tagen darf die Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden nicht überschritten werden.

Perioperative Infektionsprophylaxe

Zur peri-operativen Infektionsprophylaxe sollte die Standard-Tagesdosis 30 bis 90 Minuten vor Operationsbeginn appliziert werden. In der Regel genügt eine einmalige Anwendung.

Eingeschränkte Nieren- und/oder Leberfunktion

Bei Einschränkung der Nierenfunktion ist es nicht notwendig die Dosis zu reduzieren, sofern die Leberfunktion intakt ist. Allerdings sollte bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≤ 10 ml/min eine Tagesdosis von 2 g nicht überschritten werden.

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist es nicht notwendig die Dosis zu reduzieren, sofern die Nierenfunktion intakt ist.

Bei gleichzeitig eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion sind die Serumkonzentrationen von Ceftriaxon zu überwachen, um ggf. eine Dosisanpassung vornehmen zu können (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Daten zur Dosierung von Ceftriaxon bei Kindern mit Niereninsuffizienz liegen nicht vor.

Hämo- oder Peritonealdialyse

Bei Hämodialysepatienten ist eine Tagesdosis von 1 g in der Regel ausreichend. Da Ceftriaxon nur in sehr geringem Maße dialysierbar ist, braucht die Dosis bei der Hämo- oder Peritonealdialyse nicht erhöht zu werden. Eine Zusatzdosis ist ebenfalls nicht erforderlich.

Wegen der erheblichen Variabilität der Halbwertszeit bei diesen Patienten ist jedoch eine Kontrolle der Serumkonzentration von Ceftriaxon ratsam.

Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD)

Bei Patienten unter kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse kann Ceftriaxon entweder intravenös appliziert oder auch der ersten Dialyseflüssigkeit des jeweiligen Behandlungstages direkt zugefügt werden.

Die Inkompatibilität von Ceftriaxon und Calcium-haltigen Lösungen ist auch hier zu beachten (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 6.2).

Art der Anwendung

Ceftriaxon Eberth 0,5 g ist geeignet für die intravenöse und intramuskuläre Injektion.

Intravenöse Injektion

Der Inhalt einer Durchstechflasche wird in 5 ml Wasser für Injektionszwecke durch Umschwenken gelöst (siehe Abschnitt 6.6).

Die Injektionsdauer beträgt 2 bis 4 Minuten.

Zu Risiken bei verkürzter Injektionsdauer siehe Abschnitt 4.4.

Intramuskuläre Injektion

Die intramuskuläre Therapie ist vorgesehen für die einmalige Injektion von 250 mg Ceftriaxon zur Behandlung der unkomplizierten Gonorrhoe bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Der Inhalt einer Durchstechflasche wird in 2 ml Lidocainhydrochlorid 10 mg/ml (1%) Lösung gelöst.

Die Produkteigenschaften des verwendeten Lidocain-haltigen Lösungsmittels sind zu beachten (siehe

Abschnitt 4.4).

1 ml der Lösung (250 mg) wird tief intraglütäal injiziert. Eine intravasale Injektion ist dabei unbedingt zu vermeiden, da Lidocain schwere Nebenwirkungen verursachen kann.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Krankheitsverlauf.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ceftriaxon und andere Cephalosporine.

Frühere Soforttyp- und/oder schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Penicillin oder ein anderes Beta-Laktam-Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.4).

Ceftriaxon ist kontraindiziert bei:

- unreifen Neugeborenen bis zu einem korrigierten Alter von 41 Wochen (Gestations- + Lebenswochen),
- reifen Neugeborenen (bis zum 28. Lebenstag):
 - mit Hyperbilirubinämie, Ikterus, Hypalbuminämie oder Azidose, da unter diesen Bedingungen die Bilirubinbindung beeinträchtigt sein kann;
 - wenn die intravenöse Verabreichung von Calcium oder die Gabe Calcium-haltiger Infusionen erforderlich ist (oder voraussichtlich notwendig werden wird), da das Risiko einer Ceftriaxon-Calcium-Präzipitatbildung besteht (siehe Abschnitt 4.4, 4.8 und 6.2).

* *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Ceftriaxon Bilirubin aus seiner Bindung an Serumalbumin verdrängen kann und sich bei diesen Patienten möglicherweise eine Bilirubin-Enzephalopathie entwickelt (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn ein Lidocain-haltiges Lösungsmittel verwendet wird, müssen Kontraindikationen von Lidocain vor intramuskulären Injektionen von Ceftriaxon ausgeschlossen werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendung bei Kindern

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ceftriaxon bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern ist für die Dosierungen, die unter Abschnitt 4.2 beschrieben sind, nachgewiesen worden. Studien haben gezeigt, dass Ceftriaxon, wie einige andere Cephalosporine, Bilirubin aus seiner Bindung an Serumalbumin verdrängen kann.

Ceftriaxon darf bei Neugeborenen (besonders Frühgeborenen), wegen des Risikos, eine Bilirubin-Enzephalopathie zu entwickeln, nicht angewendet werden.

Intravasale Ceftriaxon-Calcium-Ausfällungen

Bei Frühgeborenen und reifen Neugeborenen (bis 28 Tage) wurden Todesfälle mit Ceftriaxon-Calcium-Ausfällungen in der Lunge und in den Nieren nach Gabe von Ceftriaxon und Calcium-haltigen i.v.-Lösungen beschrieben. In mindestens einem Fall wurden Ceftriaxon und Calcium zu verschiedenen Zeiten und über unterschiedliche Infusionslinien infundiert.

Bei anderen Altersgruppen als bei Neugeborenen konnten bisher keine Fälle von intravasculären Ceftriaxon-Calcium-Ausfällungen nach gleichzeitiger Anwendung von Ceftriaxon und Calcium-haltigen i.v.-Lösungen und sonstigen Calcium-haltigen Arzneimitteln wissenschaftlich bestätigt werden.

In-vitro-Studien belegen, dass Neugeborene ein erhöhtes Risiko für Ceftriaxon-Calcium-Präzipitationen im Vergleich zu anderen Altersgruppen haben.

Grundsätzlich darf Ceftriaxon bei Patienten aller Altersgruppen nicht mit Calcium-haltigen i.v.-Lösungen gemischt oder gleichzeitig angewendet werden, auch nicht über unterschiedliche Infusionslinien oder Infusionen an verschiedenen Stellen des Körpers (siehe Abschnitte 4.3, 4.8 und 6.2).

Bei Patienten älter als 28 Tage können Ceftriaxon und Calcium-haltige Lösungen jedoch nacheinander über Infusionszugänge an verschiedenen Stellen des Körpers angewendet werden, oder wenn die Infusionsleitungen zwischen den Infusionen ausgetauscht oder gründlich mit physiologischer Kochsalzlösung gespült werden, um eine Präzipitation zu vermeiden.

Bei Patienten, die Calcium-haltige Dauerinfusionen zur parenteralen Ernährung erhalten, sollte erwogen werden, eine alternative antibiotische Behandlung ohne vergleichbares Risiko von Präzipitation einzusetzen. Wenn die Anwendung von Ceftriaxon bei Patienten mit parenteraler Ernährung erforderlich ist, können die Lösungen zur parenteralen Ernährung gleichzeitig verabreicht werden, jedoch nur über verschiedene intravenöse Zugänge an verschiedenen Stellen des Körpers. Alternativ könnte die Infusion der Lösungen zur parenteralen Ernährung für die Zeit der Ceftriaxon-Infusion unterbrochen werden, mit der Maßgabe, die Infusionsleitungen zwischenzeitlich zu spülen (siehe Abschnitte 4.3, 4.8, 5.2 und 6.2).

Ceftriaxon-Calcium-Ausfällungen in der Gallenblase und in den Gallengängen

Nach Gabe von Ceftriaxon, üblicherweise in Dosierungen oberhalb der empfohlenen Normaldosierung, sind bei Ultraschalluntersuchungen der Gallenblase oder den Gallengängen Schatten nachgewiesen worden, die als Gallensteine fehlgedeutet wurden. Es handelt sich dabei um Ceftriaxon-Calcium-Ausfällungen, die sich nach Unterbrechung oder Beendigung der Ceftriaxon Behandlung wieder zurückbilden. Diese Ausfällungen können bei Patienten jedes Alters vorkommen. Bei Kindern, die mit Ceftriaxon behandelt wurden, gibt es keine eindeutigen Hinweise auf die Entwicklung von Gallensteinen oder akuter Cholezystitis. In dieser Altersgruppe sollten jedoch Dosen von mehr als 80 mg/kg Körpergewicht wegen des erhöhten Risikos einer Präzipitation in der Gallenblase oder in den Gallengängen möglichst vermieden werden – ausgenommen bei Meningitis.

Nur selten treten entsprechende klinische Symptome wie Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen auf, die üblicherweise auf konservative Maßnahmen oder den Abbruch der Ceftriaxon Behandlung ansprechen. Die Ausfällungen sind im Allgemeinen nach Absetzen von Ceftriaxon reversibel. Prospektive Studien bei Kindern zeigten eine variable Häufigkeit von Präzipitationen, in einigen Studien über 30 %. Die Häufigkeit des Auftretens ist tendenziell bei langsamer Infusion über 20 bis 30 Minuten niedriger.

Ein Abbruch der Ceftriaxon Behandlung beim Auftreten von Symptomen liegt im Ermessen des Arztes.

Fälle von Pankreatitis, möglicherweise durch Gallestau verursacht, sind bei Patienten, die mit Ceftriaxon behandelt wurden, selten berichtet worden. Die meisten dieser Patienten zeigten Risikofaktoren für Gallestau/Sludge, wie z.B. vorhergegangene aufwändige Therapie, schwere Erkrankung und komplette parenterale Ernährung. Eine Trigger- oder Kofaktorrolle von Ceftriaxon bedingten biliären Ausfällungen kann nicht ausgeschlossen werden.

Kombination mit anderen Arzneimitteln

Bei der Kombination von Ceftriaxon mit anderen Arzneimitteln ist die physikalische und chemische Unverträglichkeit zu beachten. Ceftriaxon Eberth 0,5 g sollte nur mit den als kompatibel ausgewiesenen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.2) zusammen angewendet werden (zu Inkompatibilitäten siehe Abschnitte 6.2).

Experimentelle Untersuchungen mit Ceftriaxon in Kombination mit Aminoglykosid-Antibiotika (siehe Abschnitt 6.2) zeigten eine Verstärkung der Wirkung (additiver oder synergistischer Effekt), die besonders bei schweren, lebensbedrohlichen Infektionen von Bedeutung ist.

Überempfindlichkeit/anaphylaktische Reaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen aller Schweregrade bis hin zum anaphylaktischen Schock können bei der Anwendung von Ceftriaxon auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Von anaphylaktischen Reaktionen mit tödlichem Ausgang wurde auch bei Patienten, die nicht bekanntermaßen allergisch oder vorher exponiert waren, berichtet.

Da eine Kreuzallergie zwischen Ceftriaxon, Penicillin oder anderen Betalactam-Antibiotika bestehen kann, müssen mit besonderer Sorgfalt entsprechend vorbekannte Überempfindlichkeitsreaktionen erfragt werden.

Bei vorbekannten Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicillin und andere Betalactam-Antibiotika, die als nicht schwer einzuordnen sind, kann Ceftriaxon mit besonderer Vorsicht angewendet werden. (Zu Kontraindikationen bei vorbekannten Überempfindlichkeitsreaktionen siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit allergischer Reaktionsbereitschaft oder mit Asthma bronchiale treten mit höherer Wahrscheinlichkeit Überempfindlichkeitsreaktionen auch gegenüber Ceftriaxon auf. Insbesondere ist bei Injektions- bzw. Infusionsbehandlung das Risiko für schwerwiegendere Überempfindlichkeitsreaktionen erhöht, weshalb Ceftriaxon in solchen Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden sollte.

Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Anaphylaxie) muss die Behandlung mit Ceftriaxon sofort abgebrochen werden und entsprechende Notfallmaßnahmen müssen unverzüglich eingeleitet werden.

Hämatologische Reaktionen

Immunvermittelte hämolytische Anämie ist bei Patienten beobachtet worden, die antibakterielle Substanzen aus der Cephalosporin-Klasse, einschließlich Ceftriaxon, erhielten. Schwere Fälle von hämolytischer Anämie, einschließlich Todesfällen, sind während der Behandlung sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Wenn ein Patient während der Behandlung mit Ceftriaxon eine Anämie entwickelt, sollte die Diagnose einer Cephalosporin-vermittelten Anämie in Betracht gezogen und Ceftriaxon abgesetzt werden, bis die Ätiologie ermittelt ist.

Es wurden Fälle von Agranulozytose ($< 500/\text{mm}^3$) berichtet, meist nach 10-tägiger Behandlung und einer Gesamtdosis von ≥ 20 g Ceftriaxon (siehe Monitoring).

Monitoring

Bei langer Behandlungsdauer sollten in regelmäßigen Intervallen Kontrollen des Blutbildes und Blutserumkontrollen der Leber- und Nierenfunktion erfolgen (siehe Abschnitt 4.8).

Auswirkung auf die Haut

In seltenen Fällen traten bei Patienten unter Ceftriaxon Therapie exfoliative Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die einen Hautausschlag entwickeln, müssen engmaschig überwacht werden, und Ceftriaxon muss abgesetzt werden, wenn die Schädigung fortschreitet.

Antibiotika-assoziierte Kolitis

Treten während oder bis zu 10 Wochen nach Behandlung schwere, anhaltende Durchfälle auf, so ist an eine Antibiotika-assoziierte Kolitis zu denken (in den meisten Fällen verursacht durch *Clostridium*

difficile). Diese durch eine Antibiotika-Behandlung ausgelöste Darmerkrankung kann lebensbedrohlich sein und erfordert eine sofortige und angemessene Behandlung. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind kontraindiziert.

Jede Anwendung von Antibiotika kann zur Vermehrung von Erregern führen, die gegen das eingesetzte Arzneimittel unempfindlich sind. Auf Zeichen einer möglichen Folgeinfektion mit solchen Erregern (einschließlich *Candida* und anderen Pilzen) ist zu achten. Folgeinfektionen sind entsprechend zu behandeln.

Orale Arzneimittel, insbesondere Kontrazeptiva

Die Anwendung von Ceftriaxon kann zu Erbrechen und Durchfall führen (siehe Abschnitt 4.8). In diesem Fall kann die Wirksamkeit anderer eingenommener Arzneimittel, wie z.B. oraler Kontrazeptiva, beeinträchtigt werden. Daher sollten zur Empfängnisverhütung während der Behandlung und einen Monat nach der Behandlung zusätzlich ergänzende (nicht hormonelle), empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden.

Intravenöse Injektion

Auch bei sachgerechter intravenöser Injektion (2 – 4 Minuten) können Unverträglichkeitsreaktionen in Form von Hitzegefühl oder Brechreiz auftreten. Bei verkürzter Injektionsdauer ist dieses Risiko erhöht, insbesondere das Risiko für schwere Herzrhythmusstörungen (siehe Abschnitt 4.2).

Intramuskuläre Anwendung

Die intramuskuläre Anwendung ist besonderen klinischen Situationen vorbehalten und erfordert eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung.

Die intramuskuläre Therapie ist vorgesehen zur Behandlung der unkomplizierten Gonorrhoe bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Die Therapie von Neuroborreliose und schweren Infektionen wie Sepsis und Meningitis sollte nicht mit der intramuskulären Gabe von Ceftriaxon erfolgen.

Die intramuskuläre Injektion von Ceftriaxon ohne lokalanästhetischen Zusatz ist schmerzhaft und kann deshalb bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren unter Anwendung von Lidocainhydrochlorid 10 mg/ml (1%) Lösung vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6). Dabei ist eine intravasale Injektion unbedingt zu vermeiden, da Lidocain bei intravasaler Gabe zu schweren Nebenwirkungen führen kann. Die Fachinformation zu den Risiken des angewendeten Lidocain-haltigen Arzneimittels sind zu beachten.

Herxheimer-artige Reaktionen

Herxheimer-artige Reaktionen bei der Behandlung von Spirochätosen wie der Borreliose, die sich in Form von Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Gelenkschmerzen äußern. Dies ist eine Folge der bakteriziden Wirkung von Ceftriaxon auf Borrelien. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass dies eine häufig auftretende und gewöhnlich selbstlimitierende Konsequenz der antibiotischen Therapie der Borreliose ist.

Nach einer länger dauernden Behandlung der Borreliose mit Ceftriaxon wurden häufig Symptome wie Hautreaktionen, Pruritus, Fieber, Leukopenie, Anstieg der Leberenzyme, Atembeschwerden und Gelenkschmerzen beschrieben. Diese Störungen entsprechen zum Teil den Symptomen der Borreliose (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion

Bei gleichzeitigen Nieren- und Leberschäden sollte die Dosierung entsprechend den Empfehlungen im Abschnitt 4.2 reduziert und die Serumkonzentrationen von Ceftriaxon regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten unter Natrium-kontrollierter Diät bzw. mit Elektrolytstörungen

Eine Dosis enthält 1,8 mmol (oder 41,5 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät.

Einfluss auf Laboruntersuchungen

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

Bei Glukosebestimmungen im Harn können nicht enzymatische Methoden ein falsch-positives Ergebnis liefern. Deshalb ist der Harnzucker unter der Therapie mit Ceftriaxon enzymatisch zu bestimmen.

Ceftriaxon kann zu falsch-positiven Ergebnissen von Galaktosämie-Bestimmungen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es ist bisher keine Beeinträchtigung der Nierenfunktion nach gleichzeitiger Verabreichung großer Dosen Ceftriaxon und potenter Diuretika (z.B. Furosemid) beobachtet worden. Es gibt keinen Hinweis, dass Ceftriaxon die renale Toxizität von Aminoglykosiden erhöht. Es zeigte sich kein Effekt, ähnlich dem von Disulfiram, nach Alkoholaufnahme im Anschluss an die Verabreichung von Ceftriaxon. Ceftriaxon enthält keinen N-Methylthiotetrazol-Rest verbunden mit möglicher Ethanol-Intoleranz und Blutungsproblemen wie bestimmte andere Cephalosporine. Die Elimination von Ceftriaxon wird durch Probenecid nicht verändert.

Verwenden Sie keine Calcium-haltigen Lösungen wie Ringer-Lösung oder Hartmann-Lösung, um Ceftriaxon Eberth 0,5 g in der Durchstechflasche zu rekonstituieren, oder zur weiteren Verdünnung der rekonstituierten Lösung, da es zur Ausfällung kommen kann (siehe Abschnitt 6.2).

Eine Ausfällung von Ceftriaxon-Calcium kann auch auftreten, wenn Ceftriaxon mit Calcium-haltigen Lösungen in derselben Infusionslinie gemischt wird. Ceftriaxon darf nicht gleichzeitig mit Calcium-haltigen intravenösen Lösungen verabreicht werden, einschließlich kontinuierlichen Calcium-haltigen Infusionen, wie z.B. bei parenteraler Ernährung über einen Y-Zugang. Jedoch können bei Patienten, außer bei Neugeborenen, Ceftriaxon und Calcium-haltige Lösungen hintereinander verabreicht werden, wenn die Infusionslinien zwischen den Infusionen gründlich mit einer kompatiblen Lösung durchgespült werden.

In-vitro-Studien mit Erwachsenen- und Neugeborenenplasma aus Nabelschnurblut zeigten, dass Neugeborene ein erhöhtes Risiko für Ausfällungen von Ceftriaxon-Calcium haben.

Es liegen Literaturberichte über Inkompatibilität von Ceftriaxon mit Amsacrin, Vancomycin, Fluconazol und Aminoglykosiden vor (siehe Abschnitt 6.2).

Bakteriostatische Antibiotika

Bakteriostatische Antibiotika wie Chloramphenicol und Tetracyclin können die Aktivität von Ceftriaxon besonders bei akuten Infektionen, die von einer schnellen Vermehrung der Erreger begleitet werden, antagonisieren. Eine gleichzeitige Anwendung von Ceftriaxon und bakteriostatischen Antibiotika wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitt 6.2).

Ceftriaxon / Kontrazeptiva

Ceftriaxon kann die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva nachteilig beeinflussen. Daher sollten während der Behandlung und einen Monat nach der Behandlung zusätzlich ergänzende (nicht hormonelle), empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Anwendung von Ceftriaxon bei schwangeren Frauen liegen keine Daten vor. Ceftriaxon ist plazentagängig. Tierexperimentelle Untersuchungen erbrachten keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte Ceftriaxon daher bis zum Vorliegen weiterer Erfahrungen während der Schwangerschaft, insbesondere in den ersten drei Monaten, nur nach strenger Nutzen-/Risikoabwägung angewendet werden.

Stillzeit

Ceftriaxon wird in geringen Konzentrationen mit der Muttermilch ausgeschieden. Ceftriaxon sollte in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-/Risikoabwägung angewendet werden, wobei die möglichen Nachteile für den Säugling (Einfluss auf Darmflora mit möglicher Sprosspilzbesiedelung und Sensibilisierung gegen Cephalosporinantibiotika) berücksichtigt werden müssen.

Fertilität

Ceftriaxon hat keine Auswirkung auf die Fruchtbarkeit oder Fortpflanzung.

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

Nach bisherigen Erfahrungen hat Ceftriaxon keinen Einfluss auf Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Für Ceftriaxon bekannte Nebenwirkungen wie Blutdruckabfall oder Schwindelzustände können jedoch die Ausübung der genannten Tätigkeiten beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in der Regel mild ausgeprägt und vorübergehender Natur.

Ceftriaxon Injektionslösung darf nicht mit Calcium-haltigen Lösungen oder Produkten gemischt oder gleichzeitig verabreicht werden, auch nicht über unterschiedliche intravenöse Zugänge.

Selten wurden schwere und in einigen Fällen tödlich verlaufende Nebenwirkungen bei Früh- und Neugeborenen (Alter < 28 Tage) berichtet, die mit intravenösem Ceftriaxon und Calcium behandelt worden waren. Ausfällungen von Ceftriaxon-Calciumsalz wurden post mortem in Lunge und Nieren beobachtet.

Das erhöhte Ausfällungsrisiko bei Neugeborenen ist im Vergleich zu Erwachsenen durch das geringe Blutvolumen und die längere Halbwertszeit von Ceftriaxon bedingt (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Renalen Ausfällungen meist bei Kindern über 3 Jahre, die entweder mit hohen täglichen Dosen (z.B. ≥ 80 mg/kg/Tag) oder mit Gesamtdosen über 10 g behandelt wurden und weitere Risikofaktoren aufwiesen (z.B. Einschränkungen der Flüssigkeitszufuhr, Bettlägerigkeit, usw.) sind berichtet worden. Das Risiko für Ausfällungen ist bei immobilen oder dehydrierten Patienten erhöht. Dieses Vorkommnis kann symptomatisch oder asymptomatisch sein, kann zu renaler Insuffizienz und Anurie führen, ist jedoch nach Absetzen von Ceftriaxon reversibel. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkung ist sehr selten.

Bei Anwendung von Ceftriaxon wurden folgende weitere Nebenwirkungen beobachtet

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)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
		Pilzinfektionen (z.B. orale und vaginale Candidiasis), Superinfektionen mit resistenten Bakterien			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
			geringgradige Verlängerung der Prothrombinzeit ohne erhöhte Blutungsneigung, Eosinophilie, Leukozytopenie, Granulozyto- penie (Neutropenie)	hämolytische Anämie (siehe Abschnitt 4.4), Thrombozyto- penie	Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Immunsystems					
	Arzneimittel- fieber, Schüttelfrost, Herxheimer- artige Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)		Schwere akute Über- empfindlich- keitsreaktionen (Anaphylaxie und anaphylaktoide Reaktionen) (siehe Abschnitt 4.4), Bronchospasmus		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
		Appetitlosigkeit			
Erkrankungen des Nervensystems					
		Kopfschmerzen, Schwindel	Benommenheit		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
		Bauchschmerzen, Stomatitis, Glossitis, Übelkeit, Erbrechen, weicher Stuhl, Diarrhö	Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.4), Antibiotika- assoziierte Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)		
Leber- und Gallenerkrankungen					
Bei Kindern: Reversible Ceftriaxon- Calcium- Ausfällungen in der Gallenblase oder den Gallengängen (siehe	Anstieg der Leberenzyme im Serum (AST, ALT, alkalische Phosphatase)		Bei Erwachsenen: Reversible Ceftriaxon- Calcium- Ausfällungen in der Gallenblase oder den Gallengängen (siehe Abschnitt 4.4)		

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Abschnitt 4.4)					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
	Allergische Hautreaktionen (z.B. Dermatitis, Urtikaria, Exanthem, Pruritus), Ödeme		Schwere Haut- reaktionen, inklusive Erythema multiforme, Stevens- Johnson- Syndrom und toxische, epidermale Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.4)		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
		Nierenfunktions- störung (einschließlich Oligurie und Erhöhung des Serumkreatinins)	Ceftriaxon- Calcium- Ausfällungen in der Niere (siehe Abschnitt 4.4), Glukosurie, Hämaturie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	Entzündliche Reizungen der Venenwand (bis zur Thrombo- phlebitis), Schmerzen an der Injektionsstelle (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4), Hitzegefühl oder Brechreiz bei zu rascher i.v. Injektion				

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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Inst. Pharmakovigilanz, Traisengasse 5, AT-1200 WIEN, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Intoxikation

Typische Zeichen einer Überdosierung entsprechen erwartungsgemäß dem Nebenwirkungsprofil. Im Falle einer Überdosierung können Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö auftreten.

Selten sind bei Anwendung hoher Dosen, die öfter und schneller als im Abschnitt 4.2 angegeben verabreicht wurden, bei gleichzeitigem Vorliegen einer Urolithiasis oder Cholelithiasis Koliken aufgetreten.

Behandlung einer Intoxikation

Die Ceftriaxon- Konzentration kann durch Häm- oder Peritonealdialyse nicht gesenkt werden. Es gibt kein spezifisches Antidot. Die Behandlung einer Überdosierung muss daher symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Beta-Lactam-Antibiotika, Cephalosporin der 3. Generation
ATC-Code: J01DD04

Wirkmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Ceftriaxon beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs), wie z.B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik:

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen:

Eine Resistenz gegenüber Ceftriaxon kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Beta-Lactamasen: Ceftriaxon kann durch bestimmte Beta-Lactamasen hydrolysiert werden, insbesondere durch Beta-Lactamasen mit erweitertem Spektrum (sogenannte extended spectrum betalactamases, ESBLs), die z.B. bei Stämmen von *Escherichia coli* oder *Klebsiella pneumoniae* vorkommen, oder durch konstitutiv gebildete Beta-Lactamasen vom AmpC-Typ, die z.B. bei *Enterobacter cloacae* nachgewiesen wurden. Bei Infektionen durch Bakterien mit induzierbarer AmpC-Beta-Lactamase und *In-vitro*-Empfindlichkeit gegenüber Ceftriaxon besteht die Gefahr, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver (dereprimierter) AmpC-Beta-Lactamase-Bildung selektiert werden.
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Ceftriaxon: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Ceftriaxon verantwortlich.
- Unzureichende Penetration von Ceftriaxon durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Ceftriaxon aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine vollständige Kreuzresistenz von Ceftriaxon besteht mit Cefotaxim sowie teilweise mit anderen Penicillinen und Cephalosporinen.

Grenzwerte:

Die Testung von Ceftriaxon erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	– ¹⁾	– ¹⁾
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ²⁾	– ²⁾	– ²⁾

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte*	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

- 1) Für *Staphylococcus* ssp. wird das Testergebnis von Oxacillin übernommen. Methicillin (Oxacillin)-resistente Staphylokokken werden als resistent gegen Cephalosporine bewertet.
 - 2) Für *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.
- * Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Ceftriaxon in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden.

Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Ceftriaxon anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2012):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin sensibel)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. Penicillin-resistenter Stämme)
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Borrelia burgdorferi</i> *
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Neisseria meningitidis</i> *
<i>Proteus mirabilis</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> [^]
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> [%]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [%]
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Serratia marcescens</i>

Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Clostridium difficile</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Treponema pallidum</i>

* Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, in Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

% Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) bildende Stämme sind immer resistent.

^ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ceftriaxon ist ein langwirkendes Cephalosporin zur parenteralen Anwendung.

Resorption

Ceftriaxon wird nach Einnahme nicht resorbiert.

Nach einer intravenösen Infusion von 1 g Ceftriaxon über 30 Minuten betragen die Serumkonzentrationen nach Beendigung der Infusion unmittelbar nach Infusionsende 123,2 µg/ml und zu den Zeitpunkten 1,5; 4; 12 und 24 Stunden nach Infusionseinleitung 94,81; 57,8; 20,2 und 4,6 µg/ml.

Nach intramuskulärer Injektion wird Ceftriaxon vollständig absorbiert und erreicht die maximalen Plasmakonzentrationen nach 2 – 3 Stunden.

Nach intramuskulärer Injektion von 1 g Ceftriaxon betrug die Serumkonzentration nach 1,5 Stunden 79,2 µg/ml und anschließend zum Zeitpunkt 4, 12 und 24 Stunden nach Injektion 58,2; 35,5 und 7,8 µg/ml.

Verteilung

Ceftriaxon verteilt sich gut in verschiedene Gewebe und Gewebeflüssigkeiten. Nach der Gabe einer Dosis von 1 - 2 g konnten in untersuchten Geweben und Gewebeflüssigkeiten wie z.B. Lunge, Herz, Gallenwege, Leber, Mandeln, Mittelohr, Nasenschleimhaut, Knochen, Liquor, Rippenfell, Prostata und Gelenken Konzentrationen nachgewiesen werden, die für mehr als 24 Stunden über den MHK-Werten für die meisten pathogenen Infektionserreger lagen. Ceftriaxon dringt bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern in infektiös veränderte Meningen ein. Spitzenkonzentrationen von 18 mg/l werden im Liquor innerhalb von ca. 4 Stunden nach intravenöser Gabe einer Dosis von 50 - 100 mg/kg KG erreicht.

Das Verteilungsvolumen bei gesunden Erwachsenen beträgt 0,13 l/kg.

Ceftriaxon passiert die Plazentaschranke und wird in geringen Konzentrationen mit der Muttermilch ausgeschieden.

Biotransformation

Ceftriaxon wird nicht systemisch metabolisiert. Der über die Galle in den Dünndarm ausgeschiedene Anteil wird durch Mikroorganismen zu inaktiven Metaboliten abgebaut.

Elimination

Ceftriaxon wird in den ersten 24 Stunden zu 50 - 60 % unverändert renal und zu 40 - 50 % unverändert mit der Galle in den Darm ausgeschieden, wo ein Abbau zu inaktiven Metaboliten erfolgt. Ceftriaxon wird glomerulär filtriert. Eine tubuläre Sekretion findet nicht statt. Deshalb führt die gleichzeitige Gabe von Probenecid nicht zu einer Erhöhung der Serumspiegel.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6 - 9 Stunden über einen Dosierungsbereich von 0,15 bis 3 g.

Die totale Plasma-Clearance beträgt dosisabhängig 10 - 22 ml/min. Die renale Clearance beträgt 5 - 12 ml/min.

Linearität

Die Pharmakokinetik von Ceftriaxon ist nicht dosislinear. Ceftriaxon wird reversibel an Albumin gebunden. Die Plasmaeiweißbindung beträgt bei Plasmakonzentrationen unter 100 mg/l etwa 95 %, wobei der gebundene Anteil mit steigender Konzentration abnimmt (bis auf 85 % bei einer Plasmakonzentration von 300 mg/l).

Die konzentrationsabhängige Abnahme der Plasmaeiweißbindung führt zu einem entsprechenden Anstieg in der Verteilung und Elimination.

Spezielle Pharmakokinetik

Neugeborene

In der ersten Lebenswoche werden 80 % einer Ceftriaxon-Dosis im Urin ausgeschieden. Während des ersten Lebensmonats passt sich die Ausscheidung von Ceftriaxon an diejenige bei Erwachsenen an. Bei Neugeborenen, die jünger als 8 Tage alt sind, ist die durchschnittliche Eliminations-Halbwertszeit im Vergleich zu jungen Erwachsenen zwei- bis dreimal verlängert.

Bei 3 Tage alten Neugeborenen beträgt die Eliminationshalbwertszeit ca. 16 Stunden und bei 9 - 30 Tage alten Neugeborenen ca. 9 Stunden. Deshalb sind in der Neugeborenenperiode besondere Dosierungsvorschriften zu beachten (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion haben eine erhöhte Ausscheidung von Ceftriaxon in die Galle. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird die Ausscheidung von Ceftriaxon über die Nieren erhöht. Bei Patienten mit gleichzeitig eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion kann die Eliminationshalbwertszeit verlängert sein (siehe Abschnitt 4.2).

Bei terminaler Niereninsuffizienz ist die Eliminationshalbwertszeit deutlich verlängert und beträgt ca. 14 Stunden.

Ceftriaxon ist nicht dialysierbar. Dies gilt auch für Peritonealdialyse und Hämofiltration (siehe Abschnitt 4.9).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nebenwirkungen (z.B. gastrointestinale Störungen und Nephrotoxizität), die bei hohen parenteralen Dosen von Cephalosporinen auftraten, erwiesen sich in Tierstudien nach wiederholter Verabreichung als reversibel. Nach hohen Dosen von Ceftriaxon wurden bei Affen und Hunden Diarrhö, Gallensteinbildung in der Gallenblase und Nephropathie beobachtet.

Ceftriaxon hat keine Auswirkung auf die Fruchtbarkeit oder Fortpflanzung. Es konnte keine mutagene Wirksamkeit gezeigt werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Lösungen, die Ceftriaxon enthalten, sollten nicht mit Lösungen, die andere Wirkstoffe enthalten, gemischt oder solchen zugefügt werden.

Mit Ceftriaxon sind nicht kompatibel:

- Calcium-haltige Lösungen, z.B. Ringer- oder Hartmann-Lösung (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).
Insbesondere sollten Lösungsmittel, die Calcium enthalten (z.B. Ringer- oder Hartmann-Lösung), nicht verwendet werden, um Ceftriaxon aufzulösen oder um zubereitete Ceftriaxon-Lösungen für die intravenöse Anwendung weiter zu verdünnen, weil sich Präzipitate bilden können. Calcium-Ceftriaxon-Präzipitationen können auch auftreten, wenn Ceftriaxon mit Calcium-haltigen Lösungen in derselben Infusionsleitung gemischt wird. Deshalb dürfen Ceftriaxon und Calcium-haltige Lösungen nicht gemischt oder gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 6.2).
- Aminoglykoside:
Aufgrund einer physikalisch-chemischen Inkompatibilität mit allen Aminoglykosiden sollte Ceftriaxon nicht in einer Spritze oder Infusionslösung mit Aminoglykosiden verabreicht werden. Die beiden Antibiotika sind aus getrennten Applikationsinstrumenten an verschiedenen Stellen zu injizieren.
- Lösungen, die andere antibakterielle Antiinfektiva enthalten:
Bei gleichzeitiger Anwendung müssen diese Präparate getrennt verabreicht werden.
- Es liegen Literaturberichte über Inkompatibilität von Ceftriaxon mit Amsacrin, Vancomycin und Fluconazol vor.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 6 Stunden bei 25 °C und 24 Stunden bei 5°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15 ml Durchstechflasche aus Klarglas, verschlossen mit Gummistopfen und Aluminiumkappen mit gelben Kunststoff-Flip-offs
Packungen mit 1, 5, 10 oder 50 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Intravenöse Injektion

Der Inhalt einer Durchstechflasche zu 0,5 g Ceftriaxon wird zur intravenösen Injektion in 5 ml Wasser für Injektionszwecke durch Umschwenken gelöst.

Intramuskuläre Injektion

Der Inhalt einer Durchstechflasche zu 0,5 g Ceftriaxon wird zur intramuskulären Injektion in 2 ml Lidocainhydrochlorid 10 mg/ml (1%) Lösung gelöst.

Die Produkteigenschaften des verwendeten Lidocain-haltigen Lösungsmittels sind zu beachten (siehe Abschnitte 4.4).

Die Injektionslösungen haben eine schwach gelbliche Färbung, wodurch die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceftriaxon Eberth 0,5 g nicht beeinträchtigt wird.

Ceftriaxon Eberth 0,5 g enthält kein Konservierungsmittel. Die Injektionslösungen sind unmittelbar nach der Zubereitung zu verwenden.

Die Lösung ist vor der Anwendung visuell zu prüfen. Es dürfen nur klare Lösungen, die praktisch frei von Partikeln sind, verwendet werden.

Der Inhalt der Durchstechflaschen nach Rekonstitution ist zur einmaligen Entnahme bestimmt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

135311

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

13.01.2014

10. STAND DER INFORMATION

01/2014

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten