

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ceftriaxon AptaPharma 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Ceftriaxon AptaPharma 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 1 g Durchstechflasche enthält 1 g Ceftriaxon als Ceftriaxon-Natrium.
Jede 2 g Durchstechflasche enthält 2 g Ceftriaxon als Ceftriaxon-Natrium.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 1 g Durchstechflasche des Pulvers zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung enthält 83 mg (3,6 mmol) Natrium.

Jede 2 g Durchstechflasche des Pulvers zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung enthält 166 mg (7,2 mmol) Natrium.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.
Fast weißes oder gelbliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ceftriaxon AptaPharma wird angewendet zur Behandlung der nachfolgend genannten Infektionen bei Erwachsenen, Jugendlichen 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 AptaPharma 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, Jugendlichen und Kindern einschließlich Neugeborenen ab einem Alter von 15 Tagen.
- Zur präoperativen Infektionsprophylaxe bei Operationen
- Behandlung neutropenischer Patienten mit Fieber mit Verdacht auf eine bakteriell bedingte Infektion.
- Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die in Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen auftritt, oder bei der dieser Verdacht besteht.

Ceftriaxon AptaPharma muss 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 sind zu berücksichtigen.

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 sind Dosierungen im oberen Bereich des empfohlenen Dosierungsbereiches zu beachten.

Erwachsene und Jugendliche (über 12 Jahre und ≥ 50 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 sind Dosen im oberen Bereich des empfohlenen Dosierungsbereiches zu berücksichtigen.

** 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 und ≥ 50 kg), die besonderer Dosierungsempfehlungen bedürfen:

Akute Otitis media

Ceftriaxon AptaPharma 1 - 2 g kann als Einzeldosis intramuskulär verabreicht werden. Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass Ceftriaxon AptaPharma 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 sind zu berücksichtigen.

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 sind zu berücksichtigen.

Kinder

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

Kinder mit einem Körpergewicht von 50 kg oder mehr erhalten die für Erwachsene und Jugendliche 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 sind Dosen im oberen Bereich des empfohlenen Dosierungsbereiches zu berücksichtigen.

** 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), die besonderer Dosierungsempfehlungen bedürfen:

Akute Otitis media

Als Anfangsbehandlung einer akuten Otitis media kann eine Einzeldosis Ceftriaxon AptaPharma 50 mg/kg intramuskulär verabreicht werden. Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass Ceftriaxon AptaPharma 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 als Einzeldosis vor der Operation.

Syphilis

Die allgemein empfohlene Dosis liegt bei 75 - 100 mg/kg (max. 4 g) einmal täglich für 10 - 14 Tage. Die Dosierungsempfehlungen bei Syphilis, einschließlich Neurosyphilis, basieren auf sehr begrenzten Daten. Nationale oder lokale Leitlinien sind zu berücksichtigen.

Disseminierte Lyme-Borreliose (Früh- und Spätstadium [II + III])

50 - 80 mg/kg einmal täglich für 14 - 21 Tage. Die Empfehlungen zur Behandlungsdauer sind unterschiedlich und nationale oder lokale Leitlinien sind zu berücksichtigen.

Neugeborene 0 - 14 Tage

Ceftriaxon AptaPharma 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 bakteriell bedingte Infektion
50 mg/kg	Einmal täglich	Bakterielle Meningitis
		Bakterielle Endokarditis

* Bei dokumentierter Bakteriämie sind Dosen im oberen Bereich des empfohlenen Dosierungsbereiches zu berücksichtigen.

Eine Maximaldosis von 50 mg/kg täglich ist nicht zu überschreiten.

Anwendungsgebiete für Neugeborene im Alter von 0 - 14 Tagen, die besonderer Dosierungsempfehlungen bedürfen:

Akute Otitis media

Als Anfangsbehandlung einer akuten Otitis media kann eine Einzeldosis Ceftriaxon AptaPharma 50 mg/kg intramuskulär verabreicht werden.

Präoperative Infektionsprophylaxe bei Operationen

20 - 50 mg/kg als Einzeldosis vor der Operation.

Syphilis

Die allgemein empfohlene Dosis liegt bei 50 mg/kg einmal täglich für 10 - 14 Tage. Die Dosierungsempfehlungen bei Syphilis, einschließlich Neurosyphilis, basieren auf sehr begrenzten Daten. Nationale oder lokale Leitlinien sind zu berücksichtigen.

Dauer der Anwendung

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

Ältere Patienten

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

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 bei 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 Ceftriaxon 2 g 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 empfohlen.

Patienten mit schwerer Leber- und Nierenfunktionsstörung

Bei gleichzeitiger schwerer Nieren- und Leberfunktionsstörung wird eine engmaschige klinische Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit empfohlen.

Art der Anwendung

Intramuskuläre Anwendung

Ceftriaxon AptaPharma kann als tiefe intramuskuläre Injektion angewendet werden. Intramuskuläre Injektionen erfolgen in einen großen Muskel und nicht mehr als 1 g darf an einer Stelle injiziert werden.

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

Intravenöse Anwendung

Ceftriaxon AptaPharma kann entweder als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten (bevorzugte Art der Anwendung) oder als langsame intravenöse Injektion über 5 Minuten angewendet werden. Intermittierende intravenöse Injektionen sind vorzugsweise in größere Venen über 5 Minuten anzuwenden. Bei Säuglingen und Kindern bis zu 12 Jahren sind intravenöse Dosen von 50 mg/kg und mehr als Infusion anzuwenden. Bei Neugeborenen sind intravenöse Dosen über einen Zeitraum von 60 Minuten anzuwenden, um das potenzielle Risiko einer Bilirubin-Enzephalopathie zu verringern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die intramuskuläre Anwendung ist in Betracht zu ziehen, wenn die intravenöse Anwendung nicht möglich oder für den Patienten weniger geeignet ist. Dosen über 2 g sind intravenös anzuwenden.

Ceftriaxon ist kontraindiziert bei Neugeborenen (≤ 28 Tage), die eine Behandlung mit intravenösen calciumhaltigen Lösungen einschließlich calciumhaltiger Dauerinfusionen z.B. im Rahmen der 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, (z.B. Ringer- oder Hartmann-Lösung) dürfen nicht für die Rekonstitution von Ceftriaxon Durchstechflaschen oder für die weitere Verdünnung einer rekonstituierten Durchstechflasche 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 Lösungen gemischt oder gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 6.2).

Als präoperative Infektionsprophylaxe bei Operationen ist Ceftriaxon 30 - 90 Minuten vor der Operation anzuwenden.

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 anderes Betalaktam-Antibiotikum (Penicilline, Monobaktame und Carbapeneme).

Gegenanzeigen für Ceftriaxon:

- Frühgeborene bis zu einem postmenstruellen Alter von 41 Wochen (Gestationsalter + chronologisches Alter)*
- Termingerecht entbundene Neugeborene (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.

Lidocain-haltige 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). Bei Auftreten von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Ceftriaxon sofort abgebrochen 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 ist Ceftriaxon mit Vorsicht anzuwenden.

Im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Ceftriaxon ist über schwere kutane Nebenwirkungen (Stevens-Johnson-Syndrom oder Lyell-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse und Arzneimittelexanthem 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.

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 im 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 verschiedene Infusionslinien oder 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, muss erwogen werden, eine alternative antibakterielle Behandlung ohne vergleichbares Risiko der Ausfällung einzusetzen. Wenn die Anwendung von Ceftriaxon bei Patienten mit parenteraler Ernährung als erforderlich angesehen wird, 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 bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Jugendlichen wurde für die in „Dosierung und Art der Anwendung“ (siehe Abschnitt 4.2) beschriebenen Dosierungen festgestellt. Studien zeigten, dass Ceftriaxon, wie einige andere Cephalosporine, Bilirubin von Serumalbumin verdrängen kann.

Ceftriaxon 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 erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.8). Schwere Fälle einer hämolytischen Anämie, einschließlich Todesfällen, wurden während der Ceftriaxon-Behandlung sowohl bei Erwachsenen, Jugendlichen als auch bei Kindern berichtet.

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

Langzeitbehandlung

Bei längerer Behandlungsdauer muss 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-assoziiertes 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 auch 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

Interferenz mit Coombs-Tests kann auftreten, da Ceftriaxon zu falsch-positiven Testergebnissen führen kann. Ceftriaxon kann auch zu falsch-positiven Testergebnissen auf Galaktosämie führen (siehe Abschnitt 4.8).

Nicht-enzymatische Methoden zur Harnglukosebestimmung können falsch-positive Resultate ergeben. Harnglukose ist während der Therapie mit Ceftriaxon 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 sind alternative Messmethoden zu verwenden.

Natrium

Ceftriaxon AptaPharma 1 g: Dieses Arzneimittel enthält 83 mg Natrium pro 1,0 g Dosis, entsprechend 4,15% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Ceftriaxon AptaPharma 2 g: Dieses Arzneimittel enthält 166 mg Natrium pro 2,0 g Dosis, entsprechend 8,3% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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, ist die Verabreichung eines zusätzlichen Antibiotikums zu berücksichtigen.

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 Fachinformation von Lidocain aufgeführt, zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.3). Die Lidocainlösung 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 unter Ceftriaxon-Dosen von 1 g pro Tag und mehr beobachtet. Bei Kindern und Jugendlichen ist besondere Vorsicht geboten. Nach Beendigung der Behandlung mit Ceftriaxon verschwinden diese Ausfällungen. Ceftriaxon-Calcium-Ausfällungen waren in seltenen Fällen von Symptomen begleitet. In symptomatischen Fällen wird eine konservative, nicht-chirurgische Behandlung empfohlen und das Absetzen der Ceftriaxon-Behandlung ist vom Arzt auf Basis einer speziellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Cholestase

Fälle von möglicherweise durch biliäre Obstruktion 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 vollständige parenterale Ernährung. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass von Ceftriaxon 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 ist ein Ultraschall vorzunehmen. Die

Anwendung bei Patienten mit Nephrolithiasis oder Hyperkalzurie in der Vorgeschichte ist vom Arzt auf Basis einer speziellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Erwägung zu ziehen.

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 AptaPharma Durchstechflaschen oder für die weitere Verdünnung einer rekonstituierten Durchstechflasche für die intravenöse Anwendung verwendet werden, weil sich Ausfällungen bilden können. Calcium-Ceftriaxon-Ausfällungen können sich auch bilden, wenn Ceftriaxon mit Calcium-haltigen Lösungen in derselben Infusionsleitung vermischt wird. Ceftriaxon darf nicht gleichzeitig mit calciumhaltigen intravenösen Infusionslösungen, einschließlich Calcium-haltiger 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 Dosisanpassung des Vitamin-K-Antagonisten werden sowohl während als auch nach der Behandlung mit Ceftriaxon empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Es gibt widersprüchliche Nachweise hinsichtlich einer möglichen Erhöhung der Nierentoxizität von Aminoglykosiden bei Verwendung mit Ceftriaxon. Die empfohlene Überwachung der Aminoglykosid-Konzentrationen (und der Nierenfunktion) in der klinischen Praxis ist in diesen Fällen strikt einzuhalten.

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.

Bei Patienten, die mit Ceftriaxon behandelt werden, kann der Coombs-Test zu falsch-positiven Testergebnissen führen.

Ceftriaxon, wie andere Antibiotika, kann in falsch-positiven Tests auf Galaktosämie resultieren.

Ebenso können nicht-enzymatische Methoden zur Harnzuckerbestimmung ein falsch-positives Resultat ergeben. Deshalb ist die Bestimmung des Blutzuckerspiegels im Harn unter der Therapie mit Ceftriaxon enzymatisch durchzuführen.

Nach 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- und postnatalen Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Ceftriaxon ist während der Schwangerschaft und besonders im ersten Trimester der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt.

Stillzeit

Ceftriaxon geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. In therapeutischen Dosen von Ceftriaxon werden aber keine Wirkungen beim gestillten Säugling erwartet, 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 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 müssen 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 Bestimmung Nebenwirkungshäufigkeit von Ceftriaxon wurden in klinischen Studien erhoben.

Den Häufigkeitsangaben liegt folgende Klassifizierung zugrunde:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

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

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt^a
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Mykose des Genitaltrakts	Pseudomembranöse Colitis ^b	Superinfektion ^b
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie Leukopenie Thrombozytopenie	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		Konvulsionen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Vertigo
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
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Pruritus	Urtikaria	Stevens Johnson Syndrome ^b Toxische epidermale Nekrolyse ^b Erythema multiforme Akute generalisierte exanthematische Pustulose Arzneimittlexanthem 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 (Pyrexie)	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

^aBasierend auf Meldungen nach der Zulassung. Da diese Reaktionen freiwillig von einer Patientengruppe unbekannter Größe gemeldet werden, ist es nicht möglich, die Häufigkeit zuverlässig zu schätzen, daher wird sie als unbekannt eingeordnet.

^bSiehe Abschnitt 4.4

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 ist einzuleiten (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 zu 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 Tagesdosen (z.B. ≥ 80 mg/kg/Tag oder Gesamtdosen von über 10 g) behandelt wurden und noch andere Risikofaktoren aufwiesen (z.B. Dehydrierung oder Bettlägerigkeit). Dieser Fall kann asymptomatisch oder symptomatisch sein und zu einer Harnleiterobstruktion und postrenalem akutem Nierenversagen führen, ist aber üblicherweise 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 wie Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen begleitet. 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 Diarrhö auftreten. Ceftriaxon-Konzentrationen können nicht mittels Hämodialyse oder Peritonealdialyse gesenkt werden. Es gibt kein spezifisches Antidot. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt mit symptomatischen Maßnahmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Cephalosporine der 3. Generation, ATC-Code: J01DD04

Wirkmechanismus

Ceftriaxon hemmt die Zellwandsynthese nach Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBPs). Hieraus resultiert eine Unterbrechung der Zellwand-(Peptidoglykan-)Biosynthese, die zur Lyse 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
Enterobacteriaceae	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus spp.</i>	a.	a.
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C und G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 ^c	> 2
Viridans-Gruppe Streptococci	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 ^c	> 0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 ^c	> 0,12
Nicht Spezies-bezogen	< 1 ^d	> 2

- a. Empfindlichkeit abgeleitet von der Cefoxitin-Empfindlichkeit.
 b. Empfindlichkeit abgeleitet von der Penicillin-Empfindlichkeit.
 c. Isolate mit einer Ceftriaxon-MHK über dem Grenzwert für Empfindlichkeit sind selten und sollen, wenn sie gefunden werden, erneut geprüft und, falls bestätigt, an ein Referenzlabor geschickt werden.
 d. 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 Spezies
<u>Gram-positive Aerobier</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel) ^f Staphylococci coagulase-negativ (Methicillin-sensibel) ^f <i>Streptococcus pyogenes</i> (Gruppe A) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Gruppe B) <i>Streptococcus pneumoniae</i> Viridans Gruppe <i>Streptococci</i>
<u>Gram-negative Aerobier</u> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i>

Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis
Providencia spp.
Treponema pallidum

Spezies, bei denen erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann

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 Organismen

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

Intramuskuläre Anwendung

Nach intramuskulärer Injektion sind die maximalen Ceftriaxon-Plasmakonzentrationen 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 und Jugendliche

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, Kindern und Jugendlichen 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 wurde als pharmakokinetisch-pharmakodynamischer Index, der die beste Korrelation mit der *In-vivo*-Wirksamkeit aufweist, der prozentuale Anteil des Dosierungsintervalls gezeigt, 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 verträglich mit Amsacrin, Vancomycin, Fluconazol, Aminoglykosiden und Labetalol.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Insbesondere dürfen Verdünnungsmittel, die Calcium enthalten (wie z.B. Ringer-Lösung oder Hartmann-Lösung) nicht zur Rekonstitution von Ceftriaxon Durchstechflaschen oder zur weiteren Verdünnung einer rekonstituierten Durchstechflasche zur intravenösen Verabreichung verwendet werden, weil es zu Ausfällungen kommen kann. Ceftriaxon darf nicht mit calciumhaltige Lösungen

einschließlich Lösungen zur vollständigen parenteralen Ernährung gemischt oder gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor Rekonstitution: 3 Jahre

Nach Rekonstitution:

Die chemische und physikalische Stabilität nach Rekonstitution ist bei 2 - 8°C für 24 Stunden gegeben. Aus mikrobiologischer Sicht ist die rekonstituierte Lösung sofort zu verwenden. Falls sie nicht sofort verwendet wird, liegen Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und dürfen normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8°C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor Rekonstitution:

Nicht über 25°C lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Rekonstitution:

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ceftriaxon AptaPharma 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Farblose 25 ml Durchstechflaschen aus Typ III Glas, verschlossen mit einem Bromobutyl - Gummistopfen und einer Aluminiumkappe.
Eine Packung enthält 5 Durchstechflaschen.

Ceftriaxon AptaPharma 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Farblose 25 ml Durchstechflaschen aus Typ III Glas, verschlossen mit einem Bromobutyl - Gummistopfen und einer Aluminiumkappe.
Eine Packung enthält 5 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Konzentrationen zur intravenösen Injektion: 100 mg/ml

Konzentrationen zur intravenösen Infusion: 50 mg/ml

(Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.2)

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Herstellung der Injektions- und Infusionslösung

Die Verwendung von frisch zubereiteten Lösungen wird empfohlen. Aufbewahrungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Ceftriaxon AptaPharma darf nicht in derselben Spritze mit einem anderen Arzneimittel außer 1% (10 mg/ml) Lidocainhydrochlorid-Injektionslösung gemischt werden (nur zur intramuskulären Injektion). Die Infusionsleitung muss nach jeder Verabreichung gespült werden.

Ceftriaxon AptaPharma 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Zur **intravenösen Injektion** wird 1 g Ceftriaxon AptaPharma in 10 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Injektion wird über 5 Minuten direkt in die Vene oder über den Schlauch einer intravenösen Infusion verabreicht.

Für die **intramuskuläre Injektion** wird 1 g Ceftriaxon AptaPharma in 3,5 ml einer 1% (10 mg/ml) Lidocainhydrochlorid-Injektionslösung gelöst. Die Lösung muss durch eine tiefe intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Dosierungen von mehr als 1 g müssen aufgeteilt und an mehr als einer Stelle injiziert werden.

Für eine **kurze intravenöse Infusion** wird 1 g Ceftriaxon AptaPharma in 20 ml Wasser für Injektionszwecke, 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid, 5% (50mg/ml) oder 10% (100 mg/ml) Glukoselösung zur Infusion gelöst.

Ceftriaxon AptaPharma 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Zur **intravenösen Infusion** werden 2 g Ceftriaxon AptaPharma in 40 ml Wasser für Injektionszwecke, 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid, 5% (50 mg/ml) oder 10% (100 mg/ml) Glukoselösung zur Infusion gelöst. Das Arzneimittel wird in einem Teil des Lösungsmittels gelöst und die erhaltene klare Lösung wird in die Originalverpackung des Lösungsmittels überführt.

Die Infusion wird über mindestens 30 Minuten verabreicht. Siehe auch die Informationen in Abschnitt 6.2.

Bei Neugeborenen müssen intravenöse Dosen über 60 Minuten verabreicht werden, um das potenzielle Risiko einer Bilirubin-Enzephalopathie zu verringern.

Lösungen mit Ceftriaxon AptaPharma reichen von farblos bis blassgelb.

Farbabweichungen von farblos bis gelb beeinflussen die Wirksamkeit des Produkts nicht.

Verwenden Sie nur klare Lösungen ohne sichtbare Partikel.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ul. 6
1000 Ljubljana
Slowenien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z. Nr.: 1 g: 138825

Z. Nr.: 2 g: 138826

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.3.2019

10. STAND DER INFORMATION

07.2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.