ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ceftriaxon Kalceks 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält 1 g Ceftriaxon (als Ceftriaxon-Natrium).
Natriumgehalt pro Durchstechflasche: 83 mg (entsprechend 3,6 mmol).

Ceftriaxon Kalceks 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält 2 g Ceftriaxon (als Ceftriaxon-Natrium).
Natriumgehalt pro Durchstechflasche: 166 mg (entsprechend 7,2 mmol).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ceftriaxon Kalceks wird angewendet zur Behandlung der nachfolgend genannten Infektionen bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborenen (ab der Geburt):

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

Ceftriaxon Kalceks kann angewendet werden:

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

Ceftriaxon Kalceks soll 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 berücksichtigen.

Erwachsene und Kinder über 12 Jahre (≥ 50 kg)

Ceftriaxon-Dosis*	Häufigkeit der Behandlung**	Indikationen
1-2 g	Einmal täglich	Ambulant erworbene Pneumonie
		Akute Exazerbationen von 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 eine bakteriell bedingte Infektion
		Bakterielle Endokarditis
		Bakterielle Meningitis

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

** Bei Dosen über 2 g täglich kann eine zweimal tägliche Anwendung (12-stündig) in Erwägung gezogen werden.

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

- Akute Otitis media
Ceftriaxon 1-2 g intramuskulär kann als Einzeldosis verabreicht werden.
Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass Ceftriaxon 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 Einzelgabe vor der Operation.
- Gonorrhoe
500 mg als intramuskuläre Einzeldosis.

- Syphilis
Die allgemein empfohlene Dosis liegt bei 500 mg bis 1 g einmal täglich, erhöht 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 beachten.
- Disseminierte Lyme-Borreliose (Früh- [II] und Spätstadium [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 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 eine 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 in Betracht zu ziehen.

** Bei Dosen über 2 g täglich kann eine zweimal tägliche Anwendung (12-stündig) in Erwägung gezogen werden.

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

- Akute Otitis media
Als Anfangsbehandlung einer akuten Otitis media kann eine Einzeldosis Ceftriaxon 50 mg/kg intramuskulär verabreicht werden. Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass Ceftriaxon 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 beachten.

- Disseminierte Lyme-Borreliose (Früh- [II] und Spätstadium [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 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
50 mg/kg	Einmal täglich	Behandlung neutropenischer Patienten mit Fieber bei Verdacht auf eine bakteriell bedingte Infektion
		Bakterielle Meningitis
		Bakterielle Endokarditis

* Bei dokumentierter Bakteriämie sind Dosen im oberen Bereich des empfohlenen Dosierungsbereiches in Betracht zu ziehen.
Eine Maximaldosis von 50 mg/kg täglich soll nicht überschritten werden.

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

- Akute Otitis media
Als Anfangsbehandlung einer akuten Otitis media kann eine Einzeldosis Ceftriaxon 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 beachten.

Dauer der Anwendung

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

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 von 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 angeraten.

Patienten mit schwerer Leber- und Nierenfunktionsstörung

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

Art der Anwendung

Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.

Ceftriaxon Kalceks 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung kann zur i.m.-Injektion, langsamen i.v.-Injektion und i.v.-Infusion angewendet werden.

Ceftriaxon Kalceks 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung kann zur i.m.-Injektion und i.v.-Infusion angewendet werden.

Intramuskuläre Anwendung

Ceftriaxone Kalceks kann als tiefe intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Intramuskuläre Injektionen sind in einen großen Muskel zu verabreichen und nicht mehr als 1 g sind an einer Stelle zu injizieren. Dosen über 1 g sind auf mehr als eine Stelle verteilt zu injizieren (siehe Abschnitt 6.6). Dosen über 2 g sollen intravenös angewendet werden. Die intramuskuläre Anwendung ist in Betracht zu ziehen, wenn die intravenöse Anwendung nicht möglich oder für den Patienten weniger geeignet ist.

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

Intravenöse Anwendung

Ceftriaxon Kalceks 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung kann als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten (bevorzugter Verabreichungsweg) oder als langsame intravenöse Injektion über 5 Minuten verabreicht werden. Intermittierende intravenöse Injektionen sind vorzugsweise in größere Venen über 5 Minuten zu verabreichen.

Ceftriaxon Kalceks 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung kann als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten angewendet werden.

Bei Säuglingen und Kindern bis zu 12 Jahren sind intravenöse Dosen von 50 mg/kg und mehr als Infusion zu verabreichen. Bei Neugeborenen sind intravenöse Dosen über einen Zeitraum von 60 Minuten zu verabreichen, um das potenzielle Risiko einer Bilirubin-Enzephalopathie zu verringern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Ceftriaxon ist kontraindiziert bei Neugeborenen ($\leq$ 28 Tage), die eine Behandlung mit intravenösen Calcium-haltigen Lösungen, einschließlich Calcium-haltiger 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 Ceftriaxon-Calcium besteht (siehe Abschnitt 4.3).

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

Ceftriaxon-Calcium-Ausfällungen können sich auch bilden, wenn Ceftriaxon mit Calcium-haltigen Lösungen in derselben Infusionsleitung vermischt wird. Ceftriaxon darf daher nicht mit Calcium-haltigen Infusionslösungen 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.

Die Farbe der Lösung nach der Rekonstitution/Verdünnung ist je nach Dauer der Lagerung, Konzentration und verwendetem Lösungsmittel leicht gelblich bis bräunlich-gelb. Die hat jedoch keinen Einfluss auf die Wirksamkeit des Arzneimittels.

Hinweise zur Rekonstitution/Verdünnung 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.

Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion) gegen irgendein anderes Betalaktam-Antibiotikum (Penicilline, Monobaktame oder Carbapeneme) in der Vorgeschichte.

Ceftriaxon ist kontraindiziert bei:

- Frühgeborenen bis zu einem postmenstruellen Alter von 41 Wochen (Gestationsalter + chronologisches Alter)*,
- termingerecht entbundenen Neugeborenen (bis zu einem Alter von 28 Tagen):
 - mit Hyperbilirubinämie, Gelbsucht oder Hypoalbuminämie oder Azidose, weil bei diesen Zuständen die Bilirubinbindung wahrscheinlich gestört ist*,
 - wenn sie eine intravenöse Calcium-Behandlung oder Calcium-haltige Infusionen 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 eine Lidocain-Lösung 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). Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom führen, einer schweren allergischen Reaktion, die einen Myokardinfarkt zur Folge haben kann (siehe Abschnitt 4.8). Bei Auftreten von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Ceftriaxon sofort abgebrochen 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 Nebenwirkungen 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 Calcium-haltigen Produkten

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

Kinder und Jugendliche

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

Ceftriaxon 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 Behandlung sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern berichtet.

Wenn ein Patient unter Ceftriaxon eine Anämie entwickelt, ist die Diagnose einer mit Cephalosporinen assoziierten Anämie in Betracht zu ziehen und Ceftriaxon bis zur Abklärung der Ursache abzusetzen.

Langzeitbehandlung

Bei längerer Behandlungsdauer ist in regelmäßigen Abständen ein großes Blutbild durchzuführen.

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 *Clostridioides 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.

Enzephalopathie

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

Schwere Nieren- und Leberinsuffizienz

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

Beeinflussung serologischer Testmethoden

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

In Anwesenheit von Ceftriaxon kann der Blutzuckerwert bei manchen Blutzuckerüberwachungssystemen fälschlicherweise als zu niedrig eingeschätzt werden. Siehe hierzu die Gebrauchsinformation des jeweiligen Überwachungssystems. Alternative Testmethoden sind, wenn möglich anzuwenden.

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.

Die Anwendung von Lidocain

Wird Lidocain-Lösung als Lösungsmittel verwendet, dürfen die Ceftriaxon-Lösungen 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 Lidocain-haltige Lösung darf auf keinen Fall intravenös verabreicht werden.

Cholelithiasis

Werden im Ultraschall Schatten beobachtet, ist an die Möglichkeit von Ceftriaxon-Calcium-Ausfällungen zu denken. Schatten, die irrtümlicherweise als Gallensteine gedeutet wurden, wurden bei Ultraschalluntersuchungen der Gallenblase festgestellt. Sie wurden mit größerer Häufigkeit unter Ceftriaxon-Dosen ab 1 g pro Tag beobachtet. Bei Kindern und Jugendlichen ist besondere Vorsicht geboten. Nach Beendigung der Behandlung mit Ceftriaxon verschwinden diese

Ausfällungen. Diese Befunde waren in seltenen Fällen von Symptomen begleitet. In Fällen, bei denen Symptome auftreten, wird eine konservative, nicht-chirurgische Behandlung empfohlen, und der Arzt soll auf der Basis einer speziellen Risikoabschätzung das Absetzen von Ceftriaxon in Erwägung ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Cholestase

Fälle von möglicherweise cholestatisch bedingter Pankreatitis sind bei Patienten berichtet worden, die mit Ceftriaxon behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Patienten hatten Risikofaktoren für eine Cholestase und für Gallen-Sludge, z. B. eine umfangreiche Vorbehandlung, eine schwere Erkrankung oder eine vollständige parenterale Ernährung. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass von Ceftriaxon 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 soll ein Ultraschall gemacht werden. Die Anwendung bei Patienten mit Nephrolithiasis in der Vorgeschichte oder mit Hyperkalzurie soll vom Arzt einer speziellen Risiko-Nutzen-Abschätzung unterzogen werden.

Natrium

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

Dieses Arzneimittel enthält 83 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 4,15 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Ceftriaxon-Calcium-Ausfällungen können sich auch bilden, wenn Ceftriaxon mit Calcium-haltigen Lösungen in derselben Infusionsleitung vermischt wird. Ceftriaxon darf nicht gleichzeitig mit Calcium-haltigen 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 Calcium-haltige 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 haben ein erhöhtes Risiko der Ausfällung von Ceftriaxon-Calcium bei Neugeborenen ergeben (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 und 6.2).

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

Es besteht kein eindeutiger Nachweis dafür, dass die Nierentoxizität von Aminoglykosiden bei Verwendung mit Cephalosporinen erhöht wird. Die empfohlene Überwachung der Aminoglykosid-Konzentrationen (und der Nierenfunktion) in der klinischen Praxis 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 Calcium-haltigen Produkten oder Wechselwirkungen zwischen intramuskulär verabreichtem Ceftriaxon und Calcium-haltigen (intravenösen oder oralen) Produkten vor.

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

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

Ebenso können nicht-enzymatische Methoden zur Harnzuckerbestimmung ein falsch-positives Resultat ergeben. Deshalb ist der Harnzucker unter der Therapie mit Ceftriaxon enzymatisch zu bestimmen.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ceftriaxon passiert die Plazentaschranke. Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Ceftriaxon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen hinsichtlich der embryonalen, fetalen, peri- oder postnatalen Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Ceftriaxon ist Schwangeren, besonders in den ersten drei Monaten, nur zu verordnen, wenn der therapeutische Nutzen die Risiken überwiegt.

Stillzeit

Ceftriaxon wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. In therapeutischen Dosen sind keine Wirkungen von Ceftriaxon beim gestillten Säugling zu erwarten, obwohl ein Risiko für Diarrhö und Pilzinfektionen der Schleimhäute nicht ausgeschlossen werden kann. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist zu berücksichtigen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder auf die Behandlung mit Ceftriaxon verzichtet werden soll / die Behandlung mit Ceftriaxon zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

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 sollen beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Den Häufigkeitsangaben in der nachstehenden Tabelle liegt folgende Klassifizierung nach MedDRA zugrunde: häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt^a
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Mykose des Genitaltrakts	Pseudo-membranöse 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 ^b
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Benommenheit	Enzephalopathie	Konvulsionen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Vertigo
Herzerkrankungen				Kounis-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Bronchospasmus	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö ^b Weicher Stuhl	Übelkeit Erbrechen		Pankreatitis ^b Stomatitis Glossitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Leberenzymwerte			Gallenblasenausfällung ^b Kernikterus Hepatitis ^c Cholestatische Hepatitis ^{b,c}
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag	Pruritus	Urtikaria	Stevens-Johnson-Syndrom ^b Toxische epidermale Nekrolyse ^b Erythema multiforme Akute generalisierte

				exanthematische Pustulose Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) ^b
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Hämaturie Glukosurie	Oligurie Renale Ausfällungen (reversibel)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Phlebitis Schmerzen an der Injektionsstelle Fieber	Ödeme Schüttelfrost	
Untersuchungen		Kreatinin im Blut erhöht		Coombs-Test falsch positiv ^b Galaktosämie-Test falsch positiv ^b Nicht-enzymatische Methoden zur Glukosebestimmung falsch positiv ^b

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

^b Siehe Abschnitt 4.4

^c Üblicherweise reversibel nach Absetzen von Ceftriaxon.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

Ceftriaxon-Calcium-Salz-Ausfällung

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

Ausfällungen im Harntrakt wurden beobachtet, und zwar meistens bei Kindern, die entweder mit hohen Tagesdosen (z. B. ≥ 80 mg/kg/Tag) oder Gesamtdosen von über 10 g behandelt worden waren und noch andere Risikofaktoren aufwiesen (z. B. verminderte Flüssigkeitszufuhr, Bettlägerigkeit, usw.). Diese Ereignisse können mit oder ohne Symptome auftreten und zu einer Harnleiterobstruktion und einem postrenalen akuten Nierenversagen führen, und sind nach Absetzen von Ceftriaxon reversibel (siehe Abschnitt 4.4).

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

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

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung können die Symptome Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö auftreten. Ceftriaxon-Konzentrationen können mittels Hämodialyse oder Peritonealdialyse nicht gesenkt werden. Es gibt kein spezifisches Antidot. Zur Behandlung von Patienten nach Überdosierung werden symptomatische Maßnahmen empfohlen.

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

Die von The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) festgelegten Mindesthemmkonzentrationen (MHK) sind auf der Website der European Medicines Agency (EMA)

aufgeführt: [https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-\(mic\)-breakpoints-section](https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-(mic)-breakpoints-section)

Klinische Wirksamkeit gegen spezielle Erreger

Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann bei einzelnen Spezies örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind lokale Informationen zur Resistenz wichtig, insbesondere bei der Behandlung schwerwiegender Infektionen. Wenn die lokale Prävalenz von Resistenzen die Anwendung von Ceftriaxon zumindest bei einigen Infektionsarten in Frage stellt, ist, wenn nötig, Expertenrat einzuholen.

Üblicherweise empfindliche Spezies

Gram-positive Aerobier

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

Gram-negative Aerobier

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

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können

Gram-positive Aerobier

Staphylococcus epidermidis⁺
Staphylococcus haemolyticus⁺
Staphylococcus hominis⁺

Gram-negative Aerobier

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

Anaerobier

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Clostridium perfringens

Von Natur aus resistente Mikroorganismen

Gram-positive Aerobier

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Gram-negative Aerobier

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobier

Clostridioides 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-Zeit-Kurve nach intramuskulärer Verabreichung ist äquivalent zu der Fläche, die nach intravenöser Gabe einer äquivalenten Dosis gemessen wird.

Intravenöse Anwendung

Nach einer intravenösen Bolusgabe von 500 mg und 1 g Ceftriaxon werden maximale Ceftriaxon-Plasmakonzentrationen von im Mittel 120 bzw. 200 mg/l erreicht. Nach intravenöser Infusion von Ceftriaxon 500 mg, 1 g und 2 g liegen die Ceftriaxon-Konzentrationen im Plasma bei etwa 80, 150 und 250 mg/l.

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 Eliminationshalbwertszeit 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-Ceftriaxons 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 Gesamtclearance der Substanz beiträgt, wobei der Anstieg des Verteilungsvolumens parallel zur Gesamtclearance 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 und Kindern höher als bei Erwachsenen.

Linearität/Nicht-Linearität

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Wie für andere Betalaktame 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.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Ceftriaxon potenziell toxisch für die Umwelt sein kann (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Nach Berichten in der Literatur ist Ceftriaxon nicht kompatibel mit Amsacrin, Vancomycin, Fluconazol und Aminoglykosiden.

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

Insbesondere sind Lösungsmittel, die Calcium enthalten (z. B. Ringer- oder Hartmann-Lösung), nicht für die Rekonstitution von Ceftriaxon Pulver in Durchstechflaschen oder für die weitere Verdünnung einer rekonstituierten Ceftriaxon-Lösung für die intravenöse Anwendung zu verwenden, weil sich Präzipitate bilden können. Ceftriaxon darf nicht mit Calcium-haltigen Infusionslösungen, einschließlich Lösungen zur vollständigen parenteralen Ernährung, gemischt oder gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8).

Wenn eine Kombinationsbehandlung mit Ceftriaxon und einem anderen Antibiotikum beabsichtigt ist, darf die Anwendung nicht in der gleichen Spritze oder gleichen Infusionslösung erfolgen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Rekonstitution mit Lidocain-Hydrochlorid 10 mg/ml (1 %) Lösung zur intramuskulären Injektion

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 6 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Zubereitung sofort anzuwenden, es sei denn, die Methode der Rekonstitution schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wird die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Nach Rekonstitution zur intravenösen Injektion

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 48 Stunden bei 2-8 °C bzw. 12 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Zubereitung sofort anzuwenden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort angewendet wird, ist der Anwender für die Dauer der Lagerung und die Bedingungen vor der Anwendung verantwortlich. Sofern die Rekonstitution der

gebrauchsfertigen Lösung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C aufzubewahren.

Nach Rekonstitution zur intravenösen Infusion

Die gebrauchsfertige Lösung soll sofort nach der Rekonstitution verdünnt werden.

Nach Verdünnung zur intravenösen Infusion

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 48 Stunden bei 2-8 °C bzw. 12 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Zubereitung sofort anzuwenden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort angewendet wird, ist der Anwender für die Dauer der Lagerung und die Bedingungen vor der Anwendung verantwortlich. Sofern die Verdünnung der gebrauchsfertigen Lösung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Pulver ist in einer Durchstechflasche aus farblosem Glas abgefüllt, die mit einem grauen Bromobutylgummistopfen mit einer Aluminiumkappe und einer dunkelblauen Flip-off-Kappe aus Kunststoff verschlossen ist.

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

Pulver ist in einer Durchstechflasche aus farblosem Glas abgefüllt, die mit einem grauen Bromobutylgummistopfen mit einer Aluminiumkappe und einer orangenen Flip-off-Kappe aus Kunststoff verschlossen ist.

Die Durchstechflaschen sind in Umkartons verpackt.

Packungsgrößen: 1 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung.

Zu den Aufbewahrungsbedingungen der rekonstituierten und verdünnten Lösungen siehe Abschnitt 6.3.

Die Kompatibilität mit den folgenden Lösungen wurde nachgewiesen:

- Wasser für Injektionszwecke,
- Lidocain-Hydrochlorid 10 mg/ml (1 %) Lösung (nur zur intramuskulären Injektion),
- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung,
- Glucose 50 mg/ml (5 %) Lösung,
- Glucose 100 mg/ml (10 %) Lösung,
- Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) Lösung und Glukose 25 mg/ml (2,5 %) Lösung.

Intramuskuläre Injektion

Zur intramuskulären Injektion wird 1 g Ceftriaxon in 3,5 ml 1%iger Lidocain-Hydrochlorid-Lösung gelöst oder 2 g Ceftriaxon in 7 ml 1%iger Lidocain-Hydrochlorid-Lösung gelöst.

Die Lösung ist tief intramuskulär zu injizieren. Dosen über 1 g sind auf mehr als eine Stelle verteilt zu injizieren (siehe Abschnitt 4.2).

Ceftriaxon Kalceks soll nicht mit anderen Arzneimitteln in der gleichen Spritze gemischt werden, mit Ausnahme von 1%iger Lidocain-Hydrochlorid-Lösung (nur zur intramuskulären Injektion).

Wird Lidocain als Lösungsmittel verwendet, darf die gebrauchsfertige Lösung auf keinen Fall intravenös angewendet werden.

Intravenöse Injektion

Zur intravenösen Injektion wird 1 g Ceftriaxon in 10 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Injektion wird direkt in eine Vene oder über eine intravenöse Infusionsleitung über 5 Minuten verabreicht.

Die Konzentration von Ceftriaxon in der endgültigen Lösung für die intravenöse Injektion beträgt 93 mg/ml.

Intravenöse Infusion

Für die intravenöse Infusion werden 1 g oder 2 g Ceftriaxon gelöst und, falls erforderlich, mit einer der oben aufgeführten kompatiblen Calcium-freien Lösungen weiter verdünnt (außer Lidocain-Hydrochlorid-Lösung, da Lidocain-Lösungen niemals intravenös verabreicht werden dürfen).

Die Konzentration von Ceftriaxon in der endgültigen Lösung für die intravenöse Infusion beträgt 48 mg/ml:

Ceftriaxon Kalceks Pulver	Volumen des Lösungsmittels	Konzentration von Ceftriaxon in der endgültigen Lösung
1 g	20 ml	48 mg/ml
2 g	40 ml*	48 mg/ml

* Zunächst wird das Pulver in 20 ml eines kompatiblen Lösungsmittels rekonstituiert. Die rekonstituierte Lösung wird mit 20 ml eines kompatiblen Lösungsmittels auf eine Konzentration von 48 mg/ml verdünnt, wobei ein geeignetes Gerät zur Verabreichung (z. B. eine Infusionspumpe oder ein Infusionsbeutel) verwendet wird.

Es wird empfohlen, die intravenöse Infusionsleitung nach jeder Verabreichung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung zu spülen, um die Verabreichung der gesamten Dosis sicherzustellen.

Die Infusion ist über mindestens 30 Minuten zu verabreichen.

Bei Neugeborenen sind intravenöse Dosen über einen Zeitraum von 60 Minuten zu verabreichen, um das Risiko einer Bilirubin-Enzephalopathie zu verringern (weitere Informationen siehe Abschnitt 4.2).

Die Farbe der Lösung nach der Rekonstitution/Verdünnung ist je nach Dauer der Lagerung, Konzentration und verwendetem Lösungsmittel leicht gelblich bis bräunlich-gelb. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf die Wirksamkeit des Arzneimittels.

Rekonstituierte/verdünnte Lösungen sind vor der Verwendung visuell zu überprüfen. Nur klare Lösungen frei von sichtbaren Partikeln dürfen verwendet. Das rekonstituierte Arzneimittel ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt, und nicht verwendete Lösung muss verworfen werden.

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland

Tel.: +371 67083320

E-Mail: kalceks@kalceks.lv

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ceftriaxon Kalceks 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: Z.Nr.: 141534

Ceftriaxon Kalceks 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: Z.Nr.: 141535

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 9.1.2023

10. STAND DER INFORMATION

05/2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.