

# CEFOTRIX 2,0 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cefotrix 2,0 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 2,0 g Durchstechflasche enthält 2,0 g Ceftriaxon (als Dinatrium-Hydrat).

## 3. DARREICHUNGSFORM

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Ceftriaxon wird für die Behandlung der folgenden Infektionen verwendet, die durch Ceftriaxon-empfindliche Mikroorganismen verursacht werden und bei denen eine parenterale Behandlung notwendig ist (siehe Abschnitt 5.1):

- ▶ Infektionen der:
  - ▶ Atemwege einschließlich Infektionen von Hals und Nase
  - ▶ Ohren
  - ▶ Nieren und Harnwege
  - ▶ Haut und Weichteile einschließlich Wundinfektionen
  - ▶ Genitalien einschließlich Gonorrhoe
  - ▶ Bauchhöhle; Ceftriaxon sollte zusammen mit einem gegen anaerobe Bakterien wirksamen Antibiotikum eingesetzt werden.
  - ▶ Knochen und Gelenke
- ▶ Sepsis
- ▶ Hirnhautentzündung (Meningitis)
- ▶ Lyme-Borreliose (vor allem Stadium II und III) (durch Zecken übertragene Infektion)
- ▶ Perioperative Prophylaxe bei erhöhtem Infektionsrisiko. Bei kolorektalen Eingriffen sollte Ceftriaxon mit einem Antibiotikum, das auch Anaerobier abdeckt, kombiniert werden.

Die offiziellen Richtlinien für den geeigneten Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Art und Weise der Anwendung

Cefotrix 2,0 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung kann nach Herstellen der Lösung nach den unten stehenden Angaben (siehe Abschnitt 6.6) als intravenöse Infusion verabreicht werden.

Dosierung und Art der Anwendung orientieren sich an der Schwere und Lokalisation der Infektion, der Empfindlichkeit der verursachenden Krankheitserreger und dem Alter und Zustand des Patienten. Die intravenöse Injektion sollte über mindestens 2 – 4 Minuten in die Vene oder in das Infusionsbesteck erfolgen.

Calcium-enthaltende Lösungen (z. B. Ringer-Lösung, Hartmann-Lösung) dürfen nicht zum Rekonstituieren der Ceftriaxon-Flaschen oder zum weiteren Verdünnen einer rekonstituierten Flasche für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, weil sich ein Präzipitat bilden kann. Zur Bildung von Ceftriaxon-Calcium-Präzipitaten kann es auch kommen, wenn Ceftriaxon über denselben Infusionsschlauch wie Calcium-enthaltende Lösungen verabreicht wird. Daher darf Ceftriaxon weder mit Calcium-enthaltenden Lösungen gemischt

noch gleichzeitig damit verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 6.2).

Für andere Arten der Anwendung ist Ceftriaxon in weiteren Stärken erhältlich.

#### Normale Dosierung

*Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren mit einem Körpergewicht  $\geq 50$  kg:*

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

*Neugeborene (0 – 14 Tage alt):*

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

*Kinder im Alter von 15 Tagen – 12 Jahren mit einem Körpergewicht  $< 50$  kg:*

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

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

*Ältere Menschen:*

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

Altersgruppe	Normale Dosierung	Anwendungshäufigkeit
Neugeborene (0 – 14 Tage)	20 – 50 mg/kg KG maximal: 50 mg/kg KG	Einmal täglich
Kinder 15 Tage – 12 Jahre < 50 kg	20 – 80 mg/kg KG maximal: 80 mg/kg KG	Einmal täglich
Jugendliche über 12 – 17 Jahre $\geq 50$ kg	1 – 2 g maximal: 4 g	Einmal täglich
Erwachsene $\geq 17$ Jahre	1 – 2 g maximal: 4 g	Einmal täglich
Ältere Menschen	1 – 2 g maximal: 4 g	Einmal täglich

#### Besondere Dosierungsempfehlungen

##### Meningitis:

Die Behandlung beginnt mit 100 mg pro kg Körpergewicht einmal täglich – aber nicht mehr als 4 g täglich. Nach Bestimmung der Empfindlichkeit des Erregers kann die Dosis entsprechend reduziert werden.

Bei Neugeborenen im Alter von 0 – 14 Tagen darf die Dosis 50 mg/kg KG/24 h nicht überschreiten.

##### Perioperative Prophylaxe:

Die normale Tagesdosis Ceftriaxon ist 30 – 90 Minuten vor der Operation zu verabreichen. In der Regel genügt eine einmalige Anwendung.

##### Gonorrhoe:

Bei unkomplizierter Infektion: 250 mg intramuskulär als Einmaldosis. Bei komplizierter Infektion ist entsprechend verfügbaren offiziellen Leitlinien zu behandeln.

Vor Behandlungsbeginn ist durch geeignete diagnostische Maßnahmen (Dunkelfeld-Mikroskopie und Bluttests wie VDRL oder RPR und FTA-ABS) eine Syphilis (*Treponema pallidum*) auszuschließen.

##### Lyme-Borreliose (Stadium II und III):

Bei Erwachsenen und Jugendlichen, die älter als 12 Jahre sind, beträgt die therapeutische Dosierung 50 mg/kg Körpergewicht einmal täglich bis zu einer Maximaldosis von 2 g, über 14 Tage verabreicht. Bei Kindern bis zum 12. Lebensjahr ist die Dosierung 50 bis 100 mg/kg Körpergewicht einmal täglich bis zu einer Maximaldosis von 2 g, über mindestens 14 Tage verabreicht.

##### Niereninsuffizienz:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Anpassung der Ceftriaxon-Dosis nicht notwendig, wenn die Leberfunktion normal ist. Bei Niereninsuffizienz mit einer reduzierten Kreatinin-Clearance von  $< 10$  ml/min sollte die Tagesdosis Ceftriaxon bei erwachsenen Patienten 2 g nicht überschreiten.

##### Leberinsuffizienz:

Die Dosis muss bei Patienten mit einer Lebererkrankung unter der Voraussetzung, dass die Nierenfunktion normal ist (siehe Abschnitt 4.8), nicht geändert werden.

Bei gleichzeitig vorliegender schwerer Nieren- und Leberinsuffizienz muss die Serumkonzentration von Ceftriaxon regelmäßig überwacht und die Dosis für Kinder und Erwachsene entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

##### Hämo- oder Peritonealdialyse:

Da Ceftriaxon nur in sehr geringem Maße dialysierbar ist, ist eine Zusatzdosis Ceftriaxon nach der Dialyse nicht erforderlich. Serumkonzentrationen sollten jedoch überwacht werden, falls eine Dosisanpassung notwendig wird, da die Eliminationsrate bei diesen Patienten reduziert sein kann. Bei Patienten mit kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) kann Ceftriaxon entweder intravenös verabreicht oder auch im Fall von CAPD-assoziierten Infektionen direkt der Dialyselösung zugefügt werden (z. B. 1 – 2 g Ceftriaxon in die erste Dialyseflüssigkeit des jeweiligen Behandlungstages) (siehe Abschnitt 6.6).

#### Dauer der Behandlung

Die normale Dauer der Behandlung richtet sich nach den Infektionsmerkmalen. Im Allgemeinen sollte die Anwendung von Ceftriaxon mindestens 48 bis 72 Stunden über die Normalisierung der Körpertemperatur und die nachweisliche Eradikation der Krankheitserreger hinaus erfolgen. Dosierungsempfehlungen für besondere Indikationen sind zu berücksichtigen.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, gegen andere Cephalosporine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

# CEFOTRIX 2,0 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Ceftriaxon ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Beta-Laktam-Antibiotika. Bei Patienten, die überempfindlich auf Penicillin sind, sollte die Möglichkeit von allergischen Kreuzreaktionen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4). Neugeborene mit Hyperbilirubinämie und Frühgeborene dürfen nicht mit Ceftriaxon behandelt werden. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Ceftriaxon Bilirubin aus seiner Bindung an Serumalbumin verdrängen kann und dadurch bei diesen Patienten möglicherweise eine Bilirubin-Enzephalopathie entstehen kann.

Ceftriaxon ist kontraindiziert bei:

- ▶ unreifen Neugeborenen bis zu einem korrigierten Alter von 41 Wochen (Gestationswochen + Lebenswochen),
- ▶ reifen Neugeborenen (bis zum 28. Lebensstag):
  - ▶ mit Ikterus, Hypalbuminämie oder Azidose, weil unter diesen Bedingungen wahrscheinlich die Bilirubinbindung beeinträchtigt ist;
  - ▶ wenn bei diesen Patienten die intravenöse Verabreichung von Calcium oder die Gabe Calcium-enthaltender Infusionen erforderlich ist (oder voraussichtlich notwendig werden wird), weil das Risiko der Ceftriaxon-Calcium-Präzipitatbildung besteht (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 6.2).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei vermuteten oder nachgewiesenen Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* sind hohe Resistenzraten (> 60 %) gegen Ceftriaxon in zumindest einigen europäischen Ländern zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.1). Bei Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa* mit nachgewiesener Empfindlichkeit gegen Ceftriaxon ist eine Kombination mit Aminoglykosiden sicherzustellen, um eine Sekundärresistenz zu vermeiden.

Bei der Behandlung von Infektionen durch andere Bakterien bei Patienten mit neutropenischem Fieber sollte Ceftriaxon mit einem Aminoglykosid kombiniert werden.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei anderen Cephalosporinen kann das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks selbst durch Erhebung einer gründlichen Anamnese nicht ausgeschlossen werden.

Besondere Sorgfalt ist geboten zur Feststellung früherer Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicillin oder auf andere Beta-Laktam-Arzneimittel, weil Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber diesen Arzneimitteln auch auf Ceftriaxon überempfindlich reagieren können (Kreuzallergie).

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Ceftriaxon treten mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit bekannten anderen Allergien oder mit Asthma bronchiale auf.

Infusionen mit Ceftriaxon sollten ebenfalls mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit allergischer Diathese angewendet werden, weil Überempfindlichkeitsreaktionen nach intravenöser Injektion schneller auftreten und schwerer verlaufen (siehe Abschnitt 4.8).

Überempfindlichkeitsreaktionen können in allen Schweregraden bis hin zum anaphylaktischen Schock auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Ceftriaxon ist über schwere kutane Nebenwirkungen (Stevens-Johnson-Syndrom oder Lyell-Syndrom / toxische epidermale Nekrolyse und Arzneimittel-exanthem 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 selbst-limitierenden Verlauf oder kann symptomatisch behandelt werden. Bei Auftreten einer derartigen Reaktion soll die Antibiotika-Behandlung nicht abgebrochen werden.

Bei schwerer Niereninsuffizienz und gleichzeitig bestehender Störung der Leberfunktion ist eine Reduktion der Dosierung, wie in Abschnitt 4.2 aufgezeigt, erforderlich.

Bei gleichzeitig bestehender Störung der Nieren- und Leberfunktion sollte der Serumspiegel von Ceftriaxon in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

Jede Anwendung von Antibiotika kann zur Vermehrung von Erregern führen, die gegen das eingesetzte Arzneimittel unempfindlich sind. Auf Zeichen einer folgenden Sekundärinfektion mit solchen Erregern (einschließlich Candida und Pilze) ist zu achten. Sekundärinfektionen sind entsprechend zu behandeln (siehe Abschnitt 5.1).

Das Auftreten einer pseudomembranösen Kolitis ist wie bei fast allen Antibiotika, einschließlich Ceftriaxon, bekannt. Diese Diagnose sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die eine Diarrhö während oder kurz nach Behandlung mit Ceftriaxon entwickeln (siehe Abschnitt 4.8).

*Clostridioides-difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde bei der Anwendung mit fast allen antibakteriellen Wirkstoffen, einschließlich Ceftriaxon, berichtet und kann mit Schweregraden von mildem Durchfall bis zur tödlich verlaufenden Kolitis auftreten. Die Behandlung mit antibakteriellen Wirkstoffen verändert die normale Flora des Dickdarms und führt zu vermehrtem Wachstum von *C. difficile*.

*C. difficile* produziert die Toxine A und B, die zur Entstehung einer CDAD beitragen. Hypertoxin produzierende Stämme von *C. difficile* verursachen eine erhöhte Morbidität und Mortalität, da diese Infektionen möglicherweise nicht auf eine antimikrobielle Therapie ansprechen und eine Kolektomie erfordern können. CDAD muss bei allen Patienten in Betracht gezogen werden, die nach der Anwendung von Antibiotika Diarrhö entwickeln. Dabei ist eine sorgfältige Anamnese erforderlich, da Berichte vorliegen, dass CDAD auch noch bis zu zwei Monate nach der Verabreichung des antibakteriellen Wirkstoffes auftreten kann.

Wenn CDAD vermutet oder bestätigt wird, müssen laufende Antibiotikabehandlungen, die nicht gegen *C. difficile* gerichtet sind, möglicherweise abgesetzt werden. Abhängig von den klinischen Befunden muss ein geeignetes Flüssigkeits- und Elektrolyt-Management, Protein-Supplementierung,

antibiotische Behandlung von *C. difficile* und die Vorstellung beim Chirurgen eingeleitet werden.

Wie bei anderen antibakteriellen Substanzen können Superinfektionen mit nicht empfindlichen Mikroorganismen auftreten.

Eine Überwachung der Nieren- und Leberfunktion und hämatologischer Parameter ist bei Langzeitbehandlung angezeigt (siehe Abschnitt 4.8).

Ceftriaxon kann vor allem nach höheren als den empfohlenen Dosen in der Gallenblase und den Nieren ausfallen und ist dann im Ultraschall als Schatten festzustellen (siehe Abschnitt 4.8). Diese Schatten sind jedoch Calcium-Ceftriaxon-Präzipitate, die nach Abschluss oder Abbruch der Ceftriaxon-Therapie wieder verschwinden. Diese Befunde wurden nur selten mit Symptomen in Verbindung gebracht. In symptomatischen Fällen wird eine nicht-chirurgische konservative Behandlung empfohlen. Das Absetzen der Ceftriaxon-Behandlung in symptomatischen Fällen liegt im Ermessen des Arztes.

#### Enzephalopathie

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

#### Wechselwirkungen mit Calcium-enthaltenden Arzneimitteln

Es gibt Berichte über letale Reaktionen mit Calcium-Ceftriaxon-Präzipitaten in Lunge und Niere von Frühgeborenen und Neugeborenen, die jünger als einen Monat waren. In mindestens einem dieser Fälle waren Ceftriaxon und die Calcium-enthaltenden Lösungen über separate Infusionsschläuche und zu unterschiedlichen Zeiten verabreicht worden. Laut der Fachliteratur wurden außer bei Neugeborenen bei keinen anderen Patienten intravasale Präzipitationen nach Behandlung mit Ceftriaxon und Calcium-enthaltenden Lösungen oder irgendwelchen anderen Calcium-haltigen Produkten beobachtet. *In-vitro*-Studien belegen, dass bei Neugeborenen ein im Vergleich zu anderen Altersgruppen erhöhtes Risiko der Ceftriaxon-Calcium-Ausfällung besteht.

Bei Patienten aller Altersstufen darf Ceftriaxon weder mit Calcium-enthaltenden Lösungen für die intravenöse Verabreichung gemischt noch gleichzeitig damit verabreicht werden, auch dann, wenn die Verabreichung über getrennte Infusionsschläuche erfolgen soll.

Bei Patienten, die älter als 28 Tage sind, können Ceftriaxon und Calcium-enthaltende Lösungen jedoch sequentiell, d. h. nacheinander verabreicht werden, sofern an unterschiedlichen Körperstellen gelegte Infusionsschläuche verwendet werden oder der Infusionsschlauch zwischen den Infusionen ausgetauscht bzw. gründlich mit physiologischer Kochsalzlösung gespült wird, um Ausfällungen zu vermeiden. Bei Patienten, die langfristige Infusionen Calcium-enthaltender TPN-Lösungen brauchen, wird der Therapeut eventuell die Anwendung

# CEFOTRIX 2,0 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

von Antibiotika, die nicht mit einem vergleichbaren Präzipitationsrisiko einhergehen, in Betracht ziehen. Falls Ceftriaxon bei Patienten, die langfristig parenteral ernährt werden müssen, als unverzichtbar erachtet wird, können die TPN-Lösungen und Ceftriaxon gleichzeitig, aber über an unterschiedlichen Lokalisationen gelegte Infusionsschläuche verabreicht werden. Alternativ kann die Infusion der TPN-Lösung für die Zeit der Ceftriaxon-Infusion unterbrochen und die empfohlene Spülung des Infusionssystems zwischen den verschiedenen Lösungen durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.8, 5.2 und 6.2).

Patienten mit Risikofaktoren für Gallenstau / Sludge, z. B. vorangegangene aufwendige Therapie, schwere Erkrankung und komplette parenterale Ernährung, haben ein erhöhtes Pankreatitisrisiko (siehe Abschnitt 4.8). Eine auslösende Rolle für mit Ceftriaxon in Zusammenhang stehende Gallenpräzipitationen ist nicht auszuschließen.

Alle Cephalosporine neigen dazu an der Oberfläche von Erythrozytenmembranen absorbiert zu werden und mit Antikörpern gegen das Medikament einen positiven Coombs-Test auszulösen, gelegentlich mit einer leichten hämolytischen Anämie. In dieser Hinsicht kann eine Kreuzreaktivität mit Penicillinen nicht ausgeschlossen werden.

Bei mit Ceftriaxon behandelten Patienten wurden selten Fälle von Pankreatitis berichtet, die möglicherweise durch biliäre Obstruktion verursacht wurden. Die meisten Patienten besaßen Risikofaktoren für Gallenstau / Sludge, wie z. B. vorausgegangene größere Eingriffe, schwere Erkrankungen und komplette parenterale Ernährung. Eine auslösende oder unterstützende Rolle der mit Ceftriaxon in Zusammenhang gebrachten Gallenpräzipitationen ist nicht auszuschließen. In Fällen mit schwerer Nieren- und Leberinsuffizienz sollte die Dosierung entsprechend den bestehenden Empfehlungen verringert werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ceftriaxon bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern wurde für die im Abschnitt Dosierung und Verabreichung genannten Dosierungen untersucht. Studien haben gezeigt, dass Ceftriaxon, wie einige andere Cephalosporine, Bilirubin aus Serum-Albumin verdrängen kann. Ceftriaxon sollte bei Neugeborenen (besonders Frühgeborene) mit einem Risiko für die Entwicklung einer Bilirubin-Enzephalopathie nicht verwendet werden.

Bei längerer Behandlung sollten in regelmäßigen Abständen ein großes Blutbild durchgeführt werden.

Dieses Arzneimittel enthält 7,2 mmol (oder 166 mg) Natrium pro Dosis, was bei Patienten mit einer kontrollierten Natrium-Diät zu berücksichtigen ist.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nach gleichzeitiger Verabreichung von hohen Dosen von Ceftriaxon und potenten Diuretika (z. B. Furosemid) wurde bisher keine Beeinträchtigung der Nierenfunktion beobachtet. Es gibt keine Hinweise, dass Ceftriaxon die renale Toxizität von Aminoglykosiden erhöht. Alkoholkonsum nach Verabreichung von Ceftriaxon zeigte keine Disulfiram-ähnliche Wirkung. Ceftriaxon enthält

keine N-Methylthiotetrazol-Gruppe wie bestimmte andere Cephalosporine, die mit einer möglichen Ethanol-Intoleranz und Blutungen in Verbindung gebracht werden. Die Ausscheidung von Ceftriaxon wird durch Probenecid nicht verändert. Im Gegensatz zu anderen Cephalosporinen schränkt Probenecid die tubuläre Sekretion von Ceftriaxon nicht ein.

In einer *In-vitro*-Studie wurden bei Kombination von Chloramphenicol und Ceftriaxon antagonistische Wirkungen beobachtet.

Es dürfen keine Calcium-haltigen Verdünnungsmittel, wie z. B. Ringer-Lösung oder Hartmann-Lösung, verwendet werden, um die Ceftriaxon-Fläschchen zu rekonstituieren oder ein rekonstituiertes Fläschchen für die intravenöse Verabreichung weiter zu verdünnen, da sich dabei ein Präzipitat bilden kann. Die Ausfällung von Ceftriaxon-Calcium kann auch auftreten, wenn Cefotrix 2,0 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung mit Calcium-haltigen Lösungen in der gleichen intravenösen Leitung gemischt wird. Cefotrix 2,0 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht gleichzeitig mit Calcium-haltigen *i.v.*-Lösungen, einschließlich kontinuierlichen Calcium-haltigen Infusionen wie zur parenteralen Ernährung über ein Y-Stück verabreicht werden. Allerdings können Ceftriaxon und Calcium-haltige Lösungen bei Patienten, die älter als 28 Tage sind, sequentiell, d. h. nacheinander verabreicht werden, sofern der Infusionsschlauch zwischen den Infusionen gründlich mit einer kompatiblen Flüssigkeit gespült wird. *In-vitro*-Studien mit Plasma von Erwachsenen und aus Nabelschnurblut von Neugeborenen zeigten, dass Neugeborene ein erhöhtes Risiko für die Ausfällung von Ceftriaxon-Calcium besitzen.

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

Im Fall einer gleichzeitigen Anwendung von Cephalosporinen und Aminoglykosiden wurde über ein erhöhtes Risiko einer Oto- und Nephrotoxizität berichtet. Eine Dosierungsanpassung kann erforderlich sein. Außerdem dürfen diese Arzneimittel nur getrennt verabreicht werden, um physikochemische Inkompatibilitäten zwischen Ceftriaxon und den Aminoglykosiden zu vermeiden.

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

### Orale Kontrazeptiva:

Ceftriaxon kann die Wirkung hormoneller Kontrazeptiva beeinträchtigen. Daher ist es ratsam, während der Behandlung und bis einen Monat nach der Behandlung, zusätzliche nicht-hormonelle Verhütungsmethoden anzuwenden.

### Labordiagnostische Tests:

Der Coombs-Test kann in seltenen Fällen während der Behandlung mit Ceftriaxon falsch positiv sein (siehe Abschnitt 4.4).

Unter Ceftriaxon kann, wie bei anderen Antibiotika, die Galactose-Bestimmung im Blut zu falsch positiven Ergebnissen führen.

Nicht-enzymatische Tests zur Glucosebestimmung im Urin können zu falsch positiven Ergebnissen führen. Deshalb sollte die Harnzuckerbestimmung während der Therapie mit Ceftriaxon enzymatisch durchgeführt werden.

Ceftriaxon kann zu falsch positiven Ergebnissen bei der Galactosebestimmung im Blut führen.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Über die Anwendung von Ceftriaxon bei schwangeren Frauen liegen keine Daten vor. Ceftriaxon ist plazentagängig. Über die Sicherheit während der Schwangerschaft liegen keine Untersuchungen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf Embryotoxizität, Fetotoxizität, Teratogenität oder nachteilige Effekte auf die männliche oder weibliche Fertilität, Geburt oder peri- und postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Bei Primaten wurde keine Embryotoxizität oder Teratogenität beobachtet. Als Vorsichtsmaßnahme sollte Ceftriaxon während der Schwangerschaft, vor allem während des ersten Trimenons, nur nach einer Nutzen-Risiko-Abschätzung durch den behandelnden Arzt angewendet werden.

### Stillzeit

Ceftriaxon wird in geringen Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden. Vorsicht ist geboten, wenn Ceftriaxon an stillende Mütter verabreicht wird. Beim gestillten Säugling können Diarrhö und Pilzinfektionen der Schleimhäute auftreten, so dass das Stillen abgebrochen werden muss. An eine mögliche Sensibilisierung ist zu denken.

### Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung – intramuskuläre Anwendung:

Die Anwendung von Ceftriaxon mit Lidocain ist während der Schwangerschaft und der Stillzeit kontraindiziert.

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

Ceftriaxon hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch kann Ceftriaxon manchmal Nebenwirkungen wie Hypotonie oder Schwindel hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8), welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

## 4.8 Nebenwirkungen

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

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

In vereinzelt Fällen wurden bei Frühgeborenen und bei termingerecht entbundenen Neugeborenen (nicht älter als 28 Tage), die intravenös Ceftriaxon und Calcium erhielten, schwere und in einigen Fällen zum Tod führende Reaktionen beobachtet. Bei der Autopsie wurden in Lunge und Niere Ceftriaxon-Calciumsalz-Präzipitationen gefunden. Das hohe Präzipitationsrisiko bei Neugeborenen ist ihrem geringen Blutvolumen und der im Vergleich zum Erwachsenen längeren Halbwertszeit von Ceftriaxon zuzuschreiben (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

# CEFOTRIX 2,0 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Folgende Nebenwirkungen, die spontan oder nach Abbruch der Behandlung zurückgehen, wurden in Verbindung mit der Anwendung von Ceftriaxon beobachtet.

In diesem Abschnitt werden Nebenwirkungen wie folgt definiert:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10 000 bis < 1/1000)
Sehr selten	(< 1/10 000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

## Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig	Eosinophilie Leukopenie Granulozytopenie Anämie (einschließlich hämolytische Anämie) Thrombozytopenie
Sehr selten	Gerinnungsstörungen Geringfügige Verlängerung der Prothrombinzeit
Nicht bekannt	Agranulozytose <sup>1</sup>

## Erkrankungen des Immunsystems

Selten	Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen (z. B. Bronchospasmus) <sup>2</sup> Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen bis zum anaphylaktischen Schock
Nicht bekannt	Jarisch-Herxheimer-Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)

## Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich	Mykosen des Genitaltrakts Superinfektionen mit nicht-empfindlichen Keimen (Candida, Pilze oder andere resistente Mikroorganismen)
--------------	--

## Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten	Fehlerhafter Coombs-Test <sup>3</sup>
--------	---------------------------------------

## Erkrankungen des Nervensystems

Selten	Kopfschmerzen Schwindel Drehschwindel Enzephalopathie
--------	--

## Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig	Stomatitis Glossitis Anorexie Übelkeit Erbrechen Bauchschmerz Durchfall / Diarrhö
Selten	Pseudomembranöse Enterokolitis <sup>4</sup>

## Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig	Gewebeverhärtung an der Injektionsstelle nach intramuskulärer Injektion Schmerzen an der Injektionsstelle Phlebitis <sup>5</sup> Wärmegefühl / Übelkeit <sup>5</sup> Die intramuskuläre Injektion ohne Lidocain ist schmerzhaft.
Selten	Fieber Schüttelfrost

## Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig	Erhöhte Leberenzyme im Serum <sup>6</sup>
Selten	Symptomatische Ausfällung von Ceftriaxon-Calciumsalz in der Gallenblase <sup>7</sup>
Nicht bekannt	Pankreatitis Hepatitis <sup>10</sup> , Cholestatische Hepatitis <sup>9, 10</sup>

## Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten	Oligurie Erhöhung der Serumkreatininkonzentration Glukosurie Hämaturie
Sehr selten	Präzipitate von Ceftriaxon in den Nieren pädiatrischer Patienten <sup>8</sup>

## Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig	Dermatitis Urtikaria Exanthem Pruritus Ödem
Nicht bekannt	Erythema multiforme Lyell-Syndrom / toxische Epidermololyse Stevens-Johnson-Syndrom Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4)

<sup>1</sup>) Agranulozytose (< 500/mm<sup>3</sup>), meist nach 10-tägiger Therapie und einer Gesamtdosis von mindestens 20 g Ceftriaxon.

<sup>2</sup>) Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen und anaphylaktischer Schock erfordern das sofortige Absetzen der Behandlung mit Ceftriaxon und die Einleitung von entsprechenden Notfallmaßnahmen.

<sup>3</sup>) Ceftriaxon kann wie andere Antibiotika bei der Galactose-Bestimmung im Blut zu falsch positiven Ergebnissen führen. Nicht-enzymatische Methoden für die Glukosebestimmung im Urin können ebenso zu falsch positiven Ergebnissen führen. Deshalb sollte die Glukosebestimmung während der Therapie mit Ceftriaxon enzymatisch durchgeführt werden.

<sup>4</sup>) Wenn während oder nach der Behandlung mit antibakteriellen Medikamenten schwerer, anhaltender Durchfall auftritt, sollte eine meistens durch *Clostridioides difficile* verursachte, pseudomembranöse Kolitis, die eine ernsthafte und sogar lebensbedrohliche Komplikation darstellt, in Betracht gezogen werden. Je nach Indikation sollte ein Abbruch der Behandlung mit Ceftriaxon erwogen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden: z. B. Einnahme von spezifischen Antibiotika / Chemotherapeutika mit klinisch nachgewiesener Wirksamkeit. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind kontraindiziert.

<sup>5</sup>) Nach schneller Injektion können Phlebitis, Hitzegefühl oder Übelkeit auftreten. Dies kann durch eine langsame Injektion (über 2 – 4 Minuten) minimiert werden.

<sup>6</sup>) AST, ALT und alkalische Phosphatase

<sup>7</sup>) Präzipitation von Ceftriaxon-Calciumsalz in der Gallenblase wurde beobachtet; dies trat meistens bei Patienten auf, die höhere Dosen als die empfohlene Standarddosis erhielten. Prospektive Studien bei Kindern zeigten eine variable

Inzidenz von Präzipitation bei intravenöser Anwendung, in einigen Studien von bis zu über 30 %. Die Inzidenz scheint bei langsamer Infusion (20 – 30 Minuten) niedriger zu sein. Dieser Effekt ist in der Regel asymptomatisch, aber in seltenen Fällen werden die Ausfällungen durch klinische Symptome wie Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen begleitet. In diesen Fällen wird eine symptomatische Behandlung empfohlen. Ein Abbruch der Behandlung mit Ceftriaxon ist ebenfalls in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4). Die Präzipitate sind nach Absetzen von Ceftriaxon in der Regel reversibel.

<sup>8</sup>) Davon sind meistens Kinder im Alter von über 3 Jahren betroffen, die entweder mit hohen Tagesdosen (z. B. 80 mg/kg KG pro Tag und höher) oder mit Gesamtdosen über 10 g Ceftriaxon behandelt wurden und die einige Risikofaktoren (z. B. eingeschränkte Flüssigkeitszufuhr) aufwiesen. Das Risiko der Entstehung von Präzipitaten ist bei immobilisierten oder dehydrierten Patienten erhöht. Diese Nebenwirkung kann symptomatisch oder asymptomatisch sein, zu einer Niereninsuffizienz und Anurie führen und ist nach Absetzen von Ceftriaxon reversibel.

<sup>9</sup>) Siehe Abschnitt 4.4

<sup>10</sup>) Üblicherweise reversibel nach Absetzen von Ceftriaxon

## 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt.: Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

### Symptome einer Intoxikation

Typische Zeichen einer Überdosierung entsprechen erwartungsgemäß dem Nebenwirkungsprofil. Bei Überdosierung können Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auftreten.

Koliken traten sehr selten bei vorliegender Nephropathie oder Cholelithiasis auf, wenn hohe Dosen häufiger und schneller als empfohlen verabreicht werden.

### Behandlung einer Intoxikation

Übermäßige Serumkonzentrationen von Ceftriaxon lassen sich nicht durch Hämo- oder Peritonealdialyse reduzieren. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel. Symptomatische Therapiemaßnahmen sind angezeigt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotikum zur systemischen Anwendung.

Cephalosporine der dritten 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 Beta-Laktamasen, einschließlich Beta-Laktamasen mit erweitertem Spektrum (ESBL; extended-spectrum-beta-lactamases),

# CEFOTRIX 2,0 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

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.

### Die aktuellen Grenzwerte zur Bewertung der Erregersensibilität (Stand: April 2019) finden Sie in folgender Tabelle:

Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent  
EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)-Grenzwerte (v. 10.0)

Erreger	S	R
<i>Enterobacterales</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1), 2)</sup>	--- <sup>1)</sup>	--- <sup>1)</sup>
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) <sup>2)</sup>	--- <sup>3)</sup>	--- <sup>3)</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>4)</sup>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
Nicht-spezies-spezifische Grenzwerte *	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

<sup>1)</sup> Für *Staphylococcus* spp. wird das Testergebnis von Oxacillin bzw. Cefoxitin übernommen. Methicillin(Oxacillin / Cefoxitin)-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent bewertet.

<sup>2)</sup> Die Empfindlichkeit Methicillin-sensibler Staphylokokken sollte als „sensibel bei erhöhter Exposition“ (I) berichtet werden.

<sup>3)</sup> Für *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

<sup>4)</sup> Nicht-empfindliche Isolate sind selten oder noch nicht berichtet worden. Die Tests zur Identifizierung und Empfindlichkeitsbestimmung müssen für jedes solcher Isolate wiederholt werden und das Isolat muss an ein Referenz-Labor geschickt werden.

\* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik (siehe [www.nak-deutschland.org](http://www.nak-deutschland.org))

### Klinische Wirksamkeit gegen spezielle Erreger

Die Prävalenz erworbener Resistenzen einzelner Spezies kann geographisch und im zeitlichen Verlauf variieren. Deshalb 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.

Die folgenden Angaben entsprechen den europäisch harmonisierten Daten mit Stand Mai 2017. Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation für Ceftriaxon in Deutschland finden Sie als weitere Angabe nach Abschnitt 11. am Ende der Fachinformation.

### ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES

#### Gram-positive Aerobier

*Staphylococcus aureus* (Methicillin-sensibel) <sup>£</sup>

Koagulase-negative Staphylokokken (Methicillin-sensibel) <sup>£</sup>

*Streptococcus pyogenes* (Gruppe A)

*Streptococcus agalactiae* (Gruppe B)

*Streptococcus pneumoniae*

Streptokokken der Viridans-Gruppe

#### Gram-negative Aerobier

*Borrelia burgdorferi*

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Moraxella catarrhalis*

*Neisseria gonorrhoeae*

*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* <sup>+</sup>

*Staphylococcus haemolyticus* <sup>+</sup>

*Staphylococcus hominis* <sup>+</sup>

#### Gram-negative Aerobier

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli* <sup>%</sup>

*Klebsiella pneumoniae* <sup>%</sup>

*Klebsiella oxytoca* <sup>%</sup>

*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*

<sup>£</sup> Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind gegen Ceftriaxon resistent.

<sup>+</sup> Resistenzraten > 50 % in mindestens einer Region.

<sup>%</sup> ESBL-produzierende Stämme sind immer resistent.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ceftriaxon ist ein Cephalosporin zur parenteralen Anwendung. Ceftriaxon wird nach oraler Gabe nicht absorbiert.

Nach einer Dosis von 1 – 2 g wurde gezeigt, dass die Konzentrationen in über 60 verschiedenen Geweben (einschließlich Lunge, Herz, Gallenwege, Leber, Tonsillen, Mittelohr, Nasenschleimhaut, Knochen) und in vielen Gewebeflüssigkeiten (einschließlich Zerebrospinalflüssigkeit und Pleurerguss ebenso wie Prostatasekret und Synovialflüssigkeit) über den MHK-Werten für die meisten der Infektionserreger über 24 Stunden blieben.

### Absorption

Ceftriaxon wird nach intramuskulärer Verabreichung vollständig absorbiert. Plasmaspitzenkonzentrationen (über 80 mg/l) werden nach 2 bis 3 Stunden erreicht.

### Verteilung

Ceftriaxon verteilt sich gut in verschiedene Kompartimente und passiert zudem die Plazentaschranke. Das mittlere Verteilungsvolumen bei gesunden Erwachsenen beträgt 0,13 l/kg.

Ceftriaxon wird reversibel an Albumin gebunden. Der gebundene Anteil liegt bei 95 % bei Plasmakonzentrationen unterhalb von 100 µg/ml, wobei der prozentuale Anteil mit zunehmender Konzentration abnimmt (auf 85 % bei einer Plasmakonzentration von 300 µg/ml Ceftriaxon).

### Serumspiegel

Nach einer intravenösen Infusion von 1 g Ceftriaxon über 30 Minuten lagen die Serumspiegel unmittelbar nach Beendigung des Infusionsprozesses bei 123,2 µg/ml bzw. bei 94,81 µg/ml, 57,8 µg/ml, 20,2 µg/ml und 4,6 µg/ml nach 1,5, 4, 12 und 24 Stunden nach Infusionsbeginn. Nach intramuskulärer Injektion von 1 g Ceftriaxon stiegen die Serumkonzentrationen auf 79,2 µg/ml nach 1,5 Stunden, auf 58,2 µg/ml, 35,5 µg/ml und 7,8 µg/ml entsprechend 4, 12 und 24 Stunden nach Injektion.

Ceftriaxon erreicht die entzündeten Meningen von Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern. In der CSF wurden nach einer intravenösen Dosis von 50 – 100 mg/kg in ungefähr vier Stunden maximale Konzentrationen von 18 mg/l erreicht. Bei erwachsenen Patienten mit Meningitis werden mit einer Dosis von 50 mg/kg therapeutische Konzentrationen innerhalb von 2 – 24 Stunden erzielt.

Ceftriaxon ist plazentagängig und wird in geringen Konzentrationen in die Muttermilch abgegeben.

### Biotransformation

Ceftriaxon wird nicht systemisch metabolisiert, aber im Dünndarm durch Bakterien abgebaut.

### Elimination

Über einen Dosierungsbereich von 0,15 bis 3 g liegen die Werte der Eliminationshalbwertszeit zwischen 6 und 9 Stunden, die totale Plasma-

# CEFOTRIX 2,0 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Clearance beträgt zwischen 0,6 und 1,4 l/h und die renale Clearance zwischen 0,3 und 0,7 l/h. 50 – 60 % des Ceftriaxons wird als unveränderter Wirkstoff über den Urin eliminiert, während der Rest als mikrobiologisch nicht wirksame Stoffwechselprodukte über die Galle in den Faeces ausgeschieden wird.

Ceftriaxon wird im Urin konzentriert. Die Konzentrationen im Harn sind 5- bis 10-mal höher als die, die im Plasma gefunden werden.

Ceftriaxon kann nicht durch Dialyse entfernt werden. Dies gilt sowohl für die Hämo- als auch für die Peritonealdialyse.

Die Exkretion über die Nieren erfolgt über glomeruläre Filtration. Es findet keine tubuläre Sekretion statt. Deshalb ist eine Erhöhung der Serumspiegel bei gleichzeitiger Gabe von Probenecid nicht zu erwarten und wird tatsächlich auch bei höheren Dosen von z. B. 1 – 2 g Probenecid nicht gefunden.

### Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Ceftriaxon ist nicht dosislinear. Diese Nicht-Linearität lässt sich durch eine konzentrationsabhängige Abnahme der Bindung an Plasmaproteine erklären, die zu einer entsprechenden Erhöhung bei Verteilung und Elimination führt.

Mit Ausnahme der Eliminationshalbwertszeit sind alle pharmakokinetischen Parameter dosisabhängig. Wiederholte Gaben von 0,5 bis 2 g führt zu einer 15%igen – 36%igen Akkumulation über Einzelwerten.

### Spezielle Patientengruppen

#### Patienten über 75 Jahre:

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Ceftriaxon ist ungefähr 2 – 3-mal länger im Vergleich zu jungen Erwachsenen.

#### Kinder und Jugendliche:

Bei Neugeborenen im Alter von 3 Tagen liegt die Halbwertszeit von Ceftriaxon im Serum bei ungefähr 16 Stunden und bei Neugeborenen im Alter von 9 bis 30 Tagen bei ungefähr 9 Stunden.

#### Patienten mit eingeschränkter Nieren- und / oder Leberfunktion:

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion haben eine erhöhte Ausscheidung von Ceftriaxon in die Galle. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird die Ausscheidung von Ceftriaxon über die Nieren erhöht. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit ist bei diesen Patientengruppen nur geringfügig verlängert. Bei Patienten mit sowohl eingeschränkter Nieren- als auch Leberfunktion ist eine Verlängerung der Plasmaeliminationshalbwertszeit von Ceftriaxon möglich. Bei einer terminalen Niereninsuffizienz ist die Halbwertszeit deutlich länger und erreicht ungefähr 14 Stunden.

### Pharmakokinetik in speziellen klinischen Situationen

In der ersten Lebenswoche wird die verabreichte Dosis zu 80 % im Urin wiedergefunden; während des ersten Lebensmonats sinkt dieser Wert auf die bei Erwachsenen beobachteten Werte ab. Bei Neugeborenen, die jünger als acht Tage sind, ist die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit meist zwei- bis dreimal länger als bei jungen Erwachsenen.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Keine.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Lösungen, die Ceftriaxon enthalten, dürfen keine anderen Wirkstoffe hinzugemischt oder beigefügt werden. Insbesondere dürfen Calcium-enhaltende Lösungen (z. B. Ringer-Lösung oder Hartmann-Lösung) nicht zum Rekonstituieren der Ceftriaxon-Flaschen oder zum weiteren Verdünnen einer rekonstituierten Flasche für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, weil sich ein Präzipitat bilden kann. Ceftriaxon darf weder mit Calcium-enhaltenden Lösungen gemischt noch gleichzeitig damit verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8).

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnet:

3 Jahre.

#### Geöffnet & nach Rekonstitution:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde über 24 Stunden bei 2 – 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Die Lagerdauer sollte 24 Stunden bei 2 – 8 °C nicht überschreiten, ansonsten muss jeder nicht verwendete Anteil verworfen werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

#### Ungeöffnet:

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchstechflaschen aus Klarglas, Typ III (50 ml), verschlossen mit Gummistopfen und Aluminiumkappen mit Kunststoff-Flip-offs.

Packungsgrößen: 1, 5, 7 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

### Hinweise für den Gebrauch und die Handhabung Intravenöse Infusion

Cefotrix 2,0 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung ist in 40 ml einer der folgenden Calcium-freien Infusionslösungen zu lösen: Natriumchlorid 0,9 %, Natriumchlorid 0,45 % und Glucose 2,5 %, Glucose 5 % oder 10 %, Dextran 6 % in Glucose 5 %, Hydroxyethylstärke 6 – 10 % (ergibt ein Volumen von 41,0 ml und eine Konzentration von 49 mg/ml). Siehe auch Informationen in Abschnitt 6.2. Die Infusion sollte über mindestens 30 Minuten verabreicht werden.

Die gebrauchsfertige Lösung soll bis zu 60 Sekunden geschüttelt werden, um eine vollständige Auflösung von Ceftriaxon zu gewährleisten.

Bei Zubereitung für die intravenöse Infusion ergibt das weiße bis gelbliche kristalline Pulver eine schwach gelbe bis bernsteinfarbene Lösung.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH  
Am Bahnhof 2  
92289 Ursensollen  
Deutschland  
Tel.: +49 9628 92 37 67-0  
Fax: +49 9628 92 37 67-99  
info@eberth.de

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

57124.00.01

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

08.09.2003 / 08.02.2008 / 17.10.2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2021

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: April 2020) finden Sie in folgender Tabelle:**

<b>ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. Penicillin-resistenter Stämme)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Borrelia burgdorferi</i> °
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> °

Fortsetzung Tabelle auf Seite 7

# CEFOTRIX 2,0 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

## Fortsetzung Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

*Neisseria gonorrhoeae*

*Neisseria meningitidis* °

*Proteus mirabilis*

## SPEZIES, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM BEI DER ANWENDUNG DARSTELLEN KÖNNEN

### Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

*Staphylococcus aureus* ³

*Staphylococcus epidermidis* +

*Staphylococcus haemolyticus* +

*Staphylococcus hominis* +

### Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli* %

*Klebsiella aerogenes*

*Klebsiella pneumoniae* %

*Klebsiella oxytoca*

*Morganella morganii*

*Proteus vulgaris*

*Serratia marcescens*

### Anaerobe Mikroorganismen

*Bacteroides fragilis*

## VON NATUR AUS RESISTENTE SPEZIES

### Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

*Enterococcus* spp.

*Listeria monocytogenes*

*Staphylococcus aureus* (Methicillin-resistent)

### Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

*Acinetobacter* spp.

*Legionella pneumophila*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Stenotrophomonas maltophilia*

### Anaerobe Mikroorganismen

*Clostridioides difficile*

### Andere Mikroorganismen

*Chlamydia* spp.

*Chlamydophila* spp.

*Mycoplasma* spp.

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

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

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

³ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %.