CEFTRIAXON EBERTH **2 g**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

EBERTH
Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ceftriaxon Eberth 2 g Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche mit 2,386 g Pulver enthält 2 g Ceftriaxon (als Ceftriaxon-Dinatrium 3,5 H_2O).
Eine Durchstechflasche Lösungsmittel enthält 40 ml isotonische Natriumchloridlösung (Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)-Lösung).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
1 Durchstechflasche Pulver enthält 7,2 mmol (oder 166 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ceftriaxon Eberth 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 Weichteilgewebes
- Gonorrhoe
- Syphilis
- Bakterielle Endokarditis

Ceftriaxon Eberth kann angewendet werden:

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

Erwachsene und Kinder über 12 Jahre (≥ 50 kg)

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

* Bei dokumentierter Bakteriämie sollten Dosen im oberen Bereich des empfohlenen Dosierungsbereiches berücksichtigt werden.
** Bei Dosen von mehr als 2 g täglich kann die Anwendung zweimal täglich (12-stündig) in Erwägung gezogen werden.

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

Akute Otitis media
Ceftriaxon Eberth 1 g – 2 g intramuskulär kann als Einzeldosis verabreicht werden. Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass Ceftriaxon Eberth bei schwerkranken Patienten oder bei Versagen der vorherigen Behandlung wirksam sein kann, wenn es für 3 Tage in einer Dosis von 1 g – 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 – 1 g einmal täglich, Erhöhung auf 2 g einmal täglich bei Neurosyphilis für 10 – 14 Tage. Die Dosierungsempfehlungen bei Syphilis, einschließlich Neurosyphilis, basieren auf begrenzten Daten. Nationale oder lokale Leitlinien sollten beachtet werden.

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

Kinder

Neugeborene, Säuglinge und Kinder im Alter von 15 Tagen – 12 Jahren (< 50 kg)
Kinder mit einem Körpergewicht von 50 kg oder mehr erhalten die für Erwachsene übliche Dosis.

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

* Bei dokumentierter Bakteriämie sollten Dosierungen im oberen Bereich des empfohlenen Dosierungsbereiches berücksichtigt werden.
** Bei Dosen von mehr als 2 g täglich kann die Anwendung zweimal täglich (12-stündig) in Erwägung gezogen werden.

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

Akute Otitis media
Als Anfangsbehandlung einer akuten Otitis media kann eine Einzeldosis Ceftriaxon Eberth 50 mg/kg intramuskulär verabreicht werden. Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass Ceftriaxon Eberth 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 mg/kg – 80 mg/kg als Einzeldosis vor der Operation.

Syphilis
Die allgemein empfohlene Dosis liegt bei 75 mg/kg – 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 sollten beachtet werden.

Disseminierte Lyme-Borreliose (Früh- und Spätstadium [II + III])
50 mg/kg – 80 mg/kg einmal täglich für 14 – 21 Tage. Die Empfehlungen zur Behandlungsdauer sind unterschiedlich und nationale oder lokale Leitlinien sollten beachtet werden.

Neugeborene 0 – 14 Tage
Ceftriaxon Eberth ist bei Frühgeborenen bis zu einem postmenstruellen Alter von 41 Wochen (Gestationsalter + chronologisches Alter) kontraindiziert.

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

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

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

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

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

Präoperative Infektionsprophylaxe bei Operationen
20 mg/kg – 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 sollten beachtet werden.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Krankheitsverlauf. Wie bei Antibiotika-Behandlungen im Allgemeinen sollte 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 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 Nieren- und Leberfunktionsstörung

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

Art der Anwendung

Die Anwendung von Ceftriaxon Eberth 2 g wird als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten durchgeführt.
Bei Säuglingen und Kindern bis zu 12 Jahren sollten intravenöse Dosen von 50 mg/kg und mehr als Infusion angewendet werden. Bei Neugeborenen sollten intravenöse Dosen über einen Zeitraum von 60 Minuten angewendet werden, um das potentielle Risiko einer Bilirubin-Enzephalopathie zu verringern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Dosen über 2 g sollten intravenös angewendet werden.

Ceftriaxon ist kontraindiziert bei Neugeborenen (≤ 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 Calcium-Ceftriaxon besteht (siehe Abschnitt 4.3).

Lösungsmittel, die Calcium enthalten, wie Ringer- oder Hartmann-Lösung, dürfen nicht für die Rekonstitution von Ceftriaxon oder für die weitere Verdünnung einer rekonstituierten Ceftriaxon-Lösung für die intravenöse Anwendung verwendet werden, weil sich Ausfällungen bilden können. Calcium-Ceftriaxon-Ausfällungen können sich auch bilden, wenn Ceftriaxon mit 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 sollte Ceftriaxon 30 – 90 Minuten vor der Operation angewendet werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ceftriaxon-Dinatrium 3,5 H_2O, andere Cephalosporine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

Gegenanzeigen für Ceftriaxon:
Frühgeborene bis zu einem postmenstruellen Alter von 41 Wochen (Gestationsalter + chronologisches Alter) *, termingerecht entbundene Neugeborene (bis zu einem Alter von 28 Tagen):

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

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

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 beendet werden und geeignete Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden. Vor Beginn einer Behandlung ist der Patient sorgfältig nach schweren Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Ceftriaxon, andere Cephalosporine oder andere Betalaktam-Antibiotika in der Krankheitsgeschichte zu befragen. Bei Patienten mit nichtschwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere Betalaktam-Antibiotika in ihrer Vorgeschichte sollte Ceftriaxon mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

Wechselwirkung mit 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 im 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 Infusionslinien über Infusionszugänge an verschiedenen Stellen des Körpers.

Bei Patienten älter als 28 Tage können Ceftriaxon und Calcium-haltige Lösungen jedoch nacheinander verabreicht werden, wenn Infusionszugänge an verschiedenen Stellen des Körpers eingesetzt werden oder wenn die Infusionsleitungen zwischen den Infusionen ausgetauscht oder gründlich mit physiologischer Kochsalzlösung gespült werden, um Ausfällungen zu vermeiden. Bei Patienten, die Calcium-haltige Dauerinfusionen zur parenteralen Ernährung erhalten, sollte erwogen werden, eine alternative antibiotische Behandlung ohne vergleichbares Risiko der Präzipitation einzusetzen. Wenn die Anwendung von Ceftriaxon bei Patienten mit parenteraler Ernährung erforderlich ist, können die Lösungen zur parenteralen Ernährung (TPN-Lösungen) gleichzeitig mit Ceftriaxon verabreicht werden, jedoch nur über verschiedene intravenöse Zugänge an verschiedenen Stellen des Körpers. Alternativ kann die Infusion der TPN-Lösung für die Dauer der Ceftriaxon-Infusion unterbrochen werden und die Infusionsleitungen zwischen den Lösungen gespült werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.8, 5.2 und 6.2).

Kinder

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 Eberth ist kontraindiziert bei Neugeborenen und Frühgeborenen, 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 Todesfälle, wurden während der Behandlung sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern berichtet.

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

Langzeitbehandlung

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

Colitis / vermehrtes Wachstum von nicht-empfindlichen Mikroorganismen

Bei fast allen Antibiotika, einschließlich Ceftriaxon, wurde über Fälle von Antibiotika-assoziierter 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.

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 Eberth kann der Coombs-Test falsch-positiv ausfallen. Tests auf Galaktosämie können unter Ceftriaxon Eberth 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 Eberth enzymatisch zu bestimmen (siehe Abschnitt 4.8).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 166 mg Natrium pro Durchstechflasche. Das mit dem beiliegenden Lösungsmittel rekonstituierte Arzneimittel enthält 308 mg Natrium. Dies entspricht 15,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Antibakterielles Spektrum

Das Spektrum der antibakteriellen Aktivität von Ceftriaxon ist begrenzt und ist gegebenenfalls nicht für die Verwendung als Monotherapie zur Behandlung einiger Infektionsarten geeignet, es sei denn, der Erreger wurde bereits bestätigt (siehe Abschnitt 4.2). Bei polymikrobiellen Infektionen, bei denen zu den vermuteten Erregern Organismen gehören, die gegenüber Ceftriaxon resistent sind, sollte die Verabreichung eines zusätzlichen Antibiotikums berücksichtigt 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 sollte auf der Basis einer speziellen Risikoabschätzung das Absetzen von Ceftriaxon in Erwägung ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Cholestase

Fälle von möglicherweise cholestatisch bedingter Pankreatitis sind bei Patienten berichtet worden, die mit Ceftriaxon Eberth 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 Eberth herrührende Ausfällungen in der Gallenblase als Auslöser oder Cofaktoren wirken.

Nephrolithiasis

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

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lösungsmittel, die Calcium enthalten, wie Ringer- oder Hartmann-Lösung, dürfen nicht für die Rekonstitution von Ceftriaxon oder für die weitere Verdünnung einer rekonstituierten Lösung für die intravenöse Anwendung verwendet werden, weil sich Präzipitate bilden können.
Calcium-Ceftriaxon-Ausfällungen können sich auch bilden, wenn Ceftriaxon mit 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 Calcium-Ceftriaxon bei Neugeborenen ergeben (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 und 6.2).

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

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

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

Es liegen keine Berichte über Wechselwirkungen zwischen Ceftriaxon und oralen 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 direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen hinsichtlich der embryonalen, fetalen, peri- oder postnatalen Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Ceftriaxon sollte Schwangeren, besonders in den ersten drei Monaten, nur verordnet werden, wenn der therapeutische Nutzen die Risiken überwiegt.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:
Sehr häufig (≥ 1/10);
häufig (≥ 1/100 bis < 1/10);
gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100);
selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1000);
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt [a]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Mykose des Genitaltrakts	Pseudomembranöse Colitis [b]	Superinfektion [b]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie, Leukopenie, Thrombozytopenie	Granulozytopenie, Anämie, Koagulopathie		Hämolytische Anämie [b], Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, Überempfindlichkeit [b], Jarisch-Herxheimer-Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)

Fortsetzung Tabelle siehe nächste Seite

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

[a] Basierend auf Meldungen nach 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 nicht bekannt 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 sollte eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ceftriaxon-Calcium-Salz-Ausfällung

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt.: Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

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: 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), 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 aktuellen Grenzwerte zur Bewertung der Erregersensibilität (Stand: Mai 2024) 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. 14.0)

Erreger	S	R
Enterobacterales (Infektionen außer Meningitis)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Enterobacterales (Meningitis)	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Staphylococcus spp. [1) 2)]	--- [1)]	--- [1)]
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) [2)]	--- [3)]	--- [3)]
Streptococcus pneumoniae (Infektionen außer Meningitis)	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus pneumoniae (Meningitis)	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptokokken der „Viridans"-Gruppe	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Haemophilus influenzae (alle Infektionen einschließlich Meningitis)	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Neisseria gonorrhoeae	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
Neisseria meningitidis [4)] (alle Infektionen und Prophylaxe)	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l

Die I-Kategorie wird nicht angezeigt. Die minimalen Hemmkonzentrationen der I-Kategorie liegen zwischen den Grenzwerten der S- und R-Kategorie.

1) Für *Staphylococcus* spp. wird das Testergebnis von Oxacillin bzw. Cefoxitin übernommen. Methicillin(Oxacillin / Cefoxitin)-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gewertet.
2) Die Empfindlichkeit Methicillin-sensibler Staphylokokken sollte als „sensibel bei erhöhter Exposition" (I) berichtet werden.
3) Für *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.
4) 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.

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 vom Mai 2017. Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation für Ceftriaxon in Deutschland finden Sie als weitere Angabe nach Abschnitt 11. am Ende dieser Fachinformation.

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 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 [+]
Staphylococcus haemolyticus [+]
Staphylococcus hominis [+]
Gram-negative Aerobier
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli [%]
Gram-negative Aerobier
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

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

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

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

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

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

Ältere Patienten

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

Kinder

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

Linearität / Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Ceftriaxon ist nichtlinear 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 Genotoxizität erbracht werden. Studien zur Kanzerogenität von Ceftriaxon wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

Lösungsmittel:
Isotonische Natriumchloridlösung (Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)-Lösung), bestehend aus Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke und Salzsäure (25 %) zur pH-Einstellung.

6.2 Inkompatibilitäten

Entsprechend Berichten in der Literatur ist Ceftriaxon nicht verträglich mit Amsacrin, Vancomycin, Fluconazol und Aminoglykosiden.

Lösungen, die Ceftriaxon enthalten, sollten nicht mit anderen Substanzen gemischt oder zu diesen hinzugegeben werden, mit Ausnahme derer, die in Abschnitt 6.6 genannt sind.
Calcium-haltige Lösungen, z. B. Hartmann-Lösung und Ringer-Lösung (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8). Insbesondere sollten Lösungsmittel, die Calcium enthalten (z. B. Ringer- oder Hartmann-Lösung) nicht verwendet werden, um Ceftriaxon aufzulösen oder um zubereitete Ceftriaxon-Lösungen weiter zu verdünnen für die intravenöse Anwendung, weil sich Präzipitate bilden können. Ceftriaxon darf nicht mit Calcium-haltigen Lösungen einschließlich Lösungen zur vollständigen parenteralen Ernährung gemischt oder gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8).

Wenn Ceftriaxon Eberth mit einem anderen Antibiotikum kombiniert werden soll, darf die Verabreichung nicht in der gleichen Spritze oder Infusionslösung erfolgen.

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, mit Ausnahme derer, die in Abschnitt 6.6 genannt sind.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösungen wurde für 24 Stunden bei 5 °C nachgewiesen.
Die Dauer der chemischen und physikalischen Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösungen bei Raumtemperatur (25 °C) beträgt:

- 6 Stunden in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)-Lösung (beiliegendes Lösungsmittel)
- 4 Stunden in Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %)- und Glukose 25 mg/ml (2,5 %)-Lösung
- 6 Stunden in Glukose 50 mg/ml (5 %)-Lösung
- 2 Stunden in Dextran 60 mg/ml (6 %)- und Glukose 50 mg/ml (5 %)-Lösung
- 2 Stunden in Fruktose 50 mg/ml (5 %)-Lösung

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.
Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50 ml Durchstechflasche aus Klarglas mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung verschlossen mit Gummistopfen und Aluminiumkappe mit farbigem Kunststoff-Flip-off

50 ml Durchstechflasche aus Klarglas mit 40 ml Lösungsmittel verschlossen mit Gummistopfen und Kappe

Packungen mit 1 Durchstechflasche Pulver und 1 Durchstechflasche Lösungsmittel
Packungen mit 5 Durchstechflaschen Pulver und 5 Durchstechflaschen Lösungsmittel
Packungen mit 7 Durchstechflaschen Pulver und 7 Durchstechflaschen Lösungsmittel
Packungen mit 10 Durchstechflaschen Pulver und 10 Durchstechflaschen Lösungsmittel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung der Infusionslösung

Der Inhalt einer Durchstechflasche zu 2 g Ceftriaxon wird zur Infusion in 40 ml der beiliegenden Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)-Lösung durch Umschwenken gelöst.
Konzentration zur intravenösen Infusion: 50 mg/ml

Kompatibilität besteht außerdem mit folgenden Calcium-freien Infusionslösungen (siehe Abschnitt 6.3):

- Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %)- und Glukose 25 mg/ml (2,5 %)-Lösung
- Glukose 50 mg/ml (5 %)-Lösung
- Dextran 60 mg/ml (6 %)- und Glukose 50 mg/ml (5 %)-Lösung
- Fruktose 50 mg/ml (5 %)-Lösung

Die Infusionsdauer beträgt mindestens 30 Minuten.

Die Infusionslösungen haben eine schwach gelbliche Färbung, wodurch die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceftriaxon Eberth 2 g nicht beeinträchtigt wird.

Ceftriaxon Eberth 2 g enthält kein Konservierungsmittel. Die Infusionslösungen sind unmittelbar nach der Zubereitung zu verwenden.

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

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

87711.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15.10.2013 / 15.07.2020

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: Mai 2024) finden Sie in folgender Tabelle:

ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae (inkl. Penicillin-resistenter Stämme)
Streptococcus pyogenes
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Borrelia burgdorferi °
Citrobacter koseri
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis °
Neisseria gonorrhoeae
Neisseria meningitidis °
Proteus mirabilis
SPEZIES, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM BEI DER ANWENDUNG DARSTELLEN KÖNNEN
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
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.
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.