

Ceftriaxon PUREN 2 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ceftriaxon PUREN 2 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 2 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 PUREN ist angezeigt zur Behandlung folgender Infektionen bei Erwachsenen und Kindern einschließlich reifer Neugeborener (ab der Geburt):

- bakterielle Meningitis
- ambulant erworbene Lungenentzündung
- im Krankenhaus erworbene Lungenentzündung
- akute Otitis media
- Infektionen im Bauchraum
- komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
- Infektionen der Knochen und Gelenke
- komplizierte Infektionen der Haut und Weichgewebe
- Gonorrhoe
- Syphilis
- bakterielle Endokarditis

Ceftriaxon PUREN kann angewendet werden:

- zur Behandlung akuter Exazerbationen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung bei Erwachsenen
- zur Behandlung einer disseminierten Lyme-Borreliose (Frühstadium [II] und Spätstadium [III]) bei Erwachsenen und Kindern einschließlich Neugeborenen ab dem 15. Lebens- tag
- zur präoperativen Prävention postoperativer Wundinfektionen
- zur Behandlung neutropenischer Patienten mit Fieber, das vermutlich auf eine bakterielle Infektion zurückzuführen ist
- zur Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die – nachweislich oder vermutlich – in Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen steht

Ceftriaxon PUREN sollte immer dann mit anderen antibakteriellen Wirkstoffen kombiniert werden, wenn die mögliche Bandbreite der verursachenden Erreger außerhalb seines Wirkspektrums liegen würde (siehe Abschnitt 4.4).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

In diesem Abschnitt sind alle Informationen über die Dosierung von Ceftriaxon bei intravenöser oder intramuskulärer Verabreichung aufgeführt. Es ist wichtig, dass Sie sich immer auf die relevanten Informationen in Abhängigkeit von der verwendeten Dosis und Art der Verabreichung beziehen.

Dosierung

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

Die in den folgenden Tabellen empfohlenen Dosen sind generell empfohlene Dosen in den jeweiligen Indikationen. Bei besonders schweren Fällen sollten Dosierungen im oberen empfohlenen Dosisbereich in Betracht gezogen werden.

Erwachsene und Kinder über 12 Jahre (≥ 50 kg)

Siehe Tabelle 1 auf der folgenden Seite.

Indikationen bei Erwachsenen und Kindern über 12 Jahre (≥ 50 kg), die spezielle Dosierungsschemata erfordern:

Akute Otitis media

Eine intramuskuläre Einzeldosis von 1 - 2 g Ceftriaxon kann verabreicht werden.

Begrenzte Daten lassen darauf schließen, dass Ceftriaxon bei schwerkranken Patienten oder bei Fehlschlägen der bisherigen Therapie wirksam sein kann, wenn es als intramuskuläre Dosis von 1 - 2 g/Tag über 3 Tage verabreicht wird.

Für die intramuskuläre Injektion stehen andere Stärken von Ceftriaxon zur Verfügung.

Präoperative Prävention postoperativer Wundinfektionen

2 g als Einzeldosis präoperativ.

Gonorrhoe

500 mg als intramuskuläre Einzeldosis. Für die intramuskuläre Injektion stehen andere Stärken von Ceftriaxon zur Verfügung.

Syphilis

Die üblicherweise empfohlenen Dosen sind 500 mg - 1 g einmal täglich, bei Neurosyphilis Erhöhung auf 2 g einmal täglich für 10 - 14 Tage. Die Dosierungsempfehlungen für Syphilis, einschließlich Neurosyphilis, basieren auf begrenzten Daten. Nationale oder lokale Richtlinien sind zu beachten.

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

2 g einmal täglich für 14 - 21 Tage. Die Empfehlungen zur Behandlungsdauer variieren und nationale oder lokale Richtlinien sind zu berücksichtigen.

Kinder und Jugendliche

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

Kinder ab 50 kg KG erhalten die für Erwachsene übliche Dosis.

Die maximale Einzeldosis von Lidocain bei Kindern sollte 5 mg/kg Körpergewicht nicht überschreiten. Bei übergewichtigen Kindern sollte die maximale Dosis auf der Grundlage eines idealen Körpergewichts in Bezug auf Geschlecht und Alter berechnet werden.

Siehe Tabelle 2 auf der folgenden Seite.

Indikationen für Neugeborene, Säuglinge und Kinder im Alter von 15 Tagen bis 12 Jahre (< 50 kg), die spezielle Dosierungsschemata erfordern:

Akute Otitis media

Zur Initialtherapie der akuten Otitis media kann eine intramuskuläre Einzeldosis von 50 mg/kg Ceftriaxon gegeben werden.

Begrenzte Daten lassen darauf schließen, dass Ceftriaxon bei schwerkranken Kindern oder bei Fehlschlägen der bisherigen Therapie wirksam sein kann, wenn es als intramuskuläre Dosis von 50 mg/kg/Tag für 3 Tage verabreicht wird.

Für die intramuskuläre Injektion stehen andere Stärken von Ceftriaxon zur Verfügung.

Präoperative Prävention postoperativer Wundinfektionen

50 - 80 mg/kg als Einzeldosis präoperativ.

Syphilis

Die üblicherweise empfohlenen Dosen sind 75 - 100 mg/kg (max. 4 g) einmal täglich für 10 - 14 Tage. Die Dosierungsempfehlungen für Syphilis, einschließlich Neurosyphilis, basieren auf sehr begrenzten Daten. Nationale oder lokale Richtlinien sind zu berücksichtigen.

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

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

Neugeborene von 0 - 14 Lebenstage

Die Anwendung von Ceftriaxon PUREN ist bei Frühgeborenen bis zu einem postmenstruellen Alter von 41 Wochen (Gestationsalter + chronologisches Alter) kontraindiziert.

Siehe Tabelle 3 auf der folgenden Seite.

Indikationen bei Neugeborenen von 0 - 14 Lebenstage, die spezielle Dosierungsschemata erfordern:

Ceftriaxon PUREN 2 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



Dosierungstabellen

Tabelle 1: Erwachsene und Kinder über 12 Jahre (≥ 50 kg)

Ceftriaxon-Dosis*	Häufigkeit der Behandlung**	Indikationen
1 - 2 g	einmal täglich	– ambulant erworbene Lungenentzündung – akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung – Infektionen im Bauchraum – komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
2 g	einmal täglich	– im Krankenhaus erworbene Lungenentzündung – komplizierte Infektionen der Haut und Weichgewebe – Infektionen der Knochen und Gelenke
2 - 4 g	einmal täglich	– Behandlung neutropenischer Patienten mit Fieber bei vermuteter bakterieller Infektion – bakterielle Endokarditis – bakterielle Meningitis

* Bei dokumentierter Bakteriämie sollten Dosierungen im oberen empfohlenen Dosissbereich in Betracht gezogen werden.

** Bei Dosen über 2 g täglich kann eine zweimal tägliche Gabe (alle 12 Stunden) erwogen werden.

Tabelle 2: Kinder und Jugendliche

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

Kinder ab 50 kg KG erhalten die für Erwachsene übliche Dosis.

Ceftriaxon-Dosis*	Häufigkeit der Behandlung**	Indikationen
50 - 80 mg/kg	einmal täglich	– Infektionen im Bauchraum – komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis) – ambulant erworbene Lungenentzündung – im Krankenhaus erworbene Lungenentzündung
50 - 100 mg/kg (max. 4 g)	einmal täglich	– komplizierte Infektionen der Haut und Weichgewebe – Infektionen der Knochen und Gelenke – Behandlung neutropenischer Patienten mit Fieber bei vermuteter bakterieller Infektion
80 - 100 mg/kg (max. 4 g)	einmal täglich	– bakterielle Meningitis
100 mg/kg (max. 4 g)	einmal täglich	– bakterielle Endokarditis

* Bei dokumentierter Bakteriämie sollten Dosierungen im oberen empfohlenen Dosissbereich in Betracht gezogen werden.

** Bei Dosen über 2 g täglich kann eine zweimal tägliche Gabe (alle 12 Stunden) erwogen werden.

Tabelle 3: Neugeborene von 0 – 14 Lebensstage

Die Anwendung von Ceftriaxon PUREN ist bei Frühgeborenen bis zu einem postmenstruellen Alter von 41 Wochen (Gestationsalter + chronologisches Alter) kontraindiziert.

Ceftriaxon-Dosis*	Häufigkeit der Behandlung**	Indikationen
20 - 50 mg/kg	einmal täglich	– Infektionen im Bauchraum – komplizierte Infektionen der Haut und Weichgewebe – komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis) – ambulant erworbene Lungenentzündung – im Krankenhaus erworbene Lungenentzündung – Infektionen der Knochen und Gelenke – Behandlung neutropenischer Patienten mit Fieber bei vermuteter bakterieller Infektion
Maximum: 50 mg/kg		
50 mg/kg	einmal täglich	– bakterielle Meningitis – bakterielle Endokarditis

* Bei dokumentierter Bakteriämie sollten Dosierungen im oberen empfohlenen Dosissbereich in Betracht gezogen werden.

Eine maximale Tagesdosis von 50 mg/kg darf nicht überschritten werden.

Akute Otitis media

Zur Initialtherapie der akuten Otitis media kann eine intramuskuläre Einzeldosis von 50 mg/kg Ceftriaxon intramuskulär gegeben werden.

Für die intramuskuläre Injektion stehen andere Stärken von Ceftriaxon zur Verfügung.

Präoperative Prävention postoperativer Wundinfektionen

20 - 50 mg/kg als Einzeldosis präoperativ.

Syphilis

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

Dauer der Behandlung

Die Behandlungsdauer ist je nach Krankheitsverlauf unterschiedlich. Wie bei Antibiotikatherapie üblich, ist die Gabe von Ceftriaxon noch 48 - 72 Stunden lang fortzusetzen, nachdem der Patient fieberfrei ist oder die Eradikation der Bakterien nachgewiesen wurde.

Ältere Menschen

Bei älteren Menschen sind keine Änderungen der für Erwachsene empfohlenen Dosen erforderlich, sofern die Nieren- und Leberfunktion ausreichend ist.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Nach den verfügbaren Daten ist bei leicht oder mittelgradig beeinträchtigter Leberfunktion keine Dosisanpassung notwendig, sofern die Nierenfunktion nicht gestört ist.

Für Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen liegen keine Daten aus klinischen Studien vor (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Reduzierung der Ceftriaxon-Dosis nicht notwendig, sofern die Leberfunktion nicht beeinträchtigt ist. Nur bei präterminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) darf die Ceftriaxon-Dosis 2 g/Tag nicht überschreiten.

Bei Dialysepatienten ist keine zusätzliche Dosis nach der Dialyse erforderlich. Ceftriaxon wird durch Peritoneal- oder Hämodialyse nicht entfernt. Eine engmaschige klinische Überwachung bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit wird angeraten.

Patienten mit schwerer Leber- und Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit gleichzeitiger schwerer Nieren- und Leberfunktionsstörung wird eine engmaschige klinische Überwachung bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit angeraten.

Ceftriaxon PUREN 2 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung

Ceftriaxon PUREN wird als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten (bevorzugte Anwendung) oder als langsame intravenöse Injektion über 5 Minuten verabreicht. Die intravenöse intermittierende Injektion sollte über 5 Minuten vorzugsweise in größere Venen gegeben werden.

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 potenzielle Risiko einer Bilirubin-Enzephalopathie zu verringern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die intramuskuläre Anwendung sollte in Betracht gezogen werden, wenn die intravenöse Anwendung nicht möglich oder für den Patienten weniger geeignet ist. Für die intramuskuläre Injektion stehen andere Stärken von Ceftriaxon zur Verfügung. Dosen über 2 g sollten intravenös angewendet werden.

Ceftriaxon ist kontraindiziert bei Neugeborenen (≤ 28 Tage), die eine Behandlung mit intravenösen calciumhaltigen Lösungen einschließlich calciumhaltiger Dauerinfusionen z. B. im Rahmen der parenteralen Ernährung benötigen (oder bei denen zu erwarten ist, dass sie eine solche Behandlung benötigen werden), weil das Risiko einer Ausfällung von Calcium-Ceftriaxon besteht (siehe Abschnitt 4.3).

Lösungsmittel, die Calcium enthalten (z. B. Ringer- oder Hartmann-Lösung) dürfen nicht für die Rekonstitution von Ceftriaxon-Durchstechflaschen oder für die weitere Verdünnung einer rekonstituierten Durchstechflasche für die intravenöse Anwendung verwendet werden, weil sich Ausfällungen bilden können. Calcium-Ceftriaxon-Ausfällungen können sich auch bilden, wenn Ceftriaxon mit calciumhaltigen Lösungen in derselben Infusionsleitung vermisch wird. Ceftriaxon darf daher **nicht** mit calciumhaltigen Infusionslösungen gemischt oder gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 6.2).

Zur präoperativen Prävention postoperativer Wundinfektionen ist Ceftriaxon 30 - 90 Minuten vor der Operation zu verabreichen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, ein anderes Cephalosporin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Anamnestisch bekannte schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion) gegen jegliche andere Art von Beta-Lactam-Antibiotika

(Penicilline, Monobactame oder Carbapeneme).

Die Anwendung von Ceftriaxon ist kontraindiziert bei:

Frühgeborenen bis zu einem postmenstruellen Alter von 41 Wochen (Gestationsalter + chronologisches Alter)*

Reifen Neugeborenen (bis 28 Lebens-tage):

- mit Hyperbilirubinämie, Ikterus, Hypoalbuminämie oder Azidose, da die Bilirubinbindung unter diesen Bedingungen vermutlich beeinträchtigt ist.*
- wenn sie eine intravenöse Calciumtherapie oder calciumhaltige Infusionen benötigen oder in Kürze benötigen, da das Risiko einer Ausfällung von Ceftriaxon-Calciumsalz besteht (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 6.2).

* *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Ceftriaxon Bilirubin aus seinen Bindungsstellen am Serumalbumin verdrängen kann, wodurch bei diesen Patienten ein mögliches Risiko für eine Bilirubin-Enzephalopathie entsteht.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei allen Beta-Lactam-Antibiotika wurden schwere und mitunter tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen beschrieben (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 schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Ceftriaxon sofort abgebrochen und geeignete Notfallmaßnahmen eingeleitet werden. Vor Beginn einer Behandlung ist abzuklären, ob der Patient schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Ceftriaxon, andere Cephalosporine oder andere Arten von Beta-Lactam-Antibiotika in der Anamnese gezeigt hat. Vorsicht ist geboten bei der Gabe von Ceftriaxon an Patienten mit anamnestisch bekannter nicht-schwerer Überempfindlichkeit gegen andere Beta-Lactam-Antibiotika.

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 selbstlimitierenden Verlauf oder kann symptomatisch behandelt wer-

den. Bei Auftreten einer derartigen Reaktion soll die Antibiotika-Behandlung nicht abgebrochen werden.

Wechselwirkungen mit calciumhaltigen Produkten

Es wurden Fälle von letalen Reaktionen durch Calcium-Ceftriaxon-Ausfällungen in Lunge und Nieren von Frühgeborenen und reifen Neugeborenen, die jünger als 1 Monat waren, berichtet. In mindestens einem Fall wurden Ceftriaxon und Calcium zu unterschiedlichen Zeiten und über getrennte Infusionsleitungen verabreicht. In der verfügbaren wissenschaftlichen Literatur gibt es keine Berichte über Patienten, außer Neugeborenen, mit bestätigten intravasalen Präzipitationen nach Behandlung mit Ceftriaxon und calciumhaltigen Lösungen oder anderen calciumhaltigen Produkten. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass bei Neugeborenen ein erhöhtes Risiko für eine Ausfällung von Ceftriaxon-Calcium im Vergleich zu anderen Altersgruppen besteht.

Bei Patienten aller Altersstufen darf Ceftriaxon nicht mit calciumhaltigen i. v. Lösungen gemischt oder gleichzeitig damit verabreicht werden, auch nicht über getrennte Infusionsleitungen oder Infusionszugängen an verschiedenen Stellen. Jedoch können bei Patienten, die älter als 28 Tage sind, Ceftriaxon und calciumhaltige Lösungen nacheinander verabreicht werden, wenn entweder Infusionszugänge an unterschiedlichen Stellen verwendet werden oder wenn die Infusionsleitungen erneuert oder zwischen den Infusionen gründlich mit physiologischer Kochsalzlösung gespült werden, um Ausfällungen zu verhindern. Bei Patienten, die kontinuierliche Infusionen mit calciumhaltigen Lösungen für die totale parenterale Ernährung (TPN) benötigen, sollte das medizinische Fachpersonal die Verwendung alternativer antibakterieller Behandlungen in Erwägung ziehen, die kein vergleichbares Risiko für Ausfällungen bergen. Wenn bei Patienten, die eine kontinuierliche parenterale Ernährung benötigen, die Behandlung mit Ceftriaxon als notwendig erachtet wird, so kann Ceftriaxon gleichzeitig mit der Lösung zur totalen parenteralen Ernährung verabreicht werden, allerdings in einer getrennten Infusionsleitung und an unterschiedlicher Stelle. Alternativ kann die Infusion mit der Lösung zur totalen parenteralen Ernährung für die Dauer der Ceftriaxon-Infusion gestoppt und die Infusionsleitungen zwischen den Infusionen gespült werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.8, 5.2 und 6.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ceftriaxon PUREN bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern wurden für die in Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ genannten Dosierungen nachgewiesen. Studien haben gezeigt, dass Ceftriaxon, wie einige andere Cephalosporine, Bilirubin aus der Serumalbuminbindung verdrängen kann.

Ceftriaxon PUREN 2 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



Die Anwendung von Ceftriaxon PUREN ist bei Frühgeborenen und reifen Neugeborenen, die ein Risiko für die Entwicklung einer Bilirubinenzephalopathie haben, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Immunologisch vermittelte hämolytische Anämie

Eine immunologisch vermittelte hämolytische Anämie wurde bei Patienten, die Antibiotika aus der Klasse der Cephalosporine, einschließlich Ceftriaxon PUREN, erhalten hatten, beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Schwere, auch tödliche Fälle einer hämolytischen Anämie wurden unter Ceftriaxon PUREN-Therapie bei Erwachsenen und Kindern gleichermaßen beobachtet.

Wenn ein Patient unter Ceftriaxon eine Anämie entwickelt, ist die Diagnose einer Cephalosporin-assoziierten Anämie in Betracht zu ziehen und Ceftriaxon abzusetzen, bis die Ursache ermittelt ist.

Langzeitbehandlung

Während einer Langzeitbehandlung ist regelmäßig ein großes Blutbild durchzuführen.

Colitis/vermehrtes Wachstum nicht-empfindlicher Erreger

Antibiotika-assoziierte Colitis und pseudomembranöse Colitis wurden unter fast allen Antibiotika, einschließlich Ceftriaxon, beobachtet, deren Schwere von leicht bis lebensbedrohlich reichen. Bei Patienten mit Diarrhö während oder nach Anwendung von Ceftriaxon ist es daher wichtig, diese Diagnose in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8). Ein Abbruch der Ceftriaxon-Therapie und die Einleitung einer spezifischen Behandlung gegen *Clostridium difficile* ist zu erwägen. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht verabreicht werden.

Wie bei anderen Antibiotika können Superinfektionen mit nicht-empfindlichen Erregern auftreten.

Schwere Nieren- und Leberinsuffizienz

Bei schwerer Nieren- und Leberinsuffizienz ist eine engmaschige klinische Überwachung hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit angeraten (siehe Abschnitt 4.2).

Beeinflussung serologischer Untersuchungen

Der Coombs-Test kann beeinflusst werden, da Ceftriaxon PUREN zu falsch positiven Testergebnissen führen kann. Ceftriaxon PUREN kann auch bei Tests auf Galaktosämie falsch positive Testergebnisse verursachen (siehe Abschnitt 4.8).

Nichtenzymatische Methoden zur Glukosebestimmung im Urin können falsch positive Ergebnisse zeigen. Die Glukosebestimmung im Urin sollte daher während einer Therapie mit

Ceftriaxon PUREN enzymatisch erfolgen (siehe Abschnitt 4.8).

Unter Ceftriaxon können fälschlicherweise die mit Hilfe von bestimmten Blutzuckerspiegel-Messgeräten gemessenen Blutzuckerwerte erniedrigt sein. Bitte beachten Sie die Bedienungsanleitung des jeweiligen Gerätes. Falls erforderlich, sollten alternative Messmethoden verwendet werden.

Antibakterielles Spektrum

Ceftriaxon hat ein begrenztes Spektrum antibakterieller Wirksamkeit und ist daher bei der Behandlung einiger Arten von Infektionen nicht als Einzelwirkstoff geeignet, es sei denn, der Erreger wurde bereits bestimmt (siehe Abschnitt 4.2). Bei polymikrobiellen Infektionen, an denen vermutlich Ceftriaxon-resistente Erreger beteiligt sind, ist die Gabe eines zusätzlichen Antibiotikums in Erwägung zu ziehen.

Anwendung von Lidocain (nur für i. m.-Anwendung)

Wenn eine Lidocain-Lösung als Lösungsmittel verwendet wird, dürfen Ceftriaxon-Lösungen nur zur intramuskulären Injektion angewendet werden. Kontraindikationen für Lidocain, Warnungen und andere relevante Informationen, die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben sind, sind vor der Anwendung zu beachten (siehe Abschnitt 4.3). **Eine lidocainhaltige Lösung darf niemals intravenös verabreicht werden.**

Gallensteine

Wenn auf Ultraschallaufnahmen Schatten zu sehen sind, ist an die Möglichkeit von Calcium-Ceftriaxon-Ausfällungen zu denken. In Ultraschalluntersuchungen der Gallenblase wurden Schatten irrtümlicherweise als Gallensteine gedeutet und häufiger bei Ceftriaxon-Dosen ab 1 g täglich beobachtet. Besonders bei pädiatrischen Patienten ist Vorsicht geboten. Diese Ausfällungen verschwinden nach Absetzen der Ceftriaxon-Therapie. Selten wurden Calcium-Ceftriaxon-Ausfällungen mit dem Auftreten von Symptomen verbunden. In symptomatischen Fällen wird eine konservative, nicht chirurgische Behandlung empfohlen und der Arzt sollte ein Absetzen von Ceftriaxon nach einer spezifischen Nutzen-Risiko-Abschätzung in Betracht ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Cholestase

Fälle von Pankreatitis, möglicherweise durch eine biliäre Obstruktion verursacht, wurden bei Patienten unter Ceftriaxon PUREN beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Patienten hatten Risikofaktoren für Gallenstau und Gallen-Sludge, z. B. umfassende Vorbehandlung, schwere Erkrankung und totale parenterale Ernährung. Eine Rolle als Auslöser oder Kofaktor für eine mit Ceftriaxon PUREN in Zusammenhang stehende

Präzipitation in der Galle ist nicht auszuschließen.

Nierensteine

Es wurden Fälle von Nierensteinen, die nach Absetzen von Ceftriaxon reversibel sind (siehe Abschnitt 4.8), beschrieben. In symptomatischen Fällen sollte ein Ultraschall durchgeführt werden. Die Anwendung bei Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen oder Hypercalciurie sollte vom Arzt nach einer spezifischen Nutzen-Risiko-Abschätzung erwogen 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.

Natrium

Ein Gramm Ceftriaxon PUREN enthält 166 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 8,3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Calciumhaltige Lösungsmittel wie Ringerlösung oder Ringer-Lactat-Lösung dürfen nicht zur Rekonstitution der Ceftriaxon-Durchstechflaschen oder zur weiteren Verdünnung einer rekonstituierten Durchstechflasche zur i. v. Gabe verwendet werden, da es zu Ausfällungen kommen kann. Ausfällungen von Ceftriaxon-Calcium können auch auftreten, wenn Ceftriaxon mit calciumhaltigen Lösungen in derselben Infusionsleitung gemischt wird. Ceftriaxon darf nicht gleichzeitig mit calciumhaltigen intravenösen Lösungen verabreicht werden, dies gilt auch für calciumhaltige Dauerinfusionen wie zum Beispiel zur parenteralen Ernährung über eine Y-Leitung. Allerdings können Ceftriaxon- und calciumhaltige Lösungen allen Patienten, außer Neugeborenen, nacheinander verabreicht werden, wenn die Infusionsleitungen zwischen den Infusionen mit einer kompatiblen Flüssigkeit gründlich durchgespült werden. *In-vitro*-Untersuchungen mit Plasma von Erwachsenen und Plasma aus dem Nabelschnurblut von Neugeborenen zeigten, dass bei Neugeborenen das Risiko für Ausfällungen von Ceftriaxon-Calcium erhöht ist (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 und 6.2).

Die gleichzeitige Anwendung mit oralen Antikoagulantien kann die Anti-Vitamin-K-Wirkung und das Blutungsrisiko steigern. Es wird empfohlen,

Ceftriaxon PUREN 2 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

die INR während und nach der Behandlung mit Ceftriaxon häufig zu kontrollieren und die Dosierung des Anti-Vitamin-K-Wirkstoffs entsprechend anzupassen (siehe Abschnitt 4.8).

Es liegen widersprüchliche Belege bezüglich einer potenziell erhöhten Nierentoxizität von Aminoglykosiden bei gleichzeitiger Anwendung mit Cephalosporinen vor. Die Aminoglykosid-Spiegel (und die Nierenfunktion) sollten in diesen Fällen in der klinischen Praxis sorgfältig überwacht werden.

In einer *In-vitro*-Studie wurden bei der Kombination von Chloramphenicol und Ceftriaxon antagonistische Wirkungen beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Es liegen bisher keine Berichte über Wechselwirkungen zwischen Ceftriaxon und oralen calciumhaltigen Produkten oder Wechselwirkungen zwischen intramuskulär verabreichtem Ceftriaxon und calciumhaltigen Produkten (intravenös oder oral) vor.

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

Wie andere Antibiotika kann Ceftriaxon bei Tests auf Galaktosämie zu falsch positiven Ergebnissen führen.

Ebenso können nicht-enzymatische Methoden zur Glucosebestimmung im Urin falsch positive Ergebnisse zeigen. Aus diesem Grund sollte eine Bestimmung des Harn-Glucosespiegels während der Behandlung mit Ceftriaxon enzymatisch erfolgen.

Bei gleichzeitiger Gabe großer Dosen Ceftriaxon und starken Diuretika (z. B. Furosemid) wurde keine Beeinträchtigung der Nierenfunktion beobachtet.

Bei gleichzeitiger Gabe von Probenecid wird die Elimination von Ceftriaxon nicht verringert.

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 bezüglich der embryonalen, fetalen, perinatalen und postnatalen Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Ceftriaxon sollte in der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimenon, nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt.

Stillzeit

Ceftriaxon wird in geringen Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden, unter therapeutischen Dosen ist jedoch keine Wirkung auf den

Säugling zu erwarten. Das Risiko einer Diarrhö oder Pilzinfektion der Schleimhäute kann allerdings nicht ausgeschlossen werden. Auch an eine mögliche Sensibilisierung ist zu denken. Daher muss entschieden werden, entweder das Stillen zu unterbrechen oder auf die Ceftriaxon-Therapie zu verzichten bzw. sie abzu- brechen, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen sind.

Fertilität

Reproduktionsstudien haben keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität beim Mann oder der Frau ergeben.

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

Während der Behandlung mit Ceftriaxon können unerwünschte Wirkungen auftreten (z. B. Benommenheit), die die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Reaktionen unter Ceftriaxon sind Eosinophilie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Diarrhö, Exanthem und erhöhte Leberenzymwerte.

Die Daten zur Bestimmung der Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Ceftriaxon stammen aus klinischen Studien.

Für die Häufigkeitsangaben wurde folgende Klassifizierung verwendet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$)

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

Siehe Tabelle 4 auf der folgenden Seite.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Berichte über Diarrhö nach Anwendung von Ceftriaxon können mit *Clostridium difficile* in Verbindung stehen. Eine entsprechende Behandlung mit Flüssigkeiten und Elektrolyten sollte eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ausfällungen von Ceftriaxon-Calciumsalz

Selten wurden schwere und manchmal letale unerwünschte Reaktionen bei Frühgeborenen und reifen Neugeborenen (Alter < 28 Tage), die mit intravenösem Ceftriaxon und Calcium behandelt worden waren, beschrieben. Ausfällungen von Ceftriaxon-Calciumsalz wurden postmortal in Lunge und Nieren beobachtet. Das hohe Präzipitationsrisiko bei Neuge-

borenen beruht auf ihrem niedrigen Blutvolumen und der längeren Halbwertszeit von Ceftriaxon im Vergleich zu Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Es wurden Fälle von Ausfällungen in den Nieren beschrieben, vor allem bei Kindern über 3 Jahren, die entweder mit hohen Tagesdosen (z. B. ≥ 80 mg/kg/Tag) oder hohen Gesamtdosen über 10 g behandelt wurden und weitere Risikofaktoren (z. B. Flüssigkeitsrestriktion oder Bettlägerigkeit) aufwiesen. Das Präzipitationsrisiko ist bei immobilen oder dehydrierten Patienten erhöht. Dieses Ereignis kann symptomatisch oder asymptomatisch verlaufen, zu Niereninsuffizienz und Anurie führen und ist nach Absetzen von Ceftriaxon reversibel (siehe Abschnitt 4.4).

Ausfällungen von Ceftriaxon-Calciumsalz in der Gallenblase wurden beobachtet, überwiegend bei Patienten, die mit höheren als den empfohlenen Standard Dosen behandelt wurden. In prospektiven Studien mit Kindern wurde eine variable Inzidenz von Ausfällungen nach i. v. Anwendung gezeigt, in manchen Studien über 30 %. Bei langsamerer Verabreichung der Infusion (20 - 30 min) scheint die Inzidenz niedriger zu sein. Ausfällungen sind normalerweise asymptomatisch, in seltenen Fällen gingen sie jedoch mit klinischen Symptomen wie Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen einher. In diesen Fällen wird eine symptomatische Behandlung empfohlen. Ausfällungen sind normalerweise nach Absetzen von Ceftriaxon 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 einer Überdosierung können Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö auftreten. Die Ceftriaxon-Spiegel können nicht durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse verringert werden. Es gibt kein spezifisches Antidot. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch.

Ceftriaxon PUREN 2 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



Tabelle 4: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt ^a
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Mykosen 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
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerz Benommenheit	Enzephalopathie	Krampfanfälle
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Vertigo
Herzerkrankungen				Kounis-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums			Bronchospas- mus	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö ^b weicher Stuhl	Übelkeit Erbrechen		Pankreatitis ^b Stomatitis Glossitis
Leber- und Gallen- erkrankungen	Leberenzyme erhöht			Präzipitation in der Gallenblase ^b Kernikterus Hepatitis ^c Cholestatische Hepatitis ^{b,c} Neonatale Kerngelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes	Exanthem	Pruritus	Urtikaria	Stevens-Johnson-Syndrom ^b Toxische epidermale Nekrolyse ^b Erythema multiforme akute generalisierte exanthematische Pustulose Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
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 Glucosebestimmung falsch positiv ^b

^a Basierend auf Berichten nach der Markteinführung. Da diese Reaktionen spontan von einer Population unbestimmter Größe gemeldet wurden, ist es nicht möglich, ihre Häufigkeiten verlässlich zu schätzen, sie werden daher als „nicht bekannt“ klassifiziert.

^b Siehe Abschnitt 4.4

^c Üblicherweise reversibel nach Absetzen von Ceftriaxon

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 Betalaktamasen, einschließlich Betalaktamasen mit

erweitertem Spektrum (ESBL; extended-spectrum beta-lactamases), Carbapenemasen und AmpC-Enzymen, die bei bestimmten aeroben gramnegativen Bakterienspezies induziert oder stabil dereprimiert werden können;

- verminderte Affinität von Penicillin-bindenden Proteinen für Ceftriaxon;
- Impermeabilität der äußeren Membran in gramnegativen Mikroorganismen;
- bakterielle Efflux-Pumpen.

Grenzwerte bei Empfindlichkeitstests

Die aktuellen Grenzwerte zur Bewertung der Erregersensibilität (Stand: April 2023) finden Sie in folgender Tabelle 5.

Definitionen – S: sensibel bei Standardexposition; I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 13.0)

Siehe Tabelle 5 auf der folgenden Seite.

Klinische Wirksamkeit gegen spezielle Erreger

Die Prävalenz erworbener Resistenzen einzelner Spezies kann geographisch und im zeitlichen Verlauf variieren. Daher sind, insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen, lokale Informationen über die Resistenzlage wünschenswert. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Ceftriaxon zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich ist, ist der Rat eines Experten einzuholen.

Ceftriaxon PUREN 2 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Tabelle 5: EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 13.0)

Erreger	S	R
<i>Enterobacterales</i> (Infektionen außer Meningitis)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Enterobacterales</i> (Meningitis)	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ^{1) 2)}	— ¹⁾	— ¹⁾
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ²⁾	— ³⁾	— ³⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Infektionen außer Meningitis)	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Meningitis)	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> (alle Infektion einschließlich Meningitis)	≤ 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> ⁴⁾ (alle Infektionen und Prophylaxe)	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte*	≤ 1 mg/l	> 2 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.
- * Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik (siehe www.nak-deutschland.org).

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

Grampositive Aerobier

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

Gramnegative Aerobier

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

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

Grampositive Aerobier

Staphylococcus epidermidis +
Staphylococcus haemolyticus +
Staphylococcus hominis +

Gramnegative Aerobier

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

Anaerobier

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Clostridium perfringens

Von Natur aus resistente Mikroorganismen

Grampositive Aerobier

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Gramnegative Aerobier

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobier

Clostridium difficile

Andere:

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Legionella spp.
Ureaplasma urealyticum

[£] Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind gegen Ceftriaxon resistent.

+ Resistenzraten > 50 % in mindestens einer Region.

% ESBL-produzierende Stämme sind immer resistent.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Intravenöse Anwendung

Nach intravenöser Bolusgabe von 500 mg und 1 g Ceftriaxon liegen die mittleren Plasmaspitzenpiegel bei etwa 120 bzw. 200 mg/l. Nach intravenöser Infusion von 500 mg, 1 g und 2 g Ceftriaxon betragen die Plasmaspiegel etwa 80, 150 bzw. 250 mg/l. Nach intramuskulärer Injektion sind die mittleren Plasmaspitzenpiegel etwa halb so hoch wie nach i. v. Gabe einer äquivalenten Dosis.

Intramuskuläre Anwendung

Die maximale Plasmakonzentration nach einer intramuskulären Einzeldosis von 1 g wird 2 - 3 Stunden nach der Applikation erreicht und beträgt etwa 81 mg/l.

Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve nach intramuskulärer Gabe ist äquivalent zu derjenigen nach i. v. Gabe einer äquivalenten Dosis.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Ceftriaxon beträgt 7 - 12 l. In Geweben, einschließlich Lunge, Herz, Leber-Gallen-trakt, Tonsillen, Mittelohr und Nasenschleimhaut, Knochen sowie in der cerebrospinalen, Pleura-, Prostata- und Synovialflüssigkeiten, sind Konzentrationen deutlich über den minimalen Hemmkonzentrationen der meisten relevanten Erreger nachweisbar. Bei wiederholter Gabe wird ein Anstieg der mittleren Plasmaspitzenkonzentration (C_{max}) von 8 - 15 % beobachtet; der Steady State wird meistens nach 48 - 72 Stunden erreicht, je nach Art der Verabreichung.

Ceftriaxon PUREN 2 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



Penetration in bestimmte Gewebe

Ceftriaxon durchdringt die Meningen; bei entzündeten Meningen ist die Penetration am stärksten. Bei Patienten mit bakterieller Meningitis liegen die mittleren Ceftriaxon-Spitzenkonzentrationen im Liquor bei bis zu 25 % der Plasmaspiegel verglichen mit 2 % der Plasmaspiegel bei Patienten mit nicht entzündeten Meningen. Die Spitzenkonzentrationen von Ceftriaxon im Liquor werden etwa 4 - 6 Stunden nach intravenöser Injektion erreicht. Ceftriaxon passiert die Plazentaschranke und wird in geringen Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 4.6).

Proteinbindung

Ceftriaxon wird reversibel an Albumin gebunden. Bei Plasmakonzentrationen unter 100 mg/l liegt die Plasmaproteinbindung bei etwa 95 %. Die Bindung ist sättigbar; der gebundene Anteil sinkt mit steigender Konzentration (bis 85 % bei einer Plasmakonzentration von 300 mg/l).

Biotransformation

Ceftriaxon wird nicht systemisch metabolisiert, sondern durch die Darmflora zu unwirksamen Metaboliten abgebaut.

Elimination

Die Plasma-Clearance des gesamten Ceftriaxons (gebunden und ungebunden) beträgt 10 - 22 ml/min. Die renale Clearance liegt bei 5 - 12 ml/min. 50 - 60 % des Ceftriaxons werden, überwiegend durch glomeruläre Filtration, unverändert über den Urin, 40 - 50 % unverändert über die Galle ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit des gesamten Ceftriaxons beträgt bei Erwachsenen etwa 8 Stunden.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist die Pharmakokinetik von Ceftriaxon nur minimal verändert; die Halbwertszeit ist leicht erhöht (auf weniger als das Doppelte), auch bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion.

Der relativ geringe Anstieg der Halbwertszeit bei Niereninsuffizienz erklärt sich durch einen kompensatorischen Anstieg der nicht renalen Clearance, der auf der Abnahme der Proteinbindung und einer korrespondierenden Erhöhung der nicht renalen Clearance des gesamten Ceftriaxons beruht.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Eliminationshalbwertszeit von Ceftriaxon nicht erhöht, da die renale Clearance kompensatorisch ansteigt. Dies beruht auch auf dem erhöhten freien Anteil von Ceftriaxon im Plasma, der zu dem beobachteten paradoxen Anstieg der gesamten Arzneimittell-

Clearance beiträgt, wobei der Anstieg des Verteilungsvolumens parallel zur Gesamt-Clearance verläuft.

Ältere Patienten

Bei älteren Menschen über 75 Jahren ist die mittlere Eliminationshalbwertszeit meist zwei- oder dreimal so hoch wie bei jungen Erwachsenen.

Kinder und Jugendliche

Die Halbwertszeit ist bei Neugeborenen verlängert. Von der Geburt bis zum Alter von 14 Tagen können die Spiegel von freiem Ceftriaxon durch Faktoren wie verringerte glomeruläre Filtration und veränderte Proteinbindung weiter ansteigen. In der Kindheit ist die Halbwertszeit niedriger als bei Neugeborenen oder Erwachsenen.

Die Plasma-Clearance und das Verteilungsvolumen des gesamten Ceftriaxons sind bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern größer als bei Erwachsenen.

Linearität/Nichtlinearität

Die Pharmakokinetik von Ceftriaxon ist nichtlinear; alle wesentlichen pharmakokinetischen Parameter, außer der Eliminationshalbwertszeit, sind dosisabhängig, wenn man von den Gesamt-Arzneimittelkonzentrationen ausgeht, und steigen weniger als proportional mit der Dosis an. Die Nichtlinearität beruht auf der Sättigung der Plasmaproteinbindung und wird daher für das Gesamt-Ceftriaxon im Plasma beobachtet, jedoch nicht für freies (ungebundenes) Ceftriaxon.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Wie bei anderen Beta-Lactam-Antibiotika ist der prädiktivste Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Index, der die beste Korrelation mit der Wirksamkeit *in vivo* aufweist, der prozentuale Anteil des Dosierungsintervalls, bei dem die Konzentration des ungebundenen Wirkstoffs oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Ceftriaxon für bestimmte Ziel-spezies liegt (d. h. % T > MHK).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Studien zeigte sich, dass hohe Dosen Ceftriaxon-Calciumsalz zur Bildung von Konkrementen und Ausfällungen in der Gallenblase bei Hunden und Affen führten, die sich als reversibel erwiesen. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf Reproduktions- und Genotoxizität. Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential von Ceftriaxon durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Literaturberichten zufolge ist Ceftriaxon mit Amsacrin, Vancomycin, Fluconazol und Aminoglykosiden nicht kompatibel.

Ceftriaxonhaltige Lösungen sollten nicht mit anderen Wirkstoffen, außer den in Abschnitt 6.6 aufgeführten, gemischt oder diesen beigegeben werden. Insbesondere calciumhaltige Lösungsmittel (z. B. Ringerlösung oder Ringer-Laktat-Lösung) sollten nicht für die Rekonstitution der Ceftriaxon-Durchstechflaschen oder für die weitere Verdünnung einer rekonstituierten Durchstechflasche zur intravenösen Verabreichung verwendet werden, da es zu Präzipitationen kommen kann. Ceftriaxon und calciumhaltige Lösungen dürfen nicht gemischt oder gleichzeitig verabreicht werden, auch nicht bei totaler parenteraler Ernährung (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet:

3 Jahre.

Geöffnet und nach Rekonstitution:

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

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, und die Lagerdauer sollte 24 Stunden bei 2 °C bis 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.

Zu den Lagerungsbedingungen der gebrauchsfertigen Lösung, 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.

Klinikpackungen:

10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Ceftriaxon PUREN 2 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Intravenöse Infusion

Ceftriaxon PUREN 2 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung sollte in 40 ml von einer der folgenden calciumfreien Infusionslösungen gelöst werden: Natriumchlorid 0,9 %, Natriumchlorid 0,45 % und Glucose 2,5 %, Glucose 5 % oder Glucose 10 %, Dextran 6 % in Glucose 5 %, Hydroxyethylstärke 6 - 10 % was zu einem Volumen von 41,0 ml und einer Konzentration von 49 mg/ml führt. Siehe auch Informationen in Abschnitt 6.2.

Die Infusion sollte über mindestens 30 Minuten verabreicht werden.

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

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

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

Lidocainhaltige Ceftriaxon-Lösungen dürfen niemals intravenös verabreicht werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2,
Valletta Waterfront,
Floriana FRN 1914
Malta

Mitvertrieb

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 - 0
Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

57121.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
08. September 2003

Datum der Verlängerung der Zulassung:
09. Februar 2008

10. STAND DER INFORMATION

04.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anlage: Resistenzsituation in Deutschland

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: April 2023) finden Sie in folgender Tabelle:

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. Penicillin-resistenter Stämme)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
<i>Borrelia burgdorferi</i> °
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> °
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Neisseria meningitidis</i> °
<i>Proteus mirabilis</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> %
<i>Klebsiella aerogenes</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> %
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)

Aerobe gramnegative 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.