

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ceftriaxon-Actavis 2,0 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 2-g-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 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 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. Lebensstag
- 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 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, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

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.

Präoperative Prävention postoperativer Wundinfektionen

2 g als Einzeldosis präoperativ.

Gonorrhoe

500 mg als intramuskuläre Einzeldosis.

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.

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.

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

Siehe Tabelle 3 auf der folgenden Seite.

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

Akute Otitis media

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

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

Ceftriaxon-Actavis 2,0 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 Dosisbereich 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 Dosisbereich 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

Neugeborene von 0–14 Lebensstage

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

Ceftriaxon-Dosis*	Häufigkeit der Behandlung**	Indikationen
20–50 mg/kg	einmal täglich	Infektionen im Bauchraum komplizierte Infektionen der Haut und 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
50 mg/kg	einmal täglich	bakterielle Meningitis bakterielle Endokarditis

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

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

Eradikation der Bakterien nachgewiesen wurde.

Besondere Patientengruppen

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.

Art und Dauer der Anwendung

Ceftriaxon-Actavis 2,0 g soll nach Rekonstitution der Lösung (entsprechend den weiter unten aufgeführten Anweisungen; siehe Abschnitt 6.6) als intravenöse Infusion verabreicht werden.

Die Dosierung orientiert sich an Schwere und Lokalisation der Infektion, an der Empfindlichkeit der vorhandenen Krankheitserreger sowie am Alter und Zustand des Patienten.

Für weitere Anwendungsarten stehen andere Darreichungsformen von Ceftriaxon-Actavis zur Verfügung.

Calciumhaltige Lösungsmittel (beispielsweise Ringelösung oder Ringel-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 Ausfällungen kommen kann. Ausfällungen von Ceftriaxon-Calcium

können auch auftreten, wenn Ceftriaxon mit calciumhaltigen Lösungen über dasselbe Infusionsset verabreicht wird.

Deswegen dürfen Ceftriaxon und calciumhaltige Lösungen nicht miteinander vermischt oder gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 6.2).

Bei Neugeborenen sollten intravenöse Dosen über 60 Minuten gegeben werden, um das potenzielle Risiko einer Bilirubin-Enzephalopathie zu reduzieren.

Die Anwendung von Ceftriaxon ist bei Neugeborenen (≤ 28 Lebensstage) kontraindiziert, wenn sie eine Behandlung mit calciumhaltigen intravenösen Lösungen (einschließlich kontinuierlicher calciumhaltiger Infusionen wie parenterale Ernährung) benötigen oder in Kürze benötigen, da das Risiko einer Ausfällung von Ceftriaxon-Calcium besteht (siehe Abschnitt 4.3).

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

Es ist zu beachten, dass nationale Abweichungen von der genannten Dosierung möglich sind.

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 Lebensstage):

- 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 Abschnitt 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.

Kontraindikationen für Lidocain müssen vor einer intramuskulären Injektion von Ceftriaxon ausgeschlossen werden, wenn eine Lidocainlösung als Lösungsmittel verwendet wird

(siehe Abschnitt 4.4). Siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Lidocain, insbesondere Kontraindikationen.

Lidocainhaltige Ceftriaxon-Lösungen dürfen niemals intravenös verabreicht werden.

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). 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.

Schwere unerwünschte kutane Reaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom oder Lyell-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse) wurden beschrieben, die Häufigkeit dieser Ereignisse ist jedoch nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.8).

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 zwi-

schen 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 benötigen, ist eine alternative antibakterielle Behandlung ohne derartiges Risiko für Ausfällungen in Erwägung zu ziehen. 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 Abschnitt 4.3, 4.8, 5.2 und 6.2).

Kinder und Jugendliche

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

Die Anwendung von Ceftriaxon 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, erhalten hatten, beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Schwere, auch tödliche Fälle einer hämolytischen Anämie wurden unter Ceftriaxon-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 nichtempfindlicher 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

Ceftriaxon-Actavis 2,0 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



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 zu falsch positiven Testergebnissen führen kann. Ceftriaxon 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 Ceftriaxon-Therapie enzymatisch erfolgen (siehe Abschnitt 4.8).

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

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 häufi-

ger 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 ein Absetzen von Ceftriaxon ist nach einer spezifischen Nutzen-Risiko-Abschätzung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Cholestase

Fälle von Pankreatitis, möglicherweise durch eine biliäre Obstruktion verursacht, wurden bei Patienten unter Ceftriaxon 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 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 nach einer spezifischen Nutzen-Risiko-Abschätzung erwogen werden.

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 Abschnitt 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 und 6.2).

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



Ceftriaxon-Actavis 2,0 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

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 abzubrechen, 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 das 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 und 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 UAW von Ceftriaxon stammen aus klinischen Studien.

Für die Häufigkeitsangaben wurde folgende Klassifizierung verwendet:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 – < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1000 – < 1/100)

Selten (≥ 1/10000 – < 1/1000)

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

Siehe Tabelle 4.

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

Tabelle 4: Nebenwirkungen

	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
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerz Benommenheit		Krampfanfälle
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Vertigo
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Bronchospasmus	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö ^b weicher Stuhl	Übelkeit Erbrechen		Pankreatitis ^b Stomatitis Glossitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberenzyme erhöht			Präzipitation in der Gallenblase ^b Kernikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exanthem	Pruritus	Urtikaria	Stevens-Johnson-Syndrom ^b Toxische epidermale Nekrolyse ^b Erythema multiforme akute generalisierte exanthematische Pustulose
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

Ceftriaxon-Actavis 2,0 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



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 Standarddosen 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).

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. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Cephalosporine und verwandte Substanzen, ATC-Code: J01DD04

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

Wirkmechanismus

Ceftriaxon hemmt nach Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBP) die bakterielle Zellwandsynthese. Dies bewirkt eine Störung der (Peptidoglykan-)Biosynthese der Zellwand und führt zu Lyse und Tod der Bakterienzelle.

Resistenz

Die Resistenz von Bakterien gegen Ceftriaxon kann auf einem oder mehreren der folgenden Mechanismen beruhen:

- Hydrolyse durch Betalactamasen, einschließlich Betalactamasen mit erweitertem Spektrum (ESBL, extended-spectrum beta-lactamase), Carbapenemasen und AmpC-Enzymen, die in bestimmten aeroben Gram-negativen Bakterien induziert oder stabil dereprimiert werden können.
- verminderte Affinität von Penicillin-bindenden Proteinen für Ceftriaxon
- Impermeabilität der äußeren Bakterienmembran in Gram-negati-

- ven Erregern
- bakterielle Effluxpumpen

Grenzwerte der Empfindlichkeitsprüfung

Die Grenzwerte der minimalen Hemmkonzentration (MHK) wurden durch das European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) wie folgt festgelegt:

Siehe Tabelle 5.

Klinische Wirksamkeit gegen spezifische Erreger

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Gegebenenfalls sollten Fachleute hinzugezogen werden, wenn zumindest bei einigen Arten von Infektionen aufgrund der örtlichen Resistenzsituation nicht sicher von einer Wirksamkeit von Ceftriaxon ausgegangen werden kann.

Üblicherweise empfindliche Spezies

Grampositive Aerobier
Staphylococcus aureus (Methicillin-empfindlich)^ε
 Koagulase-negative Staphylokokken (Methicillin-empfindlich)^ε
Streptococcus pyogenes (Gruppe A)
Streptococcus agalactiae (Gruppe B)
Streptococcus pneumoniae
 Streptokokken der Viridans-Gruppe

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 sein 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 Erreger

Grampositive Aerobier
Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Gramnegative Aerobier
Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobier
Clostridium difficile

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

^ε Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind resistent gegen Ceftriaxon.
⁺ Resistenzraten > 50% in mindestens einer Region
[%] ESBL-produzierende Stämme sind immer resistent.

Tabelle 5

Erreger	Verdünnungstest (MHK, mg/l)	
	Empfindlich	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	a.	a.
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppe A, B, C und G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 ^c	> 2
Streptokokken der Viridans-Gruppe	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 ^c	> 0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 ^c	> 0,12
Nicht Spezies-bezogen	≤ 1 ^d	> 2

- Die Empfindlichkeit wurde abgeleitet aus der Empfindlichkeit gegen Cefoxitin.
- Die Empfindlichkeit wurde abgeleitet aus der Empfindlichkeit gegen Penicillin.
- Isolate mit einer MHK für Ceftriaxon über dem Grenzwert der Empfindlichkeit sind selten; wenn sie gefunden werden, sollten sie erneut getestet und bei Bestätigung an ein Referenzlabor geschickt werden.
- Die Grenzwerte gelten für eine i.v. Tagesdosis von 1 g x 1 und eine hohe Dosis von mindestens 2 g x 1.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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. 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.

Penetration in bestimmte Gewebe

Ceftriaxon durchdringt die Meningen; bei entzündeten Meningen ist die Penetration am stärksten. Bei Patienten mit bakterieller Meningitis liegen die mittleren 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 Plasmaclearance 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 Arzneimittelclearance beiträgt, wobei der Anstieg des Verteilungsvolumens parallel zur Gesamtclearance 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 Plasmaclearance und das Verteilungsvolumen des gesamten Ceftriaxons sind bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern größer als bei Erwachsenen.

Pharmakokinetik in speziellen klinischen Situationen

In der ersten Lebenswoche wird 80% der Dosis mit dem Urin ausgeschieden; während des ersten Lebensmonats sinkt dieser Wert auf die bei Er-

wachsenen üblichen Werte ab. Bei Neugeborenen unter 8 Lebenstagen ist die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit meist zwei- bis dreimal so lang wie bei jungen 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 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 Zielspezies 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, Flucanazol und Aminoglykosiden nicht kompatibel.

Ceftriaxonhaltige Lösungen sollten nicht mit anderen Wirkstoffen 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 (siehe Abschnitt 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8).

Ceftriaxon-Actavis 2,0 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



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 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.

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-Actavis 2,0 g 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 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 rekonstituierte Lösung sollte bis zu 60 Sekunden geschüttelt werden, um eine vollständige Auflösung von Ceftriaxon zu gewährleisten.

Die Infusion sollte über mindestens 30 Minuten verabreicht werden.

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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavík/urvegí 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

Mitvertrieb

Actavis Deutschland GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München

8. ZULASSUNGSNUMMER

57121.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08.09.2003

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig