

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ceftriaxon Viatris 2 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 2 g Ceftriaxon (als Ceftriaxon-Dinatrium 3,5 H₂O).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält ca. 166 mg (7,2 mmol) Natrium pro 2 g Ceftriaxon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Fast weißes oder gelbliches, kristallines Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- bakterielle Meningitis
- ambulant erworbene Pneumonie
- im Krankenhaus erworbene Pneumonie
- Infektionen im Bauchraum
- komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
- Infektionen der Knochen und Gelenke
- komplizierte Infektionen der Haut und des Weichgewebes
- Syphilis
- bakterielle Endokarditis

Ceftriaxon Viatris kann angewendet werden:

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre (≥ 50 kg)

Ceftriaxon-Dosis*	Häufigkeit der Behandlung**	Indikationen
1 – 2 g	Einmal täglich	Ambulant erworbene Pneumonie
		Akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung
		Infektionen im Bauchraum
		Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
2 g	Einmal täglich	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie
		Komplizierte Infektionen der Haut und des Weichgewebes
		Infektionen der Knochen und Gelenke

2 – 4 g	Einmal täglich	Behandlung neutropenischer Patienten mit Fieber bei Verdacht auf bakteriell bedingte Infektion
		Bakterielle Endokarditis
		Bakterielle Meningitis

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

** Bei Dosen von mehr als 2 g täglich kann die Anwendung zweimal täglich (12-stündig) in Erwägung gezogen werden.

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

- **Präoperative Infektionsprophylaxe bei Operationen**

2 g als Einzelgabe vor der Operation

- **Syphilis**

Die allgemein empfohlene Dosis liegt bei 500 mg bis 1 g einmal täglich, Erhöhung auf 2 g einmal täglich bei Neurosyphilis für 10-14 Tage. Die Dosierungsempfehlungen bei Syphilis, einschließlich Neurosyphilis, basieren auf begrenzten Daten.

Nationale oder lokale Leitlinien sollten beachtet werden.

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

2 g einmal täglich für 14–21 Tage. Die Empfehlungen zur Behandlungsdauer sind unterschiedlich und nationale oder lokale Leitlinien sollten beachtet werden.

Kinder und Jugendliche

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

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

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

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

** Bei Dosen von mehr als 2 g täglich kann die Anwendung zweimal täglich (12-stündig) in Erwägung gezogen werden.

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

- **Präoperative Infektionsprophylaxe bei Operationen**

50 – 80 mg/kg als präoperative Einzeldosis

- **Syphilis**

Die allgemein empfohlene Dosis liegt bei 75 – 100 mg/kg (max. 4 g) einmal täglich für 10 – 14 Tage. Die Dosierungsempfehlungen bei Syphilis, einschließlich Neurosyphilis, basieren auf sehr begrenzten Daten. Nationale oder lokale Leitlinien sollten beachtet werden.

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

50 – 80 mg/kg einmal täglich für 14 – 21 Tage. Die Empfehlungen zur Behandlungsdauer sind unterschiedlich und nationale oder lokale Leitlinien sollten beachtet werden.

Neugeborene 0–14 Tage

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

Ceftriaxon-Dosis*	Häufigkeit der Behandlung**	Indikationen
20 – 50 mg/kg	Einmal täglich	Infektionen im Bauchraum
		Komplizierte Infektionen der Haut und des Weichgewebes
		Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
		Ambulant erworbene Pneumonie
		Im Krankenhaus erworbene Pneumonie
		Infektionen der Knochen und Gelenke

		Behandlung neutropenischer Patienten mit Fieber bei Verdacht auf bakteriell bedingte Infektion
50 mg/kg	Einmal täglich	Bakterielle Meningitis Bakterielle Endokarditis

* Bei dokumentierter Bakteriämie sollten Dosen im oberen Bereich des empfohlenen Dosierungsbereiches berücksichtigt werden. Eine Maximaldosis von 50 mg/kg täglich sollte nicht überschritten werden.

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

- **Präoperative Infektionsprophylaxe bei Operationen**
20 – 50 mg/kg als Einzeldosis vor der Operation.

- **Syphilis**

Die allgemein empfohlene Dosis liegt bei 50 mg/kg einmal täglich für 10– 14 Tage. Die Dosierungsempfehlungen bei Syphilis, einschließlich Neurosyphilis, basieren auf sehr begrenzten Daten. Nationale oder lokale Leitlinien sollten beachtet werden.

Dauer der Anwendung

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

Ältere Patienten

Die für Erwachsene empfohlenen Dosierungen bedürfen im Fall von geriatrischen Patienten keiner Anpassung, wenn die Nieren- und Leberfunktionen zufriedenstellend sind.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die vorliegenden Daten lassen keine Notwendigkeit für eine Dosisanpassung bei leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung erkennen, solange die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist.

Es liegen keine Daten aus Studien bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung besteht keine Notwendigkeit, die Dosierung von Ceftriaxon herabzusetzen, solange die Leberfunktion nicht beeinträchtigt ist. Jedoch darf in Fällen von präterminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) die Tagesdosis von Ceftriaxon 2 g nicht überschritten werden.

Bei Dialysepatienten ist im Anschluss an die Dialyse keine zusätzliche Gabe erforderlich. Ceftriaxon wird nicht durch Peritoneal- oder Hämodialyse entfernt. Eine engmaschige klinische Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit wird empfohlen.

Patienten mit schwerer Nieren- und Leberfunktionsstörung

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

Art der Anwendung:

Die Anwendung von Ceftriaxon kann als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten erfolgen (bevorzugte Art der Anwendung). 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). Dosen über 2 g sollten intravenös angewendet werden.

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

Lösungsmittel, die Calcium enthalten (z. B. Ringer- oder Hartmann-Lösung), dürfen nicht für die Rekonstitution von Ceftriaxon 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 Calcium-haltigen Lösungen in derselben Infusionsleitung vermischt wird. Ceftriaxon darf daher nicht mit Calcium-haltigen Infusionslösungen gemischt oder gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 6.2).

Als präoperative Infektionsprophylaxe bei Operationen sollte Ceftriaxon 30–90 Minuten vor der Operation angewendet werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ceftriaxon oder ein anderes Cephalosporin

Bekannte schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion) gegen irgendein Betalaktam-Antibiotikum (Penicilline, Monobaktame und Carbapeneme).

Gegenanzeigen für Ceftriaxon:

- Frühgeborene bis zu einem postmenstruellen Alter von 41 Wochen (Gestationsalter plus chronologisches Alter)*,
- termingerecht entbundene Neugeborene (bis zu einem Alter von 28 Tagen):
 - mit Hyperbilirubinämie, Gelbsucht oder Hypoalbuminämie oder Azidose, weil in diesen Situationen die Bilirubinbindung wahrscheinlich gestört ist*;
 - wenn sie eine intravenöse Calcium-Behandlung oder Calcium-haltige intravenöse Lösungen benötigen (oder voraussichtlich benötigen werden), wegen der Gefahr der Ausfällung eines Ceftriaxon-Calcium-Salzes (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 6.2).

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei allen Betalaktam-Antibiotika wurden schwerwiegende und mitunter tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom führen, einer schweren allergischen Reaktion, die einen Myokardinfarkt zur Folge haben kann (siehe Abschnitt 4.8). Bei Auftreten von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Ceftriaxon sofort abgebrochen und geeignete Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden. Vor Beginn einer Behandlung ist abzuklären, ob der Patient bereits früher einmal schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Ceftriaxon, andere Cephalosporine oder andere Betalaktam-Antibiotika entwickelt hat. Bei Patienten mit nicht-schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere Betalaktam-Antibiotika in ihrer Vorgeschichte sollte Ceftriaxon mit Vorsicht angewendet werden.

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

Wechselwirkung mit Calcium-haltigen Produkten

Es wurden Fälle von tödlich verlaufenden Reaktionen mit Calcium-Ceftriaxon-Ausfällungen in den Lungen und Nieren von Frühgeborenen und Neugeborenen, die jünger als 1 Monat waren, beschrieben. In mindestens einem dieser Fälle wurden Ceftriaxon und Calcium zu verschiedenen Zeiten und über unterschiedliche Infusionsleitungen verabreicht. In den zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Daten gibt es keine Meldungen über bestätigte Ausfällungen in den Gefäßen von Patienten außer Neugeborenen, die mit Ceftriaxon- und Calcium-haltigen Lösungen oder anderen Calcium-haltigen Produkten behandelt wurden. *In-vitro*-Studien belegten, dass bei Neugeborenen das Risiko für eine Ausfällung von Ceftriaxon-Calcium im Vergleich zu anderen Altersgruppen erhöht ist.

Bei Patienten aller Altersgruppen darf Ceftriaxon auf keinen Fall mit Calcium-haltigen Lösungen für die intravenöse Anwendung gemischt oder gleichzeitig verabreicht werden, auch nicht über verschiedene Infusionsleitungen oder über Infusionszugänge an verschiedenen Stellen des Körpers. Bei Patienten älter als 28 Tage können Ceftriaxon und Calcium-haltige Lösungen jedoch nacheinander verabreicht werden, wenn Infusionszugänge an verschiedenen Stellen des Körpers eingesetzt werden oder wenn die Infusionsleitungen zwischen den Infusionen ausgetauscht oder gründlich mit physiologischer Kochsalzlösung gespült werden, um Ausfällungen zu vermeiden. Bei Patienten, die Calcium-haltige Dauerinfusionen zur totalen parenteralen Ernährung (TPN) erhalten, sollten alternative antibakterielle Behandlungen erwogen werden, die kein vergleichbares Risiko von Präzipitationen bergen. Wenn die Anwendung von Ceftriaxon bei Patienten mit parenteraler Ernährung erforderlich ist, können die Lösungen zur parenteralen Ernährung (TPN-Lösungen) gleichzeitig mit Ceftriaxon verabreicht werden, jedoch nur über verschiedene intravenöse Zugänge an verschiedenen Stellen des Körpers. Alternativ kann die Infusion der TPN-Lösung für die Dauer der Ceftriaxon-Infusion unterbrochen und die Infusionsleitungen zwischen den Lösungen gespült werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.8, 5.2 und 6.2).

Kinder und Jugendliche

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

Ceftriaxon ist kontraindiziert bei Neugeborenen und Frühgeborenen, bei denen ein Risiko für eine Bilirubin-Enzephalopathie besteht (siehe Abschnitt 4.3).

Immunvermittelte hämolytische Anämie

Eine immunvermittelte hämolytische Anämie wurde bei Patienten beobachtet, die Antibiotika der Cephalosporin-Klasse einschließlich Ceftriaxon erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.8). Schwere Fälle einer hämolytischen Anämie, einschließlich Todesfällen, wurden während der Behandlung sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern berichtet.

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

Langzeitbehandlung

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

Colitis / vermehrtes Wachstum von nicht-empfindlichen Mikroorganismen

Bei fast allen Antibiotika, einschließlich Ceftriaxon, wurde über Fälle von Antibiotika-assoziiierter Colitis und pseudomembranöser Colitis berichtet, deren Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen kann. Diese Diagnose muss daher unbedingt bei allen Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen eine Diarrhö während oder im Anschluss an die Anwendung von Ceftriaxon auftritt (siehe Abschnitt 4.8). Ein Abbruch der Behandlung mit Ceftriaxon und die Einleitung einer spezifisch gegen *Clostridium difficile* gerichteten Therapie müssen in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht verabreicht werden.

Superinfektionen mit nicht-empfindlichen Mikroorganismen können wie auch bei anderen Antibiotika auftreten.

Schwere Nieren- und Leberinsuffizienz

Bei schwerer Nieren- und Leberinsuffizienz wird eine engmaschige klinische Kontrolle der Sicherheit und Wirksamkeit empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Beeinflussung serologischer Testmethoden

Die Behandlung mit Ceftriaxon kann den Coombs-Test beeinträchtigen und zu einem falsch-positiven Ergebnis führen. Ceftriaxon kann auch bei einem Test auf Galaktosämie ein falsch-positives Testergebnis verursachen (siehe Abschnitt 4.8).

Ebenso können nicht-enzymatische Methoden zur Harnglukosebestimmung ein falsch-positives Resultat ergeben. Die Bestimmung der Harnglukose sollte daher während einer Therapie mit Ceftriaxon 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 Verabreichung eines zusätzlichen Antibiotikums in Erwägung zu ziehen.

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 von 1 g und mehr pro Tag 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.

Jarisch-Herxheimer-Reaktion (JHR)

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

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.

Ceftriaxon Viatris enthält Natrium.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Calcium-haltige Lösungsmittel (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 Calcium-haltigen Lösungen in derselben Infusionsleitung vermischt wird. Ceftriaxon darf nicht gleichzeitig mit Calcium-haltigen in-

travenösen Infusionslösungen, einschließlich Calcium-haltiger Dauerinfusionen, wie z. B. im Rahmen der parenteralen Ernährung, über ein Y-Verbindungsstück verabreicht werden. Jedoch können bei Patienten mit Ausnahme von Neugeborenen Ceftriaxon und Calcium-haltige Lösungen nacheinander verabreicht werden, wenn die Infusionsleitungen zwischen den Infusionen gründlich mit einer verträglichen Lösung gespült werden. *In-vitro*-Studien mit Plasma von Erwachsenen und Plasma aus dem Nabelschnurblut von Neugeborenen haben ein erhöhtes Risiko der Ausfällung von Calcium-Ceftriaxon bei Neugeborenen ergeben (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 und 6.2).

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

Es liegen widersprüchliche Belege bezüglich einer potenziell erhöhten Nierentoxizität von Aminoglykosiden bei gleichzeitiger Anwendung mit Cephalosporinen vor. Die empfohlene Überwachung der Aminoglykosid-Konzentrationen (und der Nierenfunktion) in der klinischen Praxis sollte in diesen Fällen strikt eingehalten werden.

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ceftriaxon passiert die Plazentaschranke. Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Ceftriaxon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen hinsichtlich der embryonalen, fetalen, peri- oder postnatalen Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Ceftriaxon sollte Schwangeren, besonders in den ersten drei Monaten, nur verordnet werden, wenn der therapeutische Nutzen die Risiken überwiegt.

Stillzeit

Ceftriaxon wird in geringen 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 abbrechen, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen sind.

Fertilität:

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Den Häufigkeitsangaben liegt folgende Klassifizierung zugrunde:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

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

Selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der vorhandenen Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt ^a
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pilzinfektion der Genitalien	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 (JHR)
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Benommenheit	Enzephalopathie	Konvulsionen
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	Erhöhte Leberenzymwerte			Gallenblasenausfällung ^b Kernikterus Hepatitis ^c Cholestatische Hepatitis ^{b,c}
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Pruritus	Urtikaria	Stevens-Johnson-Syndrom ^b Toxische epidermale Nekrolyse ^b Erythema multiforme Akute generalisierte exanthematische Pustulose Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) ^b
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Hämaturie Glukosurie	Oligurie Renale Ausfällungen (reversibel)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Phlebitis Schmerzen an der Injektionsstelle Fieber	Ödeme Schüttelfrost	
Herzkrankungen				Kounis-Syndrom
Untersuchungen		Kreatinin-Wert im Blut erhöht		Coombs-Test falsch-positiv ^b Galaktosämie-Test falsch-positiv ^b Nicht-enzymatische Methoden zur Glukosebestimmung falsch-positiv ^b

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

^b Siehe Abschnitt 4.4

^c Üblicherweise reversibel nach Absetzen von Ceftriaxon.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

Ceftriaxon-Calcium-Salz-Ausfällung

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <https://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung können Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö auftreten. Ceftriaxon-Konzentrationen können mittels Hämodialyse oder Peritonealdialyse nicht gesenkt werden. Es gibt kein spezifisches Antidot. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung. Cephalosporine der 3. Generation.

ATC-Code: J01DD04

Wirkmechanismus

Ceftriaxon hemmt die Zellwandsynthese nach Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBPs). Hieraus resultiert eine Unterbrechung der Zellwand-(Peptidoglykan-)Biosynthese, die zur Lyse und damit zum Tod der Bakterienzelle führt.

Resistenz

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

- Hydrolyse durch Betalaktamasen, einschließlich Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (ESBL; extended-spectrum beta-lactamases), Carbapenemasen und AmpC-Enzymen, die bei bestimmten aeroben Gram-negativen Bakterienspezies induziert oder stabil dereprimiert werden können.
- verminderte Affinität von Penicillin-bindenden Proteinen für Ceftriaxon.
- Impermeabilität der äußeren Membran in Gram-negativen Mikroorganismen.
- bakterielle Efflux-Pumpen.

Grenzwerte bei Empfindlichkeitstests

Vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) wurden die folgenden Grenzwerte der minimalen Hemmkonzentration (MHK) festgelegt:

Erreger	Verdünnungstest (MHK, mg/l)	
	Empfindlich	Resistent
<i>Enterobacterales</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp. ^{a, b}	a	a
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C und G)	c	c
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,5$	> 2
Viridians-Streptokokken-Gruppe	$\leq 0,5$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,125$	$> 0,125$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,125$	$> 0,125$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$\leq 0,125^d$	$> 0,125$
Nicht Spezies-bezogen	≤ 1	> 2

^a Empfindlichkeit abgeleitet von der Cefoxitin-Empfindlichkeit

^b Die Empfindlichkeit Methicillin-sensibler Staphylokokken sollte als „empfindlich bei erhöhter Exposition(l)“ gemeldet werden.

^c Die Empfindlichkeit wird aus der Benzylpenicillin-Empfindlichkeit abgeleitet.

^d Isolate mit Ceftriaxon-MHK-Werten über dem Empfindlichkeitsgrenzwert sind selten, wobei der Test beim Auftreten solcher Isolate wiederholt und das Isolat bei einer Bestätigung des Ergebnisses an ein Referenzlabor geschickt werden muss.

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 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
<u>Gram-positive Aerobier</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel) ^f Staphylococci coagulase-negativ (Methicillin-sensibel) ^f <i>Streptococcus pyogenes</i> (Gruppe A) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Gruppe B) <i>Streptococcus pneumoniae</i> Viridans Gruppe <i>Streptococci</i> <u>Gram-negative Aerobier</u> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Treponema pallidum</i>
Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz zum Problem werden kann
<u>Gram-positive Aerobier</u> <i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ <i>Staphylococcus hominis</i> ⁺ <u>Gram-negative Aerobier</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> [%] <i>Klebsiella pneumoniae</i> [%] <i>Klebsiella oxytoca</i> [%] <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i> <u>Anaerobier</u> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Clostridium perfringens</i>
Von Natur aus resistente Organismen
<u>Gram-positive Aerobier</u> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> <u>Gram-negative Aerobier</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Anaerobier</u> <i>Clostridioides difficile</i> <u>Andere:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamyphila</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp. <i>Ureaplasma urealyticum</i>

£ 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 Verabreichung

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

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Ceftriaxon liegt zwischen 7 und 12 Litern. Konzentrationen, die weit über den minimalen Hemmkonzentrationen der wichtigsten Erreger lagen, konnten im Gewebe einschließlich Lunge, Herz, Gallen-trakt/Leber, Mandeln, Mittelohr, Nasenschleimhaut, Knochen sowie in Liquor, Pleura-, Prostata- und Synovialflüssigkeiten gemessen werden. Nach wiederholter Gabe wird ein Anstieg der mittleren maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) um 8 – 15 % beobachtet; der *Steady state* wird in den meisten Fällen, je nach Applikationsart, innerhalb von 48 – 72 Stunden erreicht.

Penetration in bestimmte Gewebe

Ceftriaxon geht in die Meningen über. Die Penetration ist am höchsten, wenn die Meningen entzündet sind. Im Liquor von Patienten mit bakterieller Meningitis wurden mittlere maximale Ceftriaxon-Konzentrationen von bis zu 25 % der Plasmaspiegel gemessen im Vergleich zu 2 % der Plasmaspiegel bei Patienten mit nicht-entzündeten Meningen. Die maximalen Ceftriaxon-Konzentrationen werden im Liquor etwa 4 – 6 Stunden nach intravenöser Injektion erreicht. Ceftriaxon durchdringt die Plazentaschranke und wird in niedrigen Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 4.6).

Proteinbindung

Ceftriaxon bindet sich reversibel an Albumin. Die Plasmaproteinbindung beträgt ungefähr 95 % bei Plasmakonzentrationen unter 100 mg/l. Die Bindung ist sättigbar und der gebundene Anteil nimmt mit steigender Konzentration ab (bis zu 85 % bei einer Plasmakonzentration von 300 mg/l).

Biotransformation

Ceftriaxon wird im Organismus selbst nicht verstoffwechselt; es wird aber von der Darmflora zu inaktiven Metaboliten umgewandelt.

Elimination

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

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

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

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

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Plasmaclearance und Verteilungsvolumen für das Gesamt-Ceftriaxon sind bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern höher als bei Erwachsenen.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Ceftriaxon ist nicht-linear und alle wichtigen pharmakokinetischen Parameter, außer der Eliminationshalbwertszeit, sind dosisabhängig, wenn sie auf die Gesamt-Arzneimittelkonzentrationen bezogen werden, wobei der Anstieg ge-

ringer als proportional zur Dosis ist. Nicht-Linearität ist eine Folge der Sättigung der Plasmaproteinbindung und wird daher für das Gesamt-Ceftriaxon im Plasma, nicht aber für freies (ungebundenes) Ceftriaxon, beobachtet.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Wie für andere Betalaktame wurde als pharmakokinetisch-pharmakodynamischer Index, der die beste Korrelation mit der *in-vivo*-Wirksamkeit aufweist, der prozentuale Anteil des Dosierungsintervalls gezeigt, in dem die ungebundene Konzentration oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Ceftriaxon für eine bestimmte Zielspezies liegt (d. h. % T > MHK).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Studien bei Hunden und Affen konnte nachgewiesen werden, dass hohe Dosen des Ceftriaxon-Calcium-Salzes zur Bildung von Steinen und Ausfällungen in der Gallenblase führen, die sich als reversibel erwiesen. In tierexperimentellen Studien konnte kein Nachweis für eine toxische Wirkung auf die Reproduktion oder Genotoxizität erbracht werden. Studien zur Kanzerogenität von Ceftriaxon wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

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

Lösungen, die Ceftriaxon enthalten, dürfen nicht mit anderen Substanzen gemischt oder zu diesen hinzugegeben werden – mit Ausnahme derer, die in Abschnitt 6.6 genannt sind. Insbesondere dürfen Lösungen, die Calcium enthalten (wie z. B. Ringer-Lösung oder Hartmann-Lösung), nicht zur Rekonstitution einer Ceftriaxon-Durchstechflasche oder zur weiteren Verdünnung einer rekonstituierten Ceftriaxon-Durchstechflasche zur intravenösen Verabreichung verwendet werden, weil es zu Ausfällungen kommen kann. Ceftriaxon darf nicht mit Calcium-haltigen Lösungen, einschließlich Lösungen zur vollständigen parenteralen Ernährung, gemischt oder gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8).

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch und Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde über 6 Stunden bei 25 °C und über 24 Stunden bei 2–8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens / der Rekonstitution / des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die nicht länger als der oben genannte Zeitraum für die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung sein sollten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50-ml-Durchstechflasche aus Glas, Typ III (Ph. Eur.), mit Bromobutyl-Gummistopfen (Typ I) und Flip-off-Verschluss aus Aluminium, die ein steriles Pulver enthält.

Packungsgröße: 10 Durchstechflaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Anwendung und Handhabung

Konzentration zur intravenösen Infusion: 50 mg/ml

(für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.2)

Zubereitung von Infusionslösungen

Es wird empfohlen, die Lösung unmittelbar vor der Anwendung frisch zuzubereiten. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Die Infusionsleitung sollte nach jeder Verabreichung gespült werden.

Intravenöse Infusion

Für die intravenöse Infusion ist 1 Durchstechflasche, die 2 g Ceftriaxon enthält, in 40 ml einer der folgenden Calcium-freien Infusionslösungen zu lösen:

Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)-Injektionslösung, Dextrose 50 mg/ml (5 %) Lösung oder Dextrose 100 mg/ml (10 %) Lösung. Die Infusion sollte über mindestens 30 Minuten verabreicht werden. Siehe auch Informationen in Abschnitt 6.2.

Bei Neugeborenen sollten intravenöse Dosen über einen Zeitraum von 60 Minuten angewendet werden, um das potenzielle Risiko einer Bilirubin-Enzephalopathie zu verringern.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:

Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

2203269.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. November 2020

10. STAND DER INFORMATION

April 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig