Ceftriaxon Sandoz 2 g-Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Durchstechflasche enthält: Ceftriaxon (als Dinatrium-3,5-Hydrat) 2 g.
1 Durchstechflasche zu 2 g enthält 7,2 mmol Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

0,5 g: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
1 g: Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
2 g: Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.
Die Durchstechflaschen enthalten ein weißes bis gelbliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ceftriaxon Sandoz wird angewendet zur Behandlung der nachfolgend genannten Infektionen bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborenen (ab der Geburt):
– bakterielle Meningitis
– ambulant erworbene Pneumonie
– im Krankenhaus erworbene Pneumonie
– akute Otitis Media
– Infektionen im Bauchraum
– komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
– Infektionen der Knochen und Gelenke
– komplizierte Infektionen der Haut und des Weichgewebes
– Gonorrhoe
– Syphilis
– bakterielle Endokarditis

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

Ceftriaxon Sandoz sollte zusammen mit anderen Antibiotika verabreicht werden, wann immer das mögliche Erregerspektrum nicht von seinem Anwendungsbereich abgedeckt wird (siehe Abschnitt 4.4).
Offizielle Richtlinien für den sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis hängt vom Schweregrad, der Empfindlichkeit, der Lokalisation und der Art der Infektion sowie vom Alter und der Leber- und Nierenfunktion des Patienten ab.
Die in den nachfolgenden Tabellen empfohlenen Dosen sind allgemein empfohlene Dosen in den jeweiligen Indikationen. Bei besonders schweren Fällen sollten Dosierungen im oberen Bereich des empfohlenen Dosierungsbereiches berücksichtigt werden.

Erwachsene und Kinder über 12 Jahre (≥ 50 kg)

Ceftriaxon-Dosis*	***Häufigkeit der Behandlung*****	***Indikationen***
1 - 2 g	Einmal täglich	Ambulant erworbene Pneumonie
		Akute Exazerbationen von COPD
		Infektionen im Bauchraum
		Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
2 g	Einmal täglich	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie
		Komplizierte Infektionen der Haut und des 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:

Akute Otitis media

Ceftriaxon Sandoz 1 - 2 g intramuskulär kann als Einzeldosis verabreicht werden. Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass Ceftriaxon Sandoz bei schwerkranken Patienten oder bei Versagen der vorherigen Behandlung wirksam sein kann, wenn es für 3 Tage in einer Dosis von 1 - 2 g pro Tag intramuskulär verabreicht wird.

Präoperative Infektionsprophylaxe bei Operationen

2 g als Einzelgabe vor der Operation.

Gonorrhoe

500 mg als intramuskuläre Einzeldosis.

Syphilis

Die allgemein empfohlene Dosis liegt bei 500 mg 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- und Spätstadium [II + III])

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

Kinder

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

Kinder mit einem Körpergewicht von 50 kg oder mehr erhalten die für Erwachsene übliche Dosis.

Ceftriaxon- Dosis*	***Häufigkeit der Behandlung*****	***Anwendungsgebiete***
50 - 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 Dosierungen im oberen Bereich des empfohlenen Dosierungsbereiches berücksichtigt werden.

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

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

Akute Otitis media

Als Anfangsbehandlung einer akuten Otitis media kann eine Einzeldosis Ceftriaxon Sandoz 50 mg/kg intramuskulär verabreicht werden. Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass Ceftriaxon Sandoz bei schwerkranken Kindern oder bei Versagen der Erstbehandlung wirksam sein kann, wenn es für 3 Tage in einer Dosis von 50 mg/kg pro Tag intramuskulär verabreicht wird.

Präoperative Infektionsprophylaxe bei Operationen

50 - 80 mg/kg als Einzeldosis vor der Operation.

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 unter-

schiedlich und nationale oder lokale Leitlinien sollten beachtet werden.

Neugeborene 0 - 14 Tage

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

Ceftriaxon- Dosis*	***Häufigkeit der Behandlung***	***Anwendungsgebiete***
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 einen bakteriell bedingten infektiösen Ursprung
50 mg/kg	Einmal täglich	Bakterielle Meningitis
		Bakterielle Endokarditis

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

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

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

Akute Otitis media

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

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 Verabreichung von Ceftriaxon noch 48 - 72
Stunden, nachdem der Patient kein Fieber mehr hat oder die Eradikation der Bakterien nachgewiesen ist, fortgeführt werden.

Ältere Patienten

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die vorliegenden Daten lassen keine Notwendigkeit für eine Dosisanpassung bei leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung erkennen, solange die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist.
Es liegen keine Daten aus Studien bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung besteht keine Notwendigkeit, die Dosierung von Ceftriaxon herabzusetzen, solange die Leberfunktion nicht beeinträchtigt ist. Jedoch darf in Fällen von präterminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) die Tagesdosis Ceftriaxon 2 g nicht überschritten werden.
Bei Dialysepatienten ist im Anschluss an die Dialyse keine zusätzliche Verabreichung erforderlich. Ceftriaxon wird nicht durch Peritoneal- oder Hämodialyse entfernt. Eine engmaschige klinische Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit wird angeraten.

Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung

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

Art der Anwendung

Die Anwendung von Ceftriaxon Sandoz wird entweder als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten (bevorzugte Art der Anwendung) oder als langsame intravenöse Injektion über 5 Minuten oder als tiefe intramuskuläre Injektion durchgeführt. Intermittierende intravenöse Injektionen sollten vorzugsweise in größere Venen über 5 Minuten angewendet 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). Intramuskuläre Injektionen sollten in einen großen Muskel erfolgen und nicht mehr als 1 g sollten an einer Stelle auf einer Seite injiziert werden. Die intramuskuläre Anwendung sollte in Betracht gezogen werden, wenn die intravenöse Anwendung nicht möglich oder für den Patienten weniger geeignet ist. Dosen über 2 g sollten intravenös angewendet werden.
Wenn Lidocain als Lösungsmittel verwendet wird, darf die fertige Lösung auf keinen Fall intravenös angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Es sind die Angaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Lidocain zu beachten.
Ceftriaxon ist kontraindiziert bei Neugeborenen (≤ 28 Tage), die eine Behandlung mit intravenösen calciumhältigen Lösungen einschließlich calciumhältiger Dauerinfusionen z.B. im Rahmen der parenteralen Ernährung benötigen (oder bei denen zu erwarten ist, dass sie eine solche Behandlung benötigen werden), weil das Risiko einer Ausfällung von Calcium-Ceftriaxon besteht (siehe Abschnitt 4.3).
Lösungsmittel, die Calcium enthalten, wie Ringer- oder Hartmann-Lösung dürfen nicht für die Rekonstitution von Ceftriaxon oder für die weitere Verdünnung einer rekonstituierten Ceftriaxon- Lösung für die intravenöse Anwendung verwendet werden, weil sich Ausfällungen bilden können. Calcium-Ceftriaxon-Ausfällungen können sich auch bilden, wenn Ceftriaxon mit calciumhältigen Lösungen in derselben Infusionsleitung vermischt wird. Ceftriaxon darf daher
nicht mit calciumhältigen Infusionslösungen gemischt oder gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 6.2).
Als präoperative Infektionsprophylaxe bei Operationen sollte Ceftriaxon 30 - 90 Minuten vor der Operation angewendet werden.
Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ceftriaxon, ein anderes Cephalosporin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Patienten mit bekannter schwerer Überempfindlichkeit (z.B. anaphylaktische Reaktion) gegen irgendein Betalaktam-Antibiotikum (Penicilline, Monobaktame und Carbapeneme).
Gegenanzeigen für Ceftriaxon:
Frühgeborene bis zu einem postmenstruellen Alter von 41 Wochen (Gestationsalter + chronologisches Alter)*,
Termingerecht entbundene Neugeborene (bis zu einem Alter von 28 Tagen):
- mit Hyperbilirubinämie, Gelbsucht oder Hypoalbuminämie oder Azidose, weil in diesen Situationen die Bilirubinbindung wahrscheinlich gestört ist*;
- wenn sie eine intravenöse Calcium-Behandlung oder calciumhältige 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.

Vor der intramuskulären Injektion von Ceftriaxon, bei der Lidocain als Lösungsmittel verwendet wird, müssen die Gegenanzeigen für Lidocain ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4). Siehe hierzu die Informationen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Lidocain, vor allem die Gegenanzeigen.
Lidocain-hältige Ceftriaxon-Lösungen dürfen auf keinen Fall intravenös angewendet werden.

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). Bei Auftreten von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Ceftriaxon sofort abgebrochen und geeignete Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden. Vor Beginn einer Behandlung ist der Patient sorgfältig nach schweren Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Ceftriaxon, andere Cephalosporine oder andere Betalaktam-Antibiotika in der Krankheitsgeschichte zu befragen. Bei Patienten mit nicht - schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere Betalaktam-Antibiotika in ihrer Vorgeschichte sollte Ceftriaxon mit Vorsicht angewendet werden.
Es gibt Berichte über schwere kutane Nebenwirkungen (Stevens-Johnson-Syndrom oder Lyell-Syndrom/ toxische epidermale Nekrolyse); die Häufigkeit dieser Ereignisse ist jedoch nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.8).
Wechselwirkung mit calciumhältigen 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, beschrie-

ben. 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-hältigen Lösungen oder anderen Calcium-hältigen Produkten behandelt wurden. *In- vitro*-Studien belegten, dass bei Neugeborenen das Risiko für eine Ausfällung von Ceftriaxon-Calcium in Vergleich zu anderen Altersgruppen erhöht ist.
Bei Patienten aller Altersgruppen darf Ceftriaxon auf keinen Fall mit calciumhältigen Lösungen für die intravenöse Anwendung gemischt oder gleichzeitig verabreicht werden, auch nicht über verschiedener Infusionslinien über Infusionszugänge an verschiedenen Stellen des Körpers
Bei Patienten älter als 28 Tage können Ceftriaxon und Calcium-hältige 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-hältige Dauerinfusionen zur parenteralen Ernährung erhalten, sollte erwogen werden, eine alternative antibiotische Behandlung ohne vergleichbares Risiko der Präzipitation einzusetzen. Wenn die Anwendung von Ceftriaxon bei Patienten mit parenteraler Ernährung erforderlich ist, können die Lösungen zur parenteralen Ernährung (TPN-Lösungen) gleichzeitig mit Ceftriaxon verabreicht werden, jedoch nur über verschiedene intravenöse Zugänge an verschiedenen Stellen des Körpers. Alternativ kann die Infusion der TPN-Lösung für die Dauer der Ceftriaxon-Infusion unterbrochen werden und die Infusionsleitungen zwischen den Lösungen gespült werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.8, 5.2 und 6.2).

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ceftriaxon Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.8). Schwere Fälle einer hämolytischen Anämie, einschließlich Todesfällen, wurden während der Behandlung mit Ceftriaxon Sandoz sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern berichtet.
Wenn ein Patient unter Ceftriaxon eine Anämie entwickelt, sollte die Diagnose einer mit Cephalosporinen assoziierten Anämie in Betracht gezogen und Ceftriaxon bis zur Abklärung der Ursache abgesetzt werden.

Langzeitbehandlung

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

Colitis/vermehrtes Wachstum von nicht-empfindlichen Mikroorganismen

Bei fast allen Antibiotika, einschließlich Ceftriaxon, wurde über Fälle von Antibiotika-assoziierter Colitis und pseudomembranöser Colitis berichtet, deren Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen kann. Diese Diagnose muss daher unbedingt bei allen Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen eine Diarrhö während oder im Anschluss an die Anwendung von Ceftriaxon auftritt (siehe Abschnitt 4.8). Ein Abbruch der Behandlung mit Ceftriaxon und die Einleitung einer spezifisch gegen *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 Überwachung von Sicherheit und Wirksamkeit angeraten (siehe Abschnitt 4.2).

Beeinflussung serologischer Testmethoden

Unter Behandlung mit Ceftriaxon Sandoz kann der Coombs-Test falsch-positiv ausfallen. Tests auf Galaktosämie können unter Ceftriaxon Sandoz ebenfalls falsch-positiv ausfallen (siehe Abschnitt 4.8).
Ebenso können nicht-enzymatische Methoden zur Harnglukosebestimmung ein falsch-positives Resultat ergeben. Deshalb ist die Harnglukose unter der Therapie mit Ceftriaxon Sandoz enzymatisch zu bestimmen (siehe Abschnitt 4.8).

Natrium

Pro Gramm enthält Ceftriaxon Sandoz 3,6 mmol Natrium. Dies ist bei Patienten unter kochsalzarmer Diät zu berücksichtigen.

Antibakterielles Spektrum

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

Die Anwendung von Lidocain

Wird Lidocainlösung als Lösungsmittel verwendet, dürfen die Ceftriaxonlösungen nur intramuskulär injiziert werden. Vor der Anwendung sind die Gegenanzeigen von Lidocain, Warnhinweise und andere relevante Informationen, wie in der Fachinformation von Lidocain aufgeführt, zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.3). Die lidocainhältige Lösung darf auf keinen Fall intravenös verabreicht werden.

Cholelithiasis

Werden im Ultraschall Schatten beobachtet, ist an die Möglichkeit von Ceftriaxon-Calcium- Ausfällungen zu denken. Schatten, die irrtümlicherweise als Gallensteine gedeutet wurden, wurden bei Ultraschalluntersuchungen der Gallenblase festgestellt. Sie wurden mit größerer Häufigkeit unter Ceftriaxon-Dosen ab 1 g pro Tag beobachtet. Bei Kindern und Jugendlichen ist besondere Vorsicht geboten. Nach Beendigung der Behandlung mit Ceftriaxon verschwinden diese Ausfällungen. Diese Befunde waren in seltenen Fällen von Symptomen begleitet. In Fällen, bei denen Symptome auftreten, wird eine konservative, nicht-chirurgische Behandlung empfohlen, und der Arzt sollte auf der Basis einer speziellen Risikoabschätzung, das Absetzen von Ceftriaxon in Erwägung ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Cholestase

Fälle von möglicherweise cholestatisch bedingter Pankreatitis sind bei Patienten berichtet worden, die mit Ceftriaxon Sandoz behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Patienten hatten Risikofaktoren für eine Cholestase und für Gallen-Sludge, z.B. eine umfangreiche Vorbehandlung, eine schwere Erkrankung oder eine vollständige parenterale Ernährung. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass von Ceftriaxon Sandoz herrührende Ausfällungen in der Gallenblase als Auslöser oder Cofaktoren wirken.

Nephrolithiasis

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lösungsmittel, die Calcium enthalten, wie Ringer- oder Hartmann-Lösung dürfen nicht für die Rekonstitution von Ceftriaxon Sandoz oder für die weitere Verdünnung einer rekonstituierten Lösung für die intravenöse Anwendung verwendet werden, weil sich Präzipitate bilden können.

Calcium-Ceftriaxon-Ausfällungen können sich auch bilden, wenn Ceftriaxon mit Calcium- hältigen Lösungen in derselben Infusionsleitung vermischt wird. Ceftriaxon darf nicht gleichzeitig mit Calcium-hältigen intravenösen Infusionslösungen, einschließlich Calcium- hältiger 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-hältige 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 Antikoagulanzien kann die anti-Vitamin-K-Wirkung und das Blutungsrisiko erhöhen. Eine engmaschige Überwachung des INR-Wertes (International Normalised Ratio) und die entsprechende Dosierungsanpassung des Vitamin-K-Antagonisten werden sowohl während, als auch nach der Behandlung mit Ceftriaxon empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

Es liegen keine Berichte über Wechselwirkungen zwischen Ceftriaxon und oralen Calcium-hältigen Produkten oder Wechselwirkungen zwischen intramuskulär verabreichtem Ceftriaxon und Calcium-hältigen (intravenösen oder oralen) Produkten vor.

Unter Behandlung mit Ceftriaxon kann der Coombs-Test falsch-positiv ausfallen.

Tests auf Galaktosämie können unter Ceftriaxon, wie bei anderen Antibiotika, falsch-positiv ausfallen.

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

Bei gleichzeitiger Verabreichung hoher Dosen von Ceftriaxon und stark wirksamen Diuretika (wie Furosemid) wurde keine Störung der Nierenfunktion beobachtet.
Die gleichzeitige Verabreichung von Probenecid reduziert nicht die Elimination von Ceftriaxon.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen für Ceftriaxon sind Eosinophilie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Diarrhö, Hautausschlag und eine Erhöhung der Leberenzyme.
Die Daten zur Nebenwirkungshäufigkeit von Ceftriaxon wurden in klinischen Studien erhoben. Den Häufigkeitsangaben liegt folgende Klassifizierung zugrunde:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Unbekannt[a]***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Mykose des Genitaltrakts	Pseudo-membranöse 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		Kopfschmerzen Benommenheit		Konvulsionen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Vertigo
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und			Bronchospasmus	

Mediastinums				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö[b] weicher Stuhl	Übelkeit Erbrechen		Pankreatitis[b] Stomatitis Glossitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Leberenzymwerte			Gallenblasenausfällung[b] Kernikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	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 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

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).

Ausfällungen in den Nieren wurden beobachtet, und zwar meistens bei Kindern von über 3 Jahren, die entweder mit hohen Tagesdosen (z.B. ≥ 80 mg/kg/Tag) oder Gesamtdosen von über 10 g behandelt worden waren und noch andere Risikofaktoren aufwiesen (z.B. verminderte Flüssigkeitszufuhr, Bettlägerigkeit usw.). Das Risiko für eine Ausfällung ist bei immobilisierten oder dehydrierten Patienten erhöht. Diese können mit oder ohne Symptome auftreten, können zu Niereninsuffizienz und Anurie führen und sind 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 Aus-

fällungen 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung können die Symptome Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe auftreten. Ceftriaxon-Konzentrationen können mittels Hämo- oder Peritonealdialyse nicht gesenkt werden. Es gibt kein spezifisches Antidot. Zur Behandlung von Patienten nach Überdosierungen werden symptomatische Maßnahmen empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Resistenz

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

- Hydrolyse durch 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:

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

a Empfindlichkeit abgeleitet von der Cefoxitin-Empfindlichkeit.
b Empfindlichkeit abgeleitet von der Penicillin-Empfindlichkeit.
c Isolate mit einer Ceftriaxon-MHK über dem Grenzwert für Empfindlichkeit sind selten und sollten, wenn sie gefunden werden, erneut geprüft und, falls bestätigt, an ein Referenzlabor geschickt werden.
d Grenzwerte gelten für eine tägliche intravenöse Dosis von 1 g x 1 und eine hohe Dosis von mindestens 2 g x 1.

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 Informatio-

nen 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.

Üblicherweise empfindliche Spezies

Gram-positive Aerobier

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

Gram-negative Aerobier

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

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

Gram-positive Aerobier

Staphylococcus epidermidis+
Staphylococcus haemolyticus+
Staphylococcus hominis+

Gram-negative Aerobier

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

Anaerobier

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Clostridium perfringens

Von Natur aus resistente Mikroorganismen

Gram-positive Aerobier

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Gram-negative Aerobier

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobier

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

Nach einer intravenösen Bolusgabe von 500 mg und 1 g Ceftriaxon werden maximale Ceftriaxon-Plasmakonzentrationen von im Mittel 120 bzw. 200 mg/l erreicht. Nach intravenöser Infusion von Cetriaxon 500 mg, 1 g und 2 g liegen die Ceftriaxon-Konzentrationen im Plasma bei etwa 80, 150 und 250 mg/l. Nach intramuskulärer Injektion sind die maximalen Ceftriaxon- Plasmakonzentrationen im Mittel etwa halb so groß wie nach intravenöser Verabreichung einer äquivalenten Dosis. Die maximale Plasmakonzentration nach einer einmaligen intramuskulären Dosis von 1 g beträgt etwa 81 mg/l und wird 2 - 3 Stunden nach Verabreichung erreicht.

Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve nach intramuskulärer Verabreichung ist äquivalent zu der Fläche, die nach intravenöser Gabe einer äquivalenten Dosis gemessen wird.

Verteilung

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

Penetration in bestimmte Gewebe

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

Proteinbindung

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

Biotransformation

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

Elimination

Die 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 die Nieren (Urin), vor allem mittels glomerulärer Filtration, und zu 40 - 50 % unverändert mit der Galle ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit für das Gesamt-Ceftriaxon beträgt bei Erwachsenen etwa 8 Stunden.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

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

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

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

Ältere Patienten

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

Kinder

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

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Lösungen, die Ceftriaxon enthalten, sollten nicht mit Lösungen, die andere Wirkstoffe enthalten, gemischt oder diesen hinzugefügt werden. Insbesondere sollten Lösungen, die Calcium enthalten (wie z.B. Ringer-Lösung oder Hartmann-Lösung) nicht zur Herstellung der Ceftriaxon-Lösung oder zur weiteren Verdünnung einer Ceftriaxon-Lösung zur i.v. Verabreichung verwendet werden, weil es zu Ausfällungen kommen kann. Ceftriaxon und calciumhältige Lösungen dürfen nicht gemischt oder gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8).

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:

3 Jahre

Gebrauchsfertige Lösung: Für den sofortigen Gebrauch bestimmt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Gebrauchsfertige Lösung:

Die chemische und physikalische Stabilität ist bei 2 – 8° C für 24 Stunden gegeben.

Aus mikrobiologischer Sicht muss das gebrauchsfertige Produkt sofort angewendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, liegen Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sie sollten 24 Stunden bei 2 – 8° C nicht überschreiten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art

0,5 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:

10 und 15 ml Durchstechflaschen aus klarem Glas hydr., Klasse III Ph. Eur., verschlossen, mit Stopfen aus halogeniertem Butylgummi mit Aluminiumkappen und Kunststoff-Flip-offs.

1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:

15 ml Durchstechflaschen aus klarem Glas hydr., Klasse III Ph. Eur., verschlossen, mit Stopfen aus halogeniertem Butylgummi mit Aluminiumkappen und Kunststoff-Flip-offs.

2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:

30 ml Durchstechflaschen aus klarem Glas hydr., Klasse III Ph. Eur., verschlossen, mit Stopfen aus halogeniertem Butylgummi mit Aluminiumkappen und Kunststoff-Flip-offs.

sowie

50 ml Infusionsdurchstechflaschen aus klarem Glas hydr., Klasse II Ph. Eur., verschlossen, mit Stopfen aus halogeniertem Butylgummi mit Aluminiumkappen und Kunststoff-Flip-offs.

Inhalt

Für jede Stärke:

Einzelpackung mit 1 Durchstechflasche

Klinikpackungen zu 5 x 1, 10 x 1 (gebündelt),10, 25, 50, 100 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ceftriaxon darf auf keinen Fall in derselben Spritze mit anderen Arzneimitteln als mit 1%-iger Lidocainhydrochlorid-Lösung (ausschließlich für die intramuskuläre Injektion) gemischt werden.
Keine Lösungen die Calcium enthalten, wie Hartmann-Lösung und Ringerlösung dürfen zur Zubereitung von Ceftriaxon Sandoz verwendet werden. Es kann zu Partikelbildung kommen.

Intramuskuläre Injektion:

Ceftriaxon Sandoz 0,5 g soll in 2 ml,
Ceftriaxon Sandoz 1 g soll in 3,5 ml und
Ceftriaxon Sandoz 2 g soll in 7 ml 1%-iger Lidocainhydrochlorid-Lösung gelöst werden.
Die Lösung soll durch eine tiefe intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Dosierungen von mehr als 1 g müssen aufgeteilt und an mehreren Stellen injiziert werden
Lösungen, die Lidocain enthalten, dürfen nicht intravenös verabreicht werden.

Intravenöse Injektion:

Ceftriaxon Sandoz 0,5 g wird in 5 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst.
Ceftriaxon Sandoz 1 g wird in 10 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst.
Die Injektion soll über einen Zeitraum von mindestens 2 – 4 Minuten direkt in die Vene oder über den Schlauch eines intravenösen Infusionssystems verabreicht werden.

Intravenöse Infusion:

1 – 2 g Ceftriaxon Sandoz sollen in 20 – 40 ml 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%. Siehe auch die Angaben in Abschnitt 6.2.
Die Infusion soll über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten verabreicht werden.
Bei Zubereitung für die intramuskuläre oder intravenöse Injektion löst sich das weiße bis gelblich-orange kristalline Pulver zu einer schwach gelben bis bernsteinfarbenen Lösung.
Zubereitete Lösungen müssen visuell überprüft werden.
Nur klare Lösungen ohne sichtbare Partikel dürfen verwendet werden.
Das zubereitete Produkt ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.
Nicht verbrauchte Lösung muss entsorgt werden.

7. Inhaber der Zulassung:

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. Zulassungsnummer

1–25232

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

10. Februar 2004 / 22. November 2012.

10. Stand der Information

Juli 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.