

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ceftriaxon Swyssi 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 1 g Ceftriaxon als Ceftriaxon-Natrium.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Die rekonstituierte Lösung hat einen pH-Wert im Bereich von 6 - 7 und eine Osmolalität im Bereich von 330 - 480 mOsm/kg.

Die rekonstituierte Lösung mit 3,5 ml 1 %iger Lidocainlösung hat einen pH-Wert von 6,6 und eine Osmolalität von 1049 mOsm/kg.

Nahezu weißes oder gelbliches kristallines Pulver ohne sichtbare Anzeichen von Verunreinigungen.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

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

- bakterielle Meningitis
- ambulant erworbene Pneumonie
- stationär 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 Swyssi 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 eine 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 Swyssi ist zusammen mit anderen Antibiotika anzuwenden, wann immer das mögliche Erregerspektrum nicht von seinem Anwendungsbereich abgedeckt wird (siehe Abschnitt 4.4).

Offizielle Richtlinien für den sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

## 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 sind Dosierungen im oberen Bereich des empfohlenen Dosierungsbereiches zu berücksichtigen.

*Erwachsene und Kinder über 12 Jahren ( $\geq 50$  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	stationär 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 eine bakteriell bedingte Infektion
		bakterielle Endokarditis
		bakterielle Meningitis

\* Bei dokumentierter Bakteriämie sind Dosen im oberen Bereich des empfohlenen Dosierungsbereiches zu berücksichtigen.

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

Anwendungsgebiete für Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren ( $\geq 50$  kg) mit besonderen Dosierungsempfehlungen:

#### *Akute Otitis media*

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

Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass Ceftriaxon Swyssi bei schwerkranken Patienten oder bei Versagen der vorherigen Behandlung wirksam sein kann, wenn es für 3 Tage in einer Dosis von 1–2 g täglich intramuskulär verabreicht wird.

#### *Präoperative Prophylaxe von Infektionen an der Operationsstelle*

2 g als präoperative Einzeldosis.

#### *Gonorrhoe*

500 mg als intramuskuläre Einzeldosis.

#### *Syphilis*

Die allgemein empfohlene Dosis liegt bei 500 mg – 1 g einmal täglich, erhöht 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 sind zu beachten.

*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 sind zu berücksichtigen.

*Kinder und Jugendliche*

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

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

<b>Ceftriaxon-Dosis*</b>	<b>Häufigkeit der Behandlung **</b>	<b>Indikationen</b>
50-80 mg/kg	Einmal täglich	Infektionen im Bauchraum
		komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
		ambulant erworbene Pneumonie
		stationär 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 eine 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 sind Dosen im oberen Bereich des empfohlenen Dosierungsbereiches in Betracht zu ziehen.

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

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

*Akute Otitis media*

Als Anfangsbehandlung einer akuten Otitis media kann eine Einzeldosis Ceftriaxon Swyssi 50 mg/kg intramuskulär verabreicht werden. Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass Ceftriaxon Swyssi 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 Prophylaxe von Infektionen an der Operationsstelle*

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 sind zu beachten.

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

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

*Neugeborene 0 – 14 Tage*

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

Ceftriaxon-Dosis*	Häufigkeit der Behandlung	Indikationen
20-50 mg/kg	Einmal täglich	Infektionen im Bauchraum
		komplizierte Infektionen der Haut und des Weichgewebes
		komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
		ambulant erworbene Pneumonie
		stationär erworbene Pneumonie
		Infektionen der Knochen und Gelenke
		Behandlung neutropenischer Patienten mit Fieber bei Verdacht auf eine bakteriell bedingte Infektion
50 mg/kg	Einmal täglich	bakterielle Meningitis
		bakterielle Endokarditis

\* Bei dokumentierter Bakteriämie sind Dosen im oberen Bereich des empfohlenen Dosierungsbereiches in Betracht zu ziehen.

Eine Maximaldosis von 50 mg/kg täglich ist nicht zu überschreiten.

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 Swyssi 50 mg/kg intramuskulär verabreicht werden.

#### *Präoperative Prophylaxe von Infektionen an der Operationsstelle*

20-50 mg/kg als präoperative Einzeldosis.

#### *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 sind zu beachten.

#### *Dauer der Anwendung*

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Krankheitsverlauf. Wie bei Antibiotika-Behandlungen im Allgemeinen ist die Anwendung von Ceftriaxon noch 48 – 72 Stunden, nachdem der Patient kein Fieber mehr hat oder die Eradikation der Bakterien nachgewiesen ist, fortzuführen.

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

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 eingeschränkter Nierenfunktion

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 2 g Ceftriaxon nicht überschritten werden.

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

### Schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen

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

### Art der Anwendung

#### Intramuskuläre Anwendung

Ceftriaxon Swyssi kann als tiefe intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Intramuskuläre Injektionen sind in einen großen Muskel zu verabreichen und nicht mehr als 1 g ist an einer Stelle auf einer Seite zu injizieren.

Wenn Lidocain als Lösungsmittel verwendet wird, darf die hergestellte 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.

#### Intravenöse Anwendung

Ceftriaxon Swyssi kann als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten (bevorzugte Art der Anwendung) oder als langsame intravenöse Injektion über 5 Minuten verabreicht werden. Intermittierende intravenöse Injektionen sind vorzugsweise in größere Venen über 5 Minuten zu verabreichen. Bei Säuglingen und Kindern bis zu 12 Jahren sind intravenöse Dosen von 50 mg/kg und mehr als Infusion anzuwenden. Bei Neugeborenen sind intravenöse Dosen über einen Zeitraum von 60 Minuten anzuwenden, um das potentielle Risiko einer Bilirubin-Enzephalopathie zu verringern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die intramuskuläre Anwendung ist in Betracht zu ziehen, wenn die intravenöse Anwendung nicht möglich oder für den Patienten weniger geeignet ist. Dosen über 2 g sind intravenös anzuwenden.

Ceftriaxon ist kontraindiziert bei Neugeborenen ( $\leq 28$  Tage), die eine Behandlung mit intravenösen Calcium-haltigen Lösungen einschließlich Calciumhaltiger Dauerinfusionen z. B. im Rahmen der parenteralen Ernährung benötigen, weil das Risiko einer Ausfällung von Calcium-Ceftriaxon besteht (siehe Abschnitt 4.3).

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

Als präoperative Prophylaxe von Infektionen an der Operationsstelle ist Ceftriaxon 30 – 90 Minuten vor der Operation anzuwenden.

Die rekonstituierte Lösung ist eine klare Lösung mit farbloser bis gelber oder bräunlich-gelber Farbe. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen Ceftriaxon oder ein anderes Cephalosporin.  
Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion) gegen irgendein Betalaktam-Antibiotikum (Penicilline, Monobaktame und Carbapeneme) in der Vorgeschichte.

Ceftriaxon ist kontraindiziert bei:

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

Termingerecht entbundenen Neugeborene (bis zu einem Alter von 28 Tagen):

- mit Hyperbilirubinämie, Gelbsucht oder Hypoalbuminämie oder Azidose, weil bei diesen Zuständen 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.

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-haltige 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). Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kohnis-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 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 ist Ceftriaxon mit Vorsicht anzuwenden.

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

##### Wechselwirkung mit Calcium-haltigen Arzneimitteln

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 Arzneimitteln 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 Calcium-haltigen Lösungen für die intravenöse Anwendung gemischt oder gleichzeitig verabreicht werden, auch nicht über verschiedene Infusionslinien über Infusionszugänge an verschiedenen Stellen des Körpers. Bei Patienten älter als 28 Tage können Ceftriaxon und Calcium-haltige Lösungen jedoch nacheinander verabreicht werden, wenn

Infusionszugänge an verschiedenen Stellen des Körpers eingesetzt werden oder wenn die Infusionsleitungen zwischen den Infusionen ausgetauscht oder gründlich mit physiologischer Kochsalzlösung gespült werden, um Ausfällungen zu vermeiden. Bei Patienten, die Calcium-haltige Dauerinfusionen zur parenteralen Ernährung (TPN) erhalten, ist in Erwägung zu ziehen, 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 und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ceftriaxon Swyssi 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 Swyssi ist kontraindiziert bei Frühgeborenen und Neugeborenen, 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 Swyssi erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.8). Schwere Fälle einer hämolytischen Anämie, einschließlich Todesfällen, wurden während der Behandlung mit Ceftriaxon Swyssi sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern berichtet.

Wenn ein Patient unter Ceftriaxon eine Anämie entwickelt, ist die Diagnose einer mit Cephalosporinen assoziierten Anämie in Betracht zu ziehen und Ceftriaxon bis zur Abklärung der Ursache abzusetzen.

#### Langzeitbehandlung

Bei längerer Behandlungsdauer ist in regelmäßigen Abständen ein großes Blutbild durchzuführen.

#### Colitis / vermehrtes Wachstum von nicht-empfindlichen Mikroorganismen

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

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

#### Schwere Nieren- und Leberinsuffizienz

Bei schwerer Nieren- und Leberinsuffizienz wird eine engmaschige Überwachung von Sicherheit und Wirksamkeit angeraten (siehe Abschnitt 4.2).

#### Beeinflussung serologischer Testmethoden

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

Bei einigen Blutzuckermesssystemen kann es durch das Vorhandensein von Ceftriaxon zu falsch niedrigeren Blutzuckerschätzwerten kommen. Bitte beachten Sie die Gebrauchsanweisung des jeweiligen Systems. Eventuell müssen andere Testmethoden verwendet werden.

#### 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, ist die Anwendung eines zusätzlichen Antibiotikums in Betracht zu ziehen.

#### Die Anwendung von Lidocain

Wird Lidocain-Lösung als Lösungsmittel verwendet, dürfen die Ceftriaxon-Lösungen nur intramuskulär injiziert werden. Vor der Anwendung sind die Gegenanzeigen von Lidocain, Warnhinweise und andere relevante Informationen, wie sie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Lidocain aufgeführt sind, zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.3). Die Lidocain-haltige 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. In seltenen Fällen wurden Ausfällungen von Calcium Ceftriaxon von Symptomen begleitet. In Fällen, bei denen Symptome auftreten, wird eine konservative, nicht-chirurgische Behandlung empfohlen und der Arzt soll 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 Swyssi 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 Swyssi 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.

#### 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 wurde Enzephalopathie 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) ist ein Absetzen von Ceftriaxon in Erwägung zu ziehen.

Natrium



Ceftriaxon Swyssi 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung enthält 82,9 mg Natrium pro 1 g Durchstechflasche, entsprechend 4,15 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

#### **4.5 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und andere Formen der Wechselwirkung**

Lösungsmittel, die Calcium enthalten, wie Ringer oder Hartmann-Lösung, dürfen nicht für die Rekonstitution von Ceftriaxon Swyssi oder für die weitere Verdünnung einer rekonstituierten Lösung für die intravenöse Anwendung verwendet werden, weil sich Präzipitate bilden können. Calcium-Ceftriaxon-Ausfällungen können sich auch bilden, wenn Ceftriaxon mit Calcium-haltigen Lösungen in derselben Infusionsleitung vermischt wird. Ceftriaxon darf nicht gleichzeitig mit Calcium-haltigen intravenösen Infusionslösungen, einschließlich Calcium-haltiger Dauerinfusionen, wie z. B. im Rahmen der parenteralen Ernährung, über ein Y-Verbindungsstück verabreicht werden. Jedoch können bei Patienten mit Ausnahme von Neugeborenen Ceftriaxon und Calcium-haltige Lösungen nacheinander verabreicht werden, wenn die Infusionsleitungen zwischen den Infusionen gründlich mit einer verträglichen Lösung gespült werden. *In-vitro*-Studien mit Plasma von Erwachsenen und Plasma aus dem Nabelschnurblut von Neugeborenen haben ein erhöhtes Risiko der Ausfällung von Calcium-Ceftriaxon bei Neugeborenen ergeben (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 und 6.2).

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

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

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

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

Unter Behandlung mit Ceftriaxon kann der Coombs-Test falsch-positiv ausfallen. Tests auf Galaktosämie können unter Ceftriaxon, wie bei anderen Antibiotika, falsch-positiv ausfallen.

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

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

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Ceftriaxon passiert die Plazentaschranke. Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Ceftriaxon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen hinsichtlich der embryonalen, fetalen, peri- oder postnatalen Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Ceftriaxon ist bei Schwangeren, insbesondere im ersten Trimester der Schwangerschaft, nur anzuwenden, wenn der therapeutische Nutzen die Risiken überwiegt.

##### Stillzeit

Ceftriaxon wird in geringen Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden, bei therapeutischen Dosen von Ceftriaxon sind jedoch keine Auswirkungen auf den gestillten Säugling zu erwarten. Ein Risiko für Diarrhö und Pilzinfektionen der Schleimhäute kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist zu berücksichtigen. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Ceftriaxon-Behandlung abgesetzt / unterbrochen wird, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung für die Mutter abgewogen werden müssen.

#### Fertilität

In Reproduktionsstudien wurden keine Hinweise auf Nebenwirkungen 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 sollen beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

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

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

Der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

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

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

Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

<b>Systemorgan Klasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Nicht bekannt<sup>a</sup></b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Mykose des Genitaltrakts	Pseudomembranöse Colitis <sup>b</sup>	Superinfektion <sup>b</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie, Leukopenie, Thrombozytopenie	Granulozytopenie, Anämie, Koagulopathie		Hämolytische Anämie <sup>b</sup> , Agranulozytose
Herzerkrankungen				Kounis-Syndrom
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktischer Schock, Anaphylaktische Reaktion, Anaphylaktoide Reaktion, Überempfindlichkeit <sup>b</sup> , Jarisch-Herxheimer-Reaktion <sup>b</sup>
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Benommenheit	Enzephalopathie	Krampfanfall

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Vertigo
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Bronchospasmus	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö <sup>b</sup> Weicher Stuhl	Übelkeit Erbrechen		Pankreatitis <sup>b</sup> Stomatitis Glossitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Leberenzymwerte			Gallenblasenausfällung <sup>b</sup> Kernikterus Hepatitis <sup>c</sup> Cholestatische Hepatitis <sup>b,c</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Pruritus	Urtikaria	Stevens-Johnson-Syndrom <sup>b</sup> Toxische epidermale Nekrolyse <sup>b</sup> Erythema multiforme Akute, generalisierte, exanthematische Pustulose Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) <sup>b</sup>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Hämaturie Glukosurie	Oligurie Renale Ausfällungen (reversibel)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Phlebitis Schmerzen an der Injektionsstelle Pyrexie	Ödeme Schüttelfrost	
Untersuchungen		Kreatinin-Wert im Blut erhöht		Coombs-Test falsch-positiv <sup>b</sup> Galaktosämie-Test falschpositiv <sup>b</sup> nicht-enzymatische Methoden zur Glukosebestimmung  falsch-positiv <sup>b</sup>

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

<sup>b</sup> Siehe Abschnitt 4.4

<sup>c</sup> Üblicherweise reversibel nach Absetzen von Ceftriaxon

## *Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*

### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Meldungen über Diarrhö nach Anwendung von Ceftriaxon stehen möglicherweise im Zusammenhang mit *Clostridioides difficile*. Eine angemessene Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr ist einzuleiten (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.  $\geq 80$  mg/kg/Tag oder Gesamtdosen von über 10 g) behandelt wurden und noch andere Risikofaktoren aufwiesen (z. B. Dehydrierung oder Bettlägerigkeit). Bei immobilisierten oder dehydrierten Patienten ist das Risiko der Präzipitatbildung erhöht. 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 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 Diarrhö auftreten. Ceftriaxon-Konzentrationen können mittels Hämodialyse oder Peritonealdialyse nicht gesenkt werden. Es gibt kein spezifisches Antidot. Zur Behandlung von Patienten nach Überdosierung werden symptomatische Maßnahmen empfohlen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Grenzwerte bei Empfindlichkeitstests

Die vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) zur Bestimmung der Empfindlichkeit gegenüber antimikrobiellen Mitteln (EUCAST) etablierten Grenzwerte für die minimale Hemmkonzentration (MHK) (Version 13.1) sind folgende:

Antimikrobielles Mittel	MHK-Grenzwerte (mg/L)	
	S ≤	R >
<i>Enterobacterales</i> (Infektionen außer Meningitis)	1	2
<i>Enterobacterales</i> (Meningitis)	1	1
<i>Staphylococcus spp.</i>	1) <sup>1)</sup>	1).
<i>Streptococcus spp.</i> (Gruppen A, B, C und G) (Indikationen außer Meningitis)	0,25 <sup>2)</sup>	0,25 <sup>2)</sup>
<i>Streptococcus spp.</i> (Gruppen A, B, C und G) (Meningitis)	0,125 <sup>2)</sup>	0,125 <sup>2)</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Indikationen außer Meningitis)	0,5	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Meningitis)	0,5	0,5
<i>Streptokokken</i> der „Viridans“-Gruppe	0,5	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,125	0,125
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,125	0,125
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	0,125
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,06 <sup>3)</sup>	0,06 <sup>3)</sup>
<i>Kingella kingae</i>	0,06	0,06
PK-PD (Nicht-speziespezifische Grenzwerte)	1	2

- 1) Die Empfindlichkeit von Staphylokokken gegenüber Ceftriaxon wird aus der Cefoxitin-Empfindlichkeit abgeleitet. Die Empfindlichkeit Methicillin-sensibler Staphylokokken ist als „sensibel bei erhöhter Exposition“ (I) zu berichten.
- 2) Die Empfindlichkeit der Streptokokkengruppen A, B, C und G gegenüber Cephalosporinen wird aus der Empfindlichkeit gegenüber Benzylpenicillin abgeleitet.
- 3 Isolate, die gegenüber Benzylpenicillin empfindlich sind, können ohne weitere Testung als empfindlich gegenüber allen Beta-Lactam-Wirkstoffen mit Breakpoints (einschließlich derjenigen mit Note) berichtet werden. Isolate, die gegenüber Benzylpenicillin resistent sind, sind auf ihre Empfindlichkeit gegenüber den Einzelwirkstoffen zu testen.

#### Klinische Wirksamkeit gegen spezielle Erreger

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

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<p><u>Gram-positive Aerobier</u></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel) <sup>‡</sup>  Staphylococci coagulase-negativ (Methicillin-sensibel) <sup>‡</sup>  <i>Streptococcus pyogenes</i> (Gruppe A)  <i>Streptococcus agalactiae</i> (Gruppe B)  <i>Streptococcus pneumoniae</i>  Streptokokken der „Viridans“-Gruppe</p> <p><u>Gram-negative Aerobier</u></p> <p><i>Borrelia burgdorferi</i>  <i>Haemophilus influenzae</i>  <i>Haemophilus parainfluenzae</i>  <i>Moraxella catarrhalis</i>  <i>Neisseria gonorrhoea</i>  <i>Neisseria meningitidis</i>  <i>Proteus mirabilis</i>  <i>Providencia spp</i>  <i>Treponema pallidum</i></p>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen könne (erworbene Resistenz ≥ 10%)</b>
<p><u>Gram-positive Aerobier</u></p> <p><i>Staphylococcus epidermidis</i><sup>+</sup>  <i>Staphylococcus haemolyticus</i><sup>+</sup>  <i>Staphylococcus hominis</i><sup>+</sup></p> <p><u>Gram-negative Aerobier</u></p> <p><i>Citrobacter freundii</i>  <i>Enterobacter aerogenes</i>  <i>Enterobacter cloacae</i>  <i>Escherichia coli</i> %  <i>Klebsiella pneumoniae</i> %  <i>Klebsiella oxytoca</i> %</p>

*Morganella morganii*  
*Proteus vulgaris*  
*Serratia marcescens*

Anaerobier

*Bacteroides* spp.  
*Fusobacterium* spp.  
*Peptostreptococcus* spp.  
*Clostridium perfringens*

**Von Natur aus resistente Mikroorganismen**

Gram-positive Aerobier

*Enterococcus* spp.  
*Listeria monocytogenes*

Gram-negative Aerobier

*Acinetobacter baumannii*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Stenotrophomonas maltophilia*

Anaerobier

*Clostridioides difficile*

Andere:

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

‡ Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind gegen Ceftriaxon resistent.

+ Resistenzraten > 50 % in mindestens einer Region

% ESBL-produzierende Stämme sind immer resistent

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

#### *Intramuskuläre Anwendung*

Nach intramuskulärer Injektion sind die mittleren Plasmaspitzenpiegel etwa halb so hoch wie nach intravenöser Anwendung 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 Plasmakonzentrationszeitkurve nach intramuskulärer Anwendung ist äquivalent zu der Fläche, die nach intravenöser Anwendung einer äquivalenten Dosis gemessen wird.

#### *Intravenöse Anwendung*

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

## Verteilung

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

## Penetration in bestimmte Gewebe

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

## Proteinbindung

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

## Biotransformation

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

## Elimination

Die Plasma-Clearance für das Gesamt-Ceftriaxon (gebunden und ungebunden) beträgt 10 – 22 ml/min. Die renale Clearance beträgt 5 – 12 ml/min. Ceftriaxon wird zu 50 – 60 % unverändert über die Nieren (Urin), vor allem mittels glomerulärer Filtration, und zu 40 – 50 % unverändert mit der Galle ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit 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 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. Plasma-Clearance und Verteilungsvolumen für das Gesamt-Ceftriaxon sind bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern höher als bei Erwachsenen.

### Linearität / Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Ceftriaxon ist nichtlinear und alle wichtigen pharmakokinetischen Parameter, außer der Eliminationshalbwertszeit, sind dosisabhängig, wenn sie auf die Gesamt-Arzneimittelkonzentrationen bezogen werden, wobei der Anstieg geringer als proportional zur Dosis ist. Die Nicht-Linearität ist eine Folge der Sättigung der Plasmaproteinbindung und wird daher für das Gesamt-Ceftriaxon im Plasma, nicht aber für freies (ungebundenes) Ceftriaxon beobachtet.

### Pharmakokinetische / pharmakodynamische Zusammenhänge

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Keine.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

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

Wenn eine Behandlung mit Ceftriaxon Swyssi in Kombination mit einem anderen Antibiotikum beabsichtigt ist, darf die Verabreichung nicht in der gleichen Spritze oder Infusionslösung erfolgen.

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten und sofort weiter verdünnten Lösung wurde für 12 Stunden bei 2-8°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Zubereitung sofort anzuwenden. Wird die gebrauchsfertige Lösung nicht umgehend verwendet, liegen die Dauer der Lagerung und die Bedingungen nach Anbruch vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, wobei die Lagerung die oben angegebene Haltbarkeit für die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch nicht überschreiten darf.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Ceftriaxon Swyssi 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung ist verpackt in einer klaren, farblosen 15 ml Glasdurchstechflasche Typ III, verschlossen mit grauem Gummistopfen und einer Aluminiumkappe, die ein steriles Pulver enthält, entsprechend 1 g Ceftriaxon.

Packungen mit 1, 5, 10, 25, 50, 60 und 100 Durchstechflaschen.

Es werden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Konzentrationen zur intravenösen Injektion: 100 mg/ml

Konzentrationen zur intravenösen Infusion: 50 mg/ml

(Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.2)

#### **Zubereitung der Injektions- und Infusionslösung**

Die Verwendung von frisch zubereiteten Lösungen wird empfohlen. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Aufgrund der hohen Löslichkeit von Ceftriaxon löst sich Ceftriaxon Swyssi sofort und vollständig in der rekonstituierten Lösung auf. Die rekonstituierte Lösung ist eine klare Lösung mit farbloser bis gelber oder bräunlich-gelber Farbe.

Ceftriaxon Swyssi ist nicht mit anderen Arzneimitteln in der gleichen Spritze zu mischen, mit Ausnahme von 1%iger Lidocain-Hydrochlorid-Lösung (nur zur intramuskulären Injektion).

Zur intravenösen (IV) Injektion wird 1 g Ceftriaxon Swyssi in 10 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst (Konzentration der Lösung 100 mg/ml). Die Durchstechflasche soll mehrmals vorsichtig zwischen den Handflächen gerollt und visuell überprüft werden, um sicherzustellen, dass die Resuspension vollständig ist und keine Partikel vorhanden sind. Die Injektion ist über 5 Minuten direkt in die Vene zu verabreichen.

Zur intramuskulären (IM) Injektion wird 1 g Ceftriaxon Swyssi in 3,5 ml 1%iger Lidocain-Hydrochlorid-Lösung gelöst (Konzentration der Lösung 286 mg/ml). Die Durchstechflasche soll mehrmals vorsichtig zwischen den Handflächen gerollt und visuell überprüft werden, um sicherzustellen, dass die Resuspension

vollständig ist und keine Partikel vorhanden sind. Die Lösung ist als tiefe intramuskuläre Injektion zu verabreichen. Dosen von mehr als 1 g sollen geteilt und an mehr als einer Stelle injiziert werden.

Zur intravenösen (IV) Infusion wird 1 g Ceftriaxon Swyssi in 20 ml Verdünnungslösung (aufgeteilt in zwei Teile) gelöst. 10 ml Wasser für Injektionszwecke werden in die Durchstechflasche hinzugefügt. Die Durchstechflasche soll mehrmals vorsichtig zwischen den Handflächen gerollt und visuell überprüft werden, um sicherzustellen, dass die Auflösung vollständig ist und keine Partikel vorhanden sind. Die erhaltene Lösung ist in 10 ml einer der unten genannten kalziumfreien Infusionslösungen weiter zu verdünnen: Natriumchlorid 0,9 %, Glukose 5 %, Glukose 10 % und Wasser für Injektionszwecke. Konzentration der Lösung: 50 mg/ml. Die Infusionslösung ist über mindestens 30 Minuten zu verabreichen. Siehe auch die Informationen in Abschnitt 6.2.

Bei Neugeborenen sind intravenöse Dosen über einen Zeitraum von 60 Minuten anzuwenden, um das potentielle Risiko einer Bilirubin-Enzephalopathie zu verringern.

Das Verdrängungsvolumen von 1 g Ceftriaxon Swyssi beträgt 0,71 ml in Wasser für Injektionszwecke und 1%iger Lidocain-Hydrochlorid-Lösung. Bei Zugabe von 10 ml Wasser für Injektionszwecke ergibt sich eine endgültige Konzentration der rekonstituierten Lösung von 93,37 mg/ml. Bei Zugabe von 3,5 ml einer 1%igen Lidocain-Hydrochlorid-Lösung ergibt sich eine endgültige Konzentration der rekonstituierten Lösung von 237,53 mg/ml.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Swyssi AG  
Lyoner Straße 15  
60528 Frankfurt am Main  
Deutschland  
Tel. +49 69 66554 162  
E-Mail: [info@swyssi.com](mailto:info@swyssi.com)

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.:

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

02.2024

## **REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.