



Datum:
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-100129-16940-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Ceftriaxon – hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Ceftriaxon - hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

Fachinformation

Ergänzung 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Lösungen, die Kalzium enthalten (wie z.B. Ringer-Lösung oder Hartmann-Lösung), dürfen nicht zur Herstellung einer Ceftriaxon-Lösung oder zur weiteren Verdünnung einer Ceftriaxon-Lösung für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, weil es zu Ausfällungen kommen kann. Ausfällungen von Ceftriaxon-Kalzium können auch auftreten, wenn Ceftriaxon mit kalziumhaltigen Lösungen in derselben Infusionsleitung verabreicht wird.

Deshalb dürfen Ceftriaxon und kalziumhaltige Lösungen nicht gemischt oder gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 6.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Ceftriaxon oder andere Antibiotika aus der Gruppe der Cephalosporine.
- frühere Soforttypreaktionen und/oder bekannte Überempfindlichkeitsreaktion gegen ein Penicillin (die Möglichkeit allergischer Kreuzreaktionen sollte berücksichtigt werden.) oder ein anderes β -Lactam-Antibiotikum (siehe auch Abschnitt 4.4)





- Neu- und Frühgeborene mit Hyperbilirubinämie dürfen nicht mit Ceftriaxon behandelt werden. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Ceftriaxon, wie einige andere Cephalosporine, Bilirubin aus seiner Bindung an Serumalbumin verdrängen kann; bei diesen Patienten kann es dadurch möglicherweise zur Entwicklung einer Bilirubin-Enzephalopathie kommen.
- bei Frühgeborenen bis zu einem korrigierten Alter von 41 Wochen (Gestationswochen + Lebenswochen)
- bei termingerecht entbundenen Neugeborenen (bis zum 28. Lebenstag):
 - mit Ikterus, Hypoalbuminämie oder Azidose, weil unter diesen Bedingungen wahrscheinlich die Bilirubinbindung beeinträchtigt ist.
 - wenn die intravenöse Verabreichung von Kalzium oder kalziumhaltigen Infusionen erforderlich ist (oder voraussichtlich notwendig werden wird), wegen des Risikos der Ausfällung von Ceftriaxon-Kalzium (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 6.2).

Bei Neugeborenen wurden tödliche Reaktionen durch Kalzium-Ceftriaxon-Präzipitate in Lungen und Nieren beschrieben. Bei einigen dieser Fälle waren die Infusionsleitungen und die Applikationszeiten von Ceftriaxon und kalziumhaltigen Lösungen verschieden. Daher dürfen Neugeborenen intravenöse kalziumhaltige Lösungen auch nicht innerhalb von 48 Stunden nach der letzten Ceftriaxon-Administration verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

(Kontraindikationen von Lidocain müssen ausgeschlossen werden, bevor eine intramuskuläre Injektion von Ceftriaxon mit Lidocain als Lösungsmittel verabreicht wird.)*

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Möglichkeit für das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks kann auch bei sorgfältiger Erhebung der diesbezüglichen Anamnese nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Wie auch bei anderen Cephalosporinen wurde über anaphylaktische Reaktionen mit tödlichem Ausgang berichtet, auch wenn keine Überempfindlichkeit bekannt war oder der Patient schon früher mit Cephalosporinen behandelt wurde. In einem solchen Fall ist die Verabreichung von Ceftriaxon sofort abzubrechen und es sind sofortige Gegenmaßnahmen erforderlich.

Bei allergischer Diathese (besonders bei bekannten Arzneimittelallergien) sollte die erhöhte Sensibilisierungsgefahr bedacht werden.

Es wurde das Auftreten von immun-vermittelten hämolytischen Anämien bei Patienten beobachtet, die Antibiotika aus der Gruppe der Cephalosporine, einschließlich Rocephin, erhalten haben. Schwere Fälle von hämolytischen Anämien, einschließlich Todesfällen, wurden während der Behandlung von Erwachsenen und Kindern berichtet. Sollte ein Patient während der Behandlung mit Ceftriaxon eine Anämie entwickeln, muss an die Möglichkeit einer Ceftriaxon-induzierten Anämie gedacht werden und Ceftriaxon abgesetzt werden, bis die Ursache der Anämie abgeklärt ist.

*** nur anzuführen wenn zutreffend**



Ceftriaxon kann in der Gallenblase und den Nieren ausfallen und ist dann im Ultraschall als Schatten erkennbar (siehe Abschnitt 4.8), im Allgemeinen nach höheren Dosen als der empfohlenen Standarddosis. Diese Schatten sind jedoch Ausfällungen von Kalzium-Ceftriaxon, die nach Beendigung oder Abbruch der Rocephin-Behandlung verschwinden. Diese Erscheinungen gehen selten mit Symptomen einher. Im Falle von Symptomen wird eine konservative, nicht-chirurgische Behandlung empfohlen.

Ein Abbruch der Rocephin-Behandlung beim Auftreten von Symptomen sollte im Ermessen des Arztes liegen.

Dies kann bei Patienten jeden Alters vorkommen, vor allem aber bei Säuglingen und Kleinkindern, denen normalerweise aufgrund des Körpergewichts eine höhere Dosis Ceftriaxon gegeben wird. Bei Kindern sollten Dosen von mehr als 80 mg/kg Körpergewicht wegen des erhöhten Risikos einer Ausfällung in der Gallenblase möglichst vermieden werden - ausgenommen bei Meningitis. Es gibt keine eindeutigen Hinweise auf die Entwicklung von Gallensteinen oder einer akuten Cholezystitis bei Kindern oder Säuglingen, die mit Ceftriaxon behandelt wurden, und es wird eine konservative Behandlung für Ausfällungen von Ceftriaxon in der Gallenblase empfohlen.

Bei schweren Nierenfunktionsstörungen begleitet durch eine Leberinsuffizienz und bei extremer Niereninsuffizienz ist eine Dosisreduktion wie in Abschnitt 4.2 beschrieben notwendig. Im Fall einer gleichzeitigen Nieren- und Leberfunktionsstörung und im Fall einer Dialyse muss der Serumspiegel von Ceftriaxon in regelmäßigen Intervallen überwacht werden.

Bei Frühgeborenen darf die Tagesdosis 50 mg/kg Körpergewicht nicht übersteigen, weil deren Enzymsysteme noch nicht völlig ausgereift sind.

Wechselwirkung mit kalziumhaltigen Produkten

Es gibt Berichte über letale Reaktionen mit Kalzium-Ceftriaxon-Präzipitaten in der Lunge und den Nieren von Früh- und Neugeborenen, die jünger als einen Monat waren. In mindestens einem Fall wurden Ceftriaxon und Kalzium über getrennte Infusionsleitungen und zu unterschiedlichen Zeiten verabreicht.

Laut Fachliteratur wurden außer bei Neugeborenen bei keinen anderen Patienten bestätigte intravasale Präzipitationen nach Behandlung mit Ceftriaxon und Kalzium enthaltenden Lösungen oder irgendwelchen anderen kalziumhaltigen Produkten beobachtet. *In-vitro*-Studien zeigten, dass Neugeborene im Vergleich zu anderen Altersgruppen ein erhöhtes Risiko für die Ausfällung von Ceftriaxon-Kalzium haben.

Bei Patienten aller Altersstufen darf Ceftriaxon weder mit irgendeiner Kalzium enthaltenden i.v. Lösungen gemischt noch gleichzeitig damit verabreicht werden, dies gilt auch dann, wenn die Verabreichung über getrennte Infusionsleitungen oder an verschiedenen Stellen erfolgen soll (siehe Abschnitte 4.3, 4.8 und 6.2).

Jedoch können, bei Patienten, die älter als 28 Tage sind, Ceftriaxon und kalziumhaltige Lösungen aufeinander folgend verabreicht werden, wenn entweder Infusionsleitungen an unterschiedlichen Stellen verwendet werden oder wenn die Infusionsleitungen erneuert werden oder zwischen den Infusionen gründlich mit physiologischer Kochsalzlösung gespült werden, um Ausfällungen zu verhindern. Bei Patienten, die eine kontinuierliche Infusionstherapie mit kalziumhaltigen Lösungen zur totalen parenteralen Ernährung brauchen, sollen die Ärzte eine alternative antibakterielle Behandlung in Erwägung ziehen, welche ein ähnliches Risiko für Ausfällungen nicht aufweist.

Wenn bei Patienten, die eine kontinuierliche parenterale Ernährung brauchen, die Behandlung mit Ceftriaxon als notwendig erachtet wird, so kann Ceftriaxon gleichzeitig mit der Lösung zur totalen parenteralen Ernährung verabreicht werden, allerdings in einer getrennten Infusionsleitung und an unterschiedlichen Stellen. Alternativ kann die Infusion mit der Lösung zur totalen parenteralen Ernährung für die Dauer der Ceftriaxon-Infusion gestoppt werden, unter Beachtung des Hinweises zur Spülung der Infusionsleitung zwischen den Infusionen (siehe Abschnitte 4.3, 4.8, 5.2 und 6.2).

Verfügbare wissenschaftliche Daten geben, ausgenommen für Neugeborene, keine Hinweise auf intravasculäre Präzipitate bei Patienten, die gleichzeitig mit Ceftriaxon und kalziumhaltigen Lösungen oder anderen kalziumhaltigen Arzneimitteln behandelt wurden. Dennoch sollte Ceftriaxon nicht mit kalziumhaltigen Lösungen gemischt oder gleichzeitig verabreicht werden, auch nicht wenn verschiedene Infusionsleitungen benutzt werden.

Während einer längerdauernden Behandlung soll das gesamte Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Kolitis zu denken (blutig-schleimige, wässrige Durchfälle, dumpfer, diffuser bis kolikartiger Bauchschmerz, Fieber, gelegentlich Tenesmen), die lebensbedrohlich sein kann. Daher ist in diesen Fällen Ceftriaxon sofort abzusetzen und eine dem Erregernachweis gemäße Therapie (z.B. Vancomycin oral 4 x 250 mg) einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Das Auftreten von *Clostridium difficile*-assoziiertes Diarrhoe wurde bei Verwendung von beinahe allen Antibiotika, einschließlich Rocephin, berichtet und kann im Schweregrad von milder Verlaufsform einer Diarrhoe bis hin zu fataler Kolitis gehen. Jede Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmschleimhaut und führt zu einem übermäßigen Wachstum von *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile produziert Toxin A und B, welche an der Entstehung einer *Clostridium difficile*-assoziiertes Diarrhoe beteiligt sind. Hypertoxin produzierende Stämme von *Clostridium difficile* verursachen einen Anstieg der Morbidität und Mortalität, da diese Infektionen unempfindlich gegenüber einer antibiotischen Therapie sein können und eine Kolektomie erfordern können. Bei jedem Patienten, bei welchem eine Diarrhoe nach Antibiotikagabe auftritt, muss immer an die Möglichkeit einer *Clostridium difficile*-assoziiertes Diarrhoe gedacht werden. Es ist eine sorgfältige Anamnese notwendig, da berichtet wurde, dass eine *Clostridium difficile*-assoziiertes Diarrhoe bis zu zwei Monate nach Antibiotikagabe auftreten kann.

Sollte der Verdacht auf eine *Clostridium difficile*-assoziiertes Diarrhoe bestehen oder diese bestätigt sein, ist jede Antibiotikatherapie, die nicht gegen *Clostridium difficile* wirkt, zu beenden. Ein adäquates Flüssigkeits- und Elektrolytmanagement, Ergänzung von Eiweiß, antibiotische Behandlung des *Clostridium difficile* und eine chirurgische Beurteilung, wenn klinisch indiziert, sollten eingeleitet werden.

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

Ceftriaxon kann die Thromboplastinzeit verlängern. Bei Verdacht auf Vitamin-K-Mangel empfiehlt sich deshalb eine Kontrolle des Quick-Wertes.

Wenn bei der Behandlung von Gonorrhoe gleichzeitig Luesverdacht besteht, sind geeignete diagnostische Maßnahmen, einschließlich Dunkelfelduntersuchungen, zu ergreifen. In diesen Fällen sollten über mindestens 4 Monate serologische Untersuchungen durchgeführt werden.

Selten wurden Fälle von Pankreatitis berichtet, die möglicherweise auf eine biliäre Obstruktion zurückzuführen sind. Die meisten der betroffenen Patienten wiesen vorbestehende Risikofaktoren für das Entstehen von Cholestase und Gallenschlamm auf wie z.B. schwere Erkrankungen und vorangegangene Therapien sowie alleinige parenterale Ernährung. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Ceftriaxon als Auslöser oder Cofaktor für eine Präzipitation in der Gallenblase fungiert.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rocephin bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern ist für die unter Abschnitt 4.2 angegebene Dosierung belegt. Studien zeigten, dass Ceftriaxon, wie auch andere Cephalosporine, Bilirubin aus der Plasmaeweißbindung verdrängen kann. Neugeborene und insbesondere Frühgeborene mit Bilirubin-Enzephalopathie-Risiko dürfen nicht mit Rocephin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

In sehr seltenen Fällen wurde von renaler Präzipitation berichtet, meist bei Kindern von über 3 Jahren, die mit sehr hohen Einzeldosen (z.B. ≥ 80 mg/kg/die) oder mit Gesamtdosen von mehr als 10 g behandelt worden waren und zusätzliche Risikofaktoren boten (z.B. Flüssigkeitsrestriktion, Bettlägerigkeit etc.). Das Ereignis kann asymptomatisch oder symptomatisch verlaufen, kann zur Niereninsuffizienz führen und ist nach Absetzen von Ceftriaxon reversibel.

Eine Kreuzallergie von Ceftriaxon mit anderen β -Lactam-Antibiotika (z.B. Penicilline und andere) kann bestehen, so dass bei bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Penicilline oder andere Arzneimittel mit β -Lactam-Struktur besondere Vorsicht bei der Anwendung geboten ist. Bei vorbekannten Soforttyp- und/oder schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen gegen ein Penicillin oder ein anderes β -Lactam-Arzneimittel ist die Anwendung von Rocephin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

(Bei rascher i.v. Injektion können Unverträglichkeitsreaktionen in Form von Hitzegefühl oder Brechreiz auftreten. Dies kann durch langsame Injektion (2 - 4 Minuten) vermieden werden. Bei einer Applikation durch einen zentralvenösen Katheter, die zu schnell (in weniger als 1 Minute) erfolgt, kann es zu schweren Herzrhythmusstörungen kommen.)*

(In seltenen Fällen traten nach i.v. Gabe entzündliche Reaktionen der Venenwand auf. Eine *langsame* Injektion (2 - 4 Minuten) minimiert Inzidenz und Schwere dieses Ereignisses. Wenn Lidocain als Lösungsmittel verwendet wird, darf Ceftriaxon nur für die intramuskuläre Injektion angewendet werden. Die intramuskuläre Injektion von Ceftriaxon ohne Lidocain-Lösung ist schmerzhaft.)*

Bei vermuteten oder nachgewiesenen Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* sollten die hohen Resistenzraten (> 60 %) von Ceftriaxon in zumindest einigen europäischen Ländern berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1). Bei Infektionen, die von nachweislich auf Ceftriaxon empfindlichen *Pseudomonas aeruginosa* hervorgerufen werden, ist eine Kombination mit Aminoglykosiden sinnvoll, um eine sekundäre Resistenzentwicklung zu vermeiden. Im Falle von Infektionen bei Patienten mit neutropenischem Fieber, die von anderen Bakterien hervorgerufen werden, sollte die Behandlung mit Ceftriaxon mit einem Aminoglykosid kombiniert werden.

*** nur anzuführen wenn zutreffend**

Werden Cephalosporine und Aminoglykoside gleichzeitig verabreicht, muss die physikalische und chemische Inkompatibilität sowie das erhöhte Risiko für Oto- und Nephrotoxizität beachtet werden.

1 g Rocephin enthält 3,6 mmol (83 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Studien zeigten eine antagonistische Wirkung bei Kombination von Chloramphenicol und Ceftriaxon.

Verwenden Sie keine kalziumhaltigen Verdünnungslösungen wie Ringer-Lösung oder Hartmann-Lösung, um Rocephin in der Durchstechflasche zu rekonstituieren, oder zur weiteren Verdünnung der rekonstituierten Lösung, da es zur Ausfällung kommen kann.

Eine Ausfällung von Ceftriaxon-Kalzium kann auch auftreten, wenn Rocephin mit kalziumhaltigen Lösungen in derselben Infusionslinie gemischt wird. Rocephin darf nicht gleichzeitig mit kalziumhaltigen intravenösen Lösungen verabreicht werden, einschließlich kontinuierlichen kalziumhaltigen Infusionen wie z.B. bei parenteraler Ernährung über einen Y-Zugang. Jedoch können bei Patienten, außer bei Neugeborenen, Rocephin und kalziumhaltige Lösungen hintereinander verabreicht werden, wenn die Infusionslinien zwischen den Infusionen gründlich mit einer kompatiblen Lösung durchgespült werden.

In-vitro-Studien mit Erwachsenen- und Neugeborenenplasma aus Nabelschnurblut zeigten, dass Neugeborene ein erhöhtes Risiko für Ausfällungen von Ceftriaxon-Kalzium haben.

Basierend auf Literaturberichten ist Ceftriaxon mit Amsacrin, Vancomycin, Fluconazol und Aminoglykosiden inkompatibel.

Die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung von oralen Kontrazeptiva ist bei gleichzeitiger Anwendung von Ceftriaxon nicht gewährleistet. Daher sollten während der Behandlung mit Ceftriaxon und einen Monat nach der Behandlung andere (nicht hormonelle) empfängnisverhütende Maßnahmen zusätzlich angewendet werden.

Bisher wurde bei gleichzeitiger Verabreichung hoher Dosen von Ceftriaxon und starkwirkenden Diuretika wie Furosemid *keine* Störung der Nierenfunktion beobachtet.

Es liegen *keine* Anzeichen vor, dass Ceftriaxon die Nierentoxizität von Aminoglykosiden erhöht.

Eine "disulfiramartige" Wirkung nach Ceftriaxon und Alkoholgenuss konnte nicht nachgewiesen werden. Ceftriaxon enthält *keinen* N-Methylthiotetrazol-Anteil, der eine Ethanolunverträglichkeit und Blutungsprobleme zur Folge haben könnte, wie dies bei gewissen anderen Cephalosporinen der Fall ist.

Die Elimination von Ceftriaxon wird durch Probenecid *nicht* verändert.

Unter Behandlung mit Ceftriaxon kann in seltenen Fällen der Coombs-Test 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. So wie andere Antibiotika kann Ceftriaxon falsch-positive Galaktosämie-Ergebnisse hervorrufen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ceftriaxon passiert die Plazentaschranke. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen über die Anwendung von Ceftriaxon bei schwangeren Frauen vor. Reproduktionstoxikologische Studien am Tier haben keinen Hinweis auf Embryotoxizität, Foetotoxizität, Teratogenität oder negative Effekte auf männliche oder weibliche Fertilität, Geburt oder peri- und postnatale Entwicklung ergeben. An Primaten wurde keine Embryotoxizität oder Teratogenität festgestellt.

Als Vorsichtsmaßnahme sollte Ceftriaxon während der Schwangerschaft nur nach Nutzen/Risiko-Abwägung angewendet werden, besonders im ersten Trimester.

Stillzeit

Da Ceftriaxon in niedrigen Konzentrationen in der Muttermilch ausgeschieden wird, ist bei stillenden Frauen Vorsicht geboten. Beim gestillten Säugling können Diarrhö und eine Pilzinfektion der Schleimhäute auftreten. In diesem Fall könnte es notwendig sein, das Stillen abzubrechen. An eine mögliche Sensibilisierung ist zu denken.

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

Da unter der Therapie mit Ceftriaxon Nebenwirkungen wie Hypotonie oder Schwindel auftreten können, kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen unter Ceftriaxon sind für gewöhnlich mild und von kurzer Dauer.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt:
sehr häufig ($\geq 1/10$)

häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)



<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	
Gelegentlich:	Mykose des Genitaltrakts Superinfektionen mit resistenten Mikroorganismen, die gegenüber Ceftriaxon unempfindlich sind (Candida, Pilze oder andere resistente Mikroorganismen), können sich entwickeln
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Häufig:	Eosinophilie, Leukopenie, Granulozytopenie, hämolytische Anämie, Thrombozytopenie
Sehr selten:	Gerinnungsstörungen
Nicht bekannt:	Agranulozytose ($< 500/\text{mm}^3$) - die meisten Fälle davon nach 10-tägiger Behandlung und Gesamtdosen von 20 g oder mehr
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Selten:	Fieber, Frösteln und anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, Bronchospasmus
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Gelegentlich:	Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig:	Weiche Stühle/Diarrhoe, Nausea, Erbrechen, Stomatitis, Glossitis
Selten:	Pankreatitis, pseudomembranöse (Entero-)Kolitis (schwere, anhaltende Durchfälle während oder in den ersten Wochen nach Behandlung), in den meisten Fällen verursacht durch <i>Clostridium difficile</i> (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit bestehender Diarrhöe sollte nach Anwendung eines antibakteriellen Mittels, die Möglichkeit dieser Erkrankung in Betracht gezogen werden.
Sehr selten:	Gastrointestinale Blutungen
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Sehr häufig:	Symptomatische Fällung des Kalzium-Ceftriaxon-Salzes in der Gallenblase bei Kindern. Diese Nebenwirkung ist bei Erwachsenen selten.
Häufig:	Erhöhte Leberenzyme im Serum (AST, ALT, Alkalinphosphatase)
Selten:	Symptomatische Präzipitation von Ceftriaxon-Kalzium-Salz in der Gallenblase von Erwachsenen, welche nach Unterbrechung oder Beendigung der Behandlung mit Ceftriaxon verschwand.
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Häufig:	Exanthem, allergische Dermatitis, Pruritus, Urtikaria, Ödem, Rash
Nicht bekannt:	Schwere Hautreaktionen (Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom oder Lyell Syndrom/toxische Epidermolyse)



<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	
Gelegentlich:	Oligurie
Selten:	Renale Präzipitation, Glukosurie, Hämaturie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Selten:	Entzündliche Reaktionen der Venenwand, Schmerzen an der Injektionsstelle
	In seltenen Fällen treten nach intravenöser Verabreichung phlebitische Reaktionen auf. Dies kann durch langsame Injektion (2 - 4 Minuten) vermieden werden.
<i>Untersuchungen</i>	
Selten:	Erhöhung des Serumkreatinins
	Falsch-positiver Coombs-Test und falsch-positive Galaktosämie-Ergebnisse, nicht-enzymatische Methoden zur Harnzuckerbestimmung können ein falsch-positives Resultat ergeben (siehe Abschnitt 4.4). Deshalb sollte der Harnzucker unter der Behandlung mit Rocephin enzymatisch bestimmt werden.

Patienten, die wegen einer Lyme-Borreliose behandelt werden, zeigen oft Herxheimer-artige Reaktionen wie Fieber und Schüttelfrost. Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, dass diese Reaktionen die Wirksamkeit der Therapie anzeigen.

Kalzium-Ceftriaxon-Präzipitate in der Gallenblase wurden beschrieben, zumeist bei Patienten, die mit höheren Dosen als der empfohlenen Standarddosierung behandelt wurden. Bei Kindern haben prospektive Studien unterschiedliches Auftreten von Präzipitaten bei intravenöser Verabreichung gezeigt, in manchen Studien Unterschiede von über 30 %. Das Auftreten von Präzipitaten scheint bei langsamer Infusionsdauer (über 20 - 30 Minuten) geringer zu sein. Diese Effekte sind für gewöhnlich asymptomatisch, in seltenen Fällen war das Auftreten von Präzipitaten jedoch begleitet von klinisch relevanten Symptomen wie Schmerz, Übelkeit und Erbrechen. Zur Behandlung werden symptomatische Maßnahmen empfohlen. Üblicherweise sind die Präzipitate reversibel nach Beendigung der Therapie mit Ceftriaxon.

Wie bei allen Cephalosporinen kann infolge vermehrten *Candida albicans*-Wachstums eine Vaginitis auftreten.

Ceftriaxon darf nicht mit kalziumhaltigen Lösungen oder Arzneimitteln gemischt oder gemeinsam verabreicht werden, auch nicht über verschiedene Infusionsleitungen.

Selten wurden bei Früh- und Neugeborenen (jünger als 28 Tage), die mit intravenösem Ceftriaxon und Kalzium behandelt wurden, schwere und in einigen Fällen zum Tod führende Nebenwirkungen berichtet. Einige von ihnen hatten Ceftriaxon und Kalzium zu unterschiedlichen Zeitpunkten und über unterschiedliche intravenöse Zugänge erhalten. Bei der Autopsie wurden in Lunge und Niere Ausfällungen von Ceftriaxon-Kalzium-Salzen gefunden.

Das hohe Präzipitationsrisiko bei Neugeborenen ist ihrem geringen Blutvolumen und der im Vergleich zum Erwachsenen längeren Halbwertszeit von Ceftriaxon zuzuschreiben (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Sehr seltene Fälle von renalen Ausfällungen sind berichtet worden, meist bei Kindern über 3 Jahre, die entweder mit hohen täglichen Dosen (z.B. ≥ 80 mg/kg/Tag) oder mit Gesamtdosen über 10 g behandelt wurden und weitere Risikofaktoren aufwiesen (z.B. Einschränkungen der Flüssigkeitszufuhr, Bettlägerigkeit usw.). Das Risiko für Ausfällungen ist bei immobilen oder dehydrierten Patienten erhöht. Dieses Vorkommnis kann symptomatisch oder asymptomatisch sein, kann zu renaler Insuffizienz und Anurie führen, ist jedoch nach Absetzen von Ceftriaxon reversibel.

(Die intramuskuläre Injektion von Ceftriaxon ohne Lidocain-Lösung ist schmerzhaft.)*

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung können Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe auftreten. Überhöhte Plasmakonzentrationen von Ceftriaxon können mittels Häm- oder Peritonealdialyse **nicht** reduziert werden. Es gibt kein spezifisches Antidot. Zur Behandlung von Überdosierungen werden symptomatische Maßnahmen empfohlen.

Ergänzung 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik in speziellen klinischen Situationen

In der ersten Lebenswoche werden 80 % der Dosis mit dem Urin ausgeschieden; während des ersten Lebensmonats sinkt dieser Wert auf die bei Erwachsenen beobachteten Werte ab.

Bei Neugeborenen, die jünger als acht Tage sind, und bei Personen über 75 Jahre ist die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit meist zwei- bis dreimal länger als bei jungen Erwachsenen.

Ergänzung 6.2 Inkompatibilitäten

Lösungen, die Ceftriaxon enthalten, sollten nicht mit Lösungen, die andere Wirkstoffe enthalten, gemischt oder diesen hinzugefügt werden. Insbesondere sollten Lösungen, die Kalzium 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 kalziumhaltige Lösungen dürfen nicht gemischt oder gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8).

*nur anzuführen wenn zutreffend



Bundesamt für Sicherheit
im Gesundheitswesen

AGES PharmMed
Institut Pharmakovigilanz
Schnirchgasse 9, A-1030 Wien
www.ages.at

