Roche

Rocephin®

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Rocephin® zur Infusion 1 g
Rocephin® zur Infusion 2 g
Rocephin® i.v. 500 mg
Rocephin® i.v. 1 g
Rocephin® i.m. 1 g

Wirkstoff: Ceftriaxon-Dinatrium 3,5 H_2O

2. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung der Arzneimittel

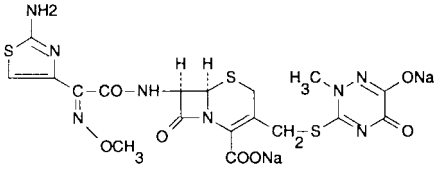
3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Parenterales Cephalosporin, Antibiotikum/Chemotherapeutikum

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

Rocephin enthält als Wirkstoff:

Ceftriaxon-Dinatrium 3,5 H_2O



Rocephin zur Infusion 1 g:
1 Flasche mit 1,193 g Trockensubstanz enthält 1,193 g Ceftriaxon-Dinatrium 3,5 H_2O (entspr. 1,0 g Ceftriaxon), der Natriumgehalt beträgt 83 mg (entspr. 3,6 mval).

Rocephin zur Infusion 2 g:
1 Flasche mit 2,386 g Trockensubstanz enthält 2,386 g Ceftriaxon-Dinatrium 3,5 H_2O (entspr. 2,0 g Ceftriaxon), der Natriumgehalt beträgt 166 mg (entspr. 7,2 mval).

Rocephin i.v. 1 g, Rocephin i.m. 1 g:
1 Injektionsflasche mit 1,193 g Trockensubstanz enthält 1,193 g Ceftriaxon-Dinatrium 3,5 H_2O (entspr. 1,0 g Ceftriaxon), der Natriumgehalt beträgt 83 mg (entspr. 3,6 mval).

Rocephin i.v. 500 mg:
1 Injektionsflasche mit 596,5 mg Trockensubstanz enthält 596,5 mg Ceftriaxon-Dinatrium 3,5 H_2O (entspr. 500 mg Ceftriaxon), der Natriumgehalt beträgt 41,5 mg (entspr. 1,8 mval).

3.3 Sonstige Bestandteile

Die den Packungen beigegebenen Ampullen mit Lösungsmittel enthalten:

Rocephin zur Infusion 1 g:
40 ml isotonische Natriumchlorid-Lösung

Rocephin zur Infusion 2 g:
40 ml isotonische Natriumchlorid-Lösung

Rocephin i.v. 1 g:
10 ml Wasser für Injektionszwecke

Rocephin i.m. 1 g:
3,5 ml Lösungsmittel mit 37,31 mg Lidocainhydrochlorid 1 H_2O (entspr. 35,0 mg Lidocainhydrochlorid)

Rocephin i.v. 500 mg:
5 ml Wasser für Injektionszwecke

4. Anwendungsgebiete

Schwere Infektionen, wenn diese durch Ceftriaxon-empfindliche Erreger verursacht sind:

Infektionen

- der Atemwege, einschließlich Hals und Nase
- der Ohren
- der Nieren und ableitenden Harnwege
- der Haut und des Weichteilgewebes, einschließlich Wundinfektionen
- der Geschlechtsorgane, einschließlich Gonorrhoe
- des Bauchraumes
- der Knochen und Gelenke
- Sepsis, Hirnhautentzündung (Meningitis)
- zur Infektionsprophylaxe bei Patienten mit geschwächter Abwehrlage
- zur perioperativen Prophylaxe bei erhöhter Gefährdung des Patienten durch Infektionen
- Lyme-Borreliose (insbesondere Stadien II und III).

Hinweis

Die intramuskuläre Applikation ist nicht geeignet zur Behandlung der Neuroborreliose.

Dafür stehen Darreichungsformen zur intravenösen Verabreichung (Rocephin® zur Infusion 1 g, Rocephin® zur Infusion 2 g, Rocephin® i.v. 1 g und Rocephin® i.v. 500 mg) zur Verfügung.

Ceftriaxon ist im Allgemeinen gegen folgende Erreger wirksam:

Escherichia coli, Citrobacter, Salmonella sp., Shigella sp., Klebsiella sp., Serratia marcescens (die meisten Stämme sind empfindlich), Providencia, Proteus mirabilis und indolpositive Proteus species einschließlich Morganella morganii, Haemophilus influenzae und parainfluenzae, Neisseria gonorrhoeae und meningitidis, Borrelia burgdorferi, Streptococcus pneumoniae, Streptokokken der Gruppe A einschließlich Strept. pyogenes, Streptokokken der Gruppe B einschließlich Strept. viridans, Strept. bovis, Peptostreptokokken und Peptokokken (die meisten Stämme sind empfindlich).

Erreger, deren Empfindlichkeit variiert, sind:

Staph. aureus, Staph. epidermidis, Clostridium sp., Bacteroides fragilis, Enterobacter sp., Pseudomonas aeruginosa ist mäßig empfindlich, andere Pseudomonas species sind gewöhnlich resistent.

Ceftriaxon ist nicht wirksam gegen:

Acinetobacter sp., Alcaligenes, Chlamydia sp., Clostridium difficile, Mycobacterium sp., Mycoplasma sp., Pilze (Fungi), Streptococcus faecalis und Ureaplasma urealyticum.

In vitro haben sich Treponema pallidum und Yersinia pestis als empfindlich erwiesen; klinische Erfahrungen in der Behandlung von Infektionen mit Yersinia pestis liegen bisher noch nicht vor.

5. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Cephalosporine, die wegen Kreuzallergie auch bei Überempfindlichkeit gegen Penicillin bestehen kann.

Sicherheit und Wirksamkeit einer Anwendung von Rocephin sind nur in den in Abschnitt 10 („Dosierung mit Einzel-und Tagesgaben“) genannten Dosierungen belegt.

Studien haben gezeigt, dass Ceftriaxon wie gewisse andere Cephalosporine Bilirubin aus seiner Bindung an Serumalbumin verdrängen kann. Wenn Rocephin zur Behandlung von hyperbilirubinämischen Neugeborenen, insbesondere Frühgeborenen, in Betracht gezogen wird, ist Vorsicht angebracht, weil bei diesen Patienten möglicherweise eine Bilirubin-Enzephalopathie entstehen kann.

Schwangerschaft und Stillzeit:

Ceftriaxon passiert die Plazentarschranke. Die Unbedenklichkeit einer Anwendung von Rocephin bei schwangeren Frauen ist nicht belegt. Obwohl Reproduktionsstudien bei Tieren keine Hinweise auf Embryotoxizität, Fetotoxizität, Teratogenität, nachteilige Wirkungen auf die männliche oder weibliche Fruchtbarkeit, die Geburt oder die peri- und postnatale Entwicklung ergaben, sollte Rocephin bei bekannter Schwangerschaft, besonders in den ersten 3 Monaten, nur bei zwingendem Grund der Anwendung eingesetzt werden.

Geringe Mengen von Ceftriaxon treten in die Muttermilch über. Während der Stillzeit darf das Präparat nicht angewendet werden.

Das Rocephin **i.m.** 1 g beigegebene Lösungsmittel darf bei Überleitungsstörungen oder akut dekompensierter Herzinsuffizienz nicht verwendet werden. In diesen Fällen sollte auf die intravenöse Applikationsweise mit Wasser für Injektionszwecke als Lösungsmittel (Rocephin **i.v.** 1 g) übergegangen werden. Bei bekannter Lidocain-Allergie darf Rocephin **i.m.** 1 g nicht angewendet werden.

6. Nebenwirkungen

- Veränderungen der Blutbestandteile:

  Eosinophilie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Granulozytopenie.

  In Einzelfällen wurde Agranulozytose (< 500/mm³) beobachtet, meist nach 10tägiger Behandlung und einer Gesamtdosis von 20 g Ceftriaxon oder mehr.

  In Einzelfällen hämolytische Anämie.

  Bei länger dauernder Behandlung sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

- Beeinflussung der Leberfunktion:

  Erhöhung von Leberenzymen im Serum (SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase).

  Bei Ultraschalluntersuchungen der Gallenblase wurden Verschattungen beobachtet, die nach Absetzen oder nach Beendigung der Therapie mit Rocephin wieder verschwanden. Diese Verschattungen sind auf Präzipitationen eines Calciumsalzes von Ceftriaxon zurückzuführen und traten gewöhnlich nur nach Verabreichung höherer Dosen als der empfohlenen Standarddosen auf. In den seltenen Fällen, in denen die Präzipitationen mit klinischen Symptomen, wie z. B. Schmerzen, einhergehen, werden symptomati-

sche nicht-operative Maßnahmen empfohlen, und es ist ein Absetzen der Behandlung zu erwägen.

– Beeinflussung des Pankreas:

In seltenen Fällen wurde unter der Behandlung mit Rocephin über eine Pankreatitis berichtet, die möglicherweise durch die Obstruktion von Gallengängen verursacht wurde. Die meisten betroffenen Patienten hatten Risikofaktoren für Gallestauung und Gallegrieß, z. B. einen größeren chirurgischen Eingriff, eine schwere Krankheit oder alleinige parenterale Ernährung. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Rocephin bei der Präzipitationsbildung in der Galle eine Rolle als Auslöse- oder Kofaktor spielt.

– Beeinflussung des Verdauungsapparates:

Stomatitis, Glossitis, Übelkeit und Erbrechen, weicher Stuhl oder Durchfall, pseudomembranöse Kolitis.

– Warnhinweis:

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine Antibiotika-bedingte, pseudomembranöse Kolitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. Deshalb ist in diesen Fällen Rocephin sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie (z. B. Vancomycin oral, 4 × 250 mg täglich) einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

– Beeinflussung der Nierenfunktion:

Selten Erhöhung des Serumkreatinins und Oligurie.

Sehr seltene Fälle von Ausfällungen in der Niere sind berichtet worden, meist bei Kindern älter als 3 Jahre, die entweder mit hohen täglichen Dosen (z. B. 80 mg/kg Körpergewicht pro Tag oder mehr) oder mit Gesamtdosen über 10 g behandelt wurden und andere Risikofaktoren aufwiesen (z. B. Einschränkungen der Flüssigkeitszufuhr, Bettruhe usw.). Dieses Vorkommnis kann beschwerdefrei bleiben oder Beschwerden auslösen und eventuell zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen, ist jedoch nach Absetzen von Rocephin rückbildungsfähig.

– Überempfindlichkeitsreaktionen:

Allergische Hautreaktionen (Dermatitis, Urticaria, Exantheme), Juckreiz, Ödeme, Arzneimittelfieber, Schüttelfrost, anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen.

In Einzelfällen Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder Lyell-Syndrom/toxische Epidermolyse.

Ein anaphylaktischer Schock ist möglich, aber äußerst selten. Er tritt im Allgemeinen bis zu einer halben Stunde nach Applikation auf und erfordert sofortige Gegenmaßnahmen:

Seitenlage, Freihalten der Atemwege, Beatmung, Anlage eines i.v. Dauertropfes, Anwendung von Sympathomimetika (Adrenalin, Noradrenalin, Orciprenalin), i.v. Injektion von Kortikoiden in hohen Dosen, bei fortgeschrittenem Schock (Kreislaufzentralisation), z. B. Methylprednisolon 30 mg pro kg Körpergewicht und mehr.

– In seltenen Fällen treten nach intravenöser Injektion entzündliche Reaktionen der Venenwand auf. Diese können durch langsame Injektion (2 bis 4 Minuten) vermieden werden. Die intramuskuläre Injektion ohne lokalanästhetischen Zusatz ist schmerzhaft und sollte deshalb ausschließlich unter Verwendung von 1 %iger Lidocainhydrochlorid-Lösung vorgenommen werden (Rocephin i.m. 1 g beigegeben).

– Gelegentlich werden nach Injektion von Lidocain Schwindel und Erbrechen beobachtet. Nach Gabe hoher Dosen, die als Solvens für Rocephin i.m. 1 g in der Regel nicht in Frage kommen, wurden Bradykardie, Arrhythmie, Benommenheit, Krämpfe und Schock beschrieben. Diese Nebenwirkungen können auch bei versehentlicher intravasaler Injektion auftreten. Als allergische Reaktionen auf Lidocain wurden in sehr seltenen Fällen Juckreiz, Exantheme, zirkumorbitales Ödem und schockartige Zustände beobachtet.

– Andere seltene Nebenwirkungen:

Kopfschmerzen, Schwindel, Mykosen des Genitaltraktes, in Einzelfällen geringgradige Verlängerungen der Prothrombinzeit (eine erhöhte Blutungsneigung wie bei Substanzen mit einer N-methyl-thiotetrazolyl-Seitenkette wurde nicht beobachtet).

Es können Superinfektionen mit nicht empfindlichen Mikroorganismen auftreten.

– Hinweis:

Bei gleichzeitigen schweren Nieren- und Leberschäden sind die Konzentrationen von Ceftriaxon im Blutplasma regelmäßig zu kontrollieren.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Experimentelle Untersuchungen mit Ceftriaxon in Kombination mit Aminoglykosid-Antibiotika zeigten eine Verstärkung der Wirkung (additiver oder synergistischer Effekt), die besonders bei schweren, lebensbedrohlichen Infektionen mit Pseudomonas aeruginosa von Bedeutung ist. Im Übrigen ergaben sich keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe eines Aminoglykosids. Beide Präparate müssen jedoch getrennt verabreicht werden.

Eine Verstärkung der Nierentoxizität von Tobramycin durch Ceftriaxon wurde bisher nicht beobachtet. Dieses gilt auch für die gleichzeitige Anwendung mit stark wirkenden Saluretika wie Furosemid.

Aufgrund der chemischen Struktur von Ceftriaxon ist nach Alkoholgenuss eine Disulfiram-artige Wirkung nicht zu erwarten. Ceftriaxon enthält im Unterschied zu gewissen anderen Cephalosporinen keine N-methyl-thiotetrazolyl-Seitenkette, die im möglichen Zusammenhang mit einer Ethanol-Intoleranz oder Blutungsproblemen stehen könnte.

Probenecid hat keinen Einfluss auf die Ausscheidung von Ceftriaxon.

In-vitro-Untersuchungen ergaben bei Verabreichung von Ceftriaxon zusammen mit Chloramphenicol Hinweise auf antagonistische Effekte.

Galenische Kompatibilität mit Infusionslösungen siehe Abschnitt 11 „Art und Dauer der Anwendung". Bei zusätzlicher getrennter Anwendung von Adrenalin oder Noradrenalin gleichzeitig mit dem Lösungsmittel von Rocephin i.m. 1 g kann es zu einer Verstärkung der möglichen systemischen Wirkung des darin enthaltenen Lidocains kommen.

Einfluss auf Laborparameter

Unter Behandlung mit Rocephin 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 Rocephin enzymatisch zu bestimmen.

Rocephin kann ebenso wie andere Antibiotika zu falsch-positiven Ergebnissen von Galactosämie-Bestimmungen führen.

8. Warnhinweise

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine Antibiotika-bedingte pseudomembranöse Kolitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. Deshalb ist in diesen Fällen Rocephin sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie (z. B. Vancomycin oral, 4 × 250 mg täglich) einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Die Ampullen zur Infusion dürfen nur mit den unter Abschnitt 11 „Art und Dauer der Anwendung" angegebenen nicht-calciumhaltigen Infusionslösungen aufgelöst werden. Rocephin darf nicht mit calciumhaltigen Lösungen wie Hartmann's Lösung und Ringer-Lösung gemischt werden.

Rocephin darf nicht mit Lösungen, die andere antimikrobielle Arzneimittel enthalten, gemischt werden.

Bei der gleichzeitigen Gabe eines Aminoglykosids müssen beide Präparate getrennt verabreicht werden.

Es gibt Literaturberichte über eine Inkompatibilität von Ceftriaxon mit Amsacrin, Vancomycin und Fluconazol; bei gleichzeitiger Gabe müssen diese Präparate getrennt verabreicht werden.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Soweit nicht anders verordnet, erhalten **Erwachsene und Schulkinder über 12 Jahre** 1 bis 2 g Ceftriaxon einmal täglich.

Bei schweren, lebensbedrohlichen Infektionen wie Sepsis, nosokomialen Pneumonien, bakteriellen Meningitiden u. a. sowie bei nur mäßig empfindlichen Keimen kann die Dosis auf einmal täglich 4 g erhöht werden.

Säuglinge ab 2 Wochen und Kinder bis zu 12 Jahren erhalten entsprechend dem Schweregrad der Infektion eine tägliche Dosis von 20 bis 80 mg pro kg Körpergewicht, üblicherweise in 24stündigen Abständen.

Für Kinder mit einem Körpergewicht von 50 kg oder mehr muss die übliche Erwachsenendosis angewendet werden.

Bei bakterieller Meningitis beginnt die Behandlung mit einmal täglich 100 mg pro kg Körpergewicht (jedoch nicht mehr als 4 g pro Tag). Sobald die Empfindlichkeit des Erregers bestimmt ist, kann die Dosis entsprechend reduziert werden.

Bei Lyme-Borreliose erfolgt die Behandlung von Kindern durch die tägliche Gabe von einmal 50 mg pro kg Körpergewicht bis zu einer Höchstdosis von 2 g über 14 Tage.

Bei Erwachsenen beträgt die Dosis einmal täglich 2 g. Für schwere, therapierefraktäre Fälle liegen in der Literatur auch Berichte über eine Dosierung von 4 g täglich vor.

Bei Früh- und Neugeborenen bis zu 2 Wochen empfiehlt es sich, unter Berücksichtigung der nicht ausgereiften Organfunktionen, Dosen von 50 mg pro kg Körpergewicht und Tag nicht zu überschreiten.

Ältere Patienten: Die Dosierungsangaben für Erwachsene können unverändert auch für geriatrische Patienten befolgt werden.

Bei Einschränkung der Nierenfunktion ist es nicht notwendig, die Dosis zu reduzieren, sofern die Leberfunktion intakt ist. Erst bei schwerstem Nierenversagen (Kreatinin-Clearance < 10 ml pro Minute) sollte die Tagesdosis 2 g nicht überschreiten.

Bei Leberschädigung ist es nicht notwendig, die Dosis zu reduzieren, sofern die Nierenfunktion intakt ist (siehe Abschnitt 6 „Nebenwirkungen").

Bei gleichzeitigen schweren Nieren- und Leberschäden sind die Konzentrationen von Ceftriaxon im Blutplasma regelmäßig zu kontrollieren.

Da Ceftriaxon nur in geringem Maße dialysiert wird, braucht die Dosis bei der **Hämo- oder Peritonealdialyse** nicht erhöht zu werden.

Bei Patienten unter kontinuierlicher ambulanter **Peritonealdialyse** (CAPD) kann Rocephin entweder i.v. appliziert oder auch der Dialyselösung direkt zugefügt werden (z. B. 1 bis 2 g Rocephin in die erste Dialyseflüssigkeit des jeweiligen Behandlungstages).

Zur Behandlung der **Gonorrhoe** wird die einmalige Verabreichung von 250 mg Ceftriaxon intramuskulär empfohlen.

11. Art und Dauer der Anwendung

Intravenöse Kurzinfusion:

Rocephin zur Infusion (1 g bzw. 2 g Wirkstoff pro Flasche) wird als intravenöse Kurzinfusion verabreicht. Dazu wird der Inhalt 1 Flasche mit 1,193 g bzw. 2,386 g Trockensubstanz (entspr. 1,0 g bzw. 2,0 g Ceftriaxon) in 40 ml einer der folgenden nicht-calciumhaltigen Infusionslösungen (siehe auch Abschnitt 9 „Wichtigste Inkompatibilitäten") aufgelöst:

Natriumchlorid 0,9 %,

Natriumchlorid 0,45 % + Glukose 2,5 %,

Glukose 5 %,

Glukose 10 %,

Dextran 6 % in 5%iger Glukoselösung,

Hydroxyethylstärke-haltige Infusionslösungen wie:
– HAES-steril® 6 %
– HAES-steril® 10 %
– Onkohäs®
– Plasmasteril®

Die Applikationsdauer der 1-g-Infusion bzw. der 2-g-Infusion beträgt mindestens 30 Minuten.

Die Lösungen zeigen eine gelbliche Farbe, eine Eigenschaft des Wirkstoffes, die ohne Bedeutung für die Wirksamkeit und Verträglichkeit ist.

Rocephin enthält keine Konservierungsmittel. Der Inhalt der zubereiteten Lösungen ist zur einmaligen Entnahme bestimmt. Es empfiehlt sich, die Lösungen möglichst rasch nach der Zubereitung zu verwenden (siehe auch Abschnitt 15 „Dauer der Haltbarkeit").

Intraarterielle Kurzinfusion:

Die Applikation von Rocephin kann auch intraarteriell erfolgen. Hierzu werden 1 g bzw. 2 g Rocephin in 50 ml einer Natriumchlorid-Infusionslösung 0,9 % gelöst und mittels Perfusorpumpe innerhalb 15 Minuten in die Arteria femoralis injiziert.

Intravenöse Injektion:

Zur intravenösen Injektion wird die Rocephin Trockensubstanz in Wasser für Injektionszwecke gelöst und während einer Applikationsdauer von 2 bis 4 Minuten direkt intravenös injiziert:

500 mg Rocephin + 5 ml Wasser für Injektionszwecke,

1 g Rocephin + 10 ml Wasser für Injektionszwecke.

Intramuskuläre Injektion:

Zur intramuskulären Injektion wird die Rocephin Trockensubstanz in dem den Packungen „Rocephin i.m. 1 g" beigegebenen Lösungsmittel gelöst und tief intraglutäal injiziert. Es empfiehlt sich, einseitig nicht mehr als 1 g zu injizieren.

Die Lidocain-haltige Lösung darf nie intravenös appliziert werden.

Maßnahmen bei Auftreten eines anaphylaktischen Schocks siehe Abschnitt 6 „Nebenwirkungen".

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Krankheitsverlauf. Sie sollte mindestens 3 Tage über die Entfieberung hinaus erfolgen.

Zur vorbeugenden Anwendung vor Operationen bei erhöhter Gefährdung durch Infektionen genügt in der Regel eine einmalige Gabe 30 bis 90 Minuten vor der Operation.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Intoxikationssymptome wurden bisher nicht beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung ist eine Verminderung der Ceftriaxon-Konzentration durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse nicht zu erwarten. Es gibt kein spezifisches Antidot. Die Behandlung einer Überdosierung sollte daher symptomatisch erfolgen.

Vorgehen bei Anaphylaxie siehe Abschnitt 6 „Nebenwirkungen".

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

a) Therapeutische Wirkung: antibakteriell (bakterizid)

b) Wirkungsmechanismus: Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese, Bakterienlyse

c) Wirkungsspektrum: Ceftriaxon wirkt bakterizid auf die folgenden Keime:

Grampositive Erreger:

Streptococcus pneumoniae
Streptokokken der Gruppe A, einschließlich Strept. pyogenes
Streptokokken der Gruppe B, einschließlich Strept. agalactiae
Streptococcus viridans
Streptococcus bovis
Peptostreptococcus
Peptococcus (die meisten Stämme sind empfindlich)

Gramnegative Erreger:

Escherichia coli
Citrobacter
Salmonella sp.
Shigella sp.
Klebsiella sp.
Serratia marcescens (die meisten Stämme sind empfindlich)
Providencia
Proteus mirabilis
Proteus sp. (indolpositiv), einschließlich Morganella morganii
Haemophilus influenzae und parainfluenzae
Neisseria gonorrhoeae
Neisseria meningitidis
Borrelia burgdorferi

Keime mit variabler Empfindlichkeit:

Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Clostridium sp.
Bacteroides fragilis
Enterobacter sp.

Pseudomonas aeruginosa ist mäßig empfindlich, andere Pseudomonas sp. sind gewöhnlich resistent.

Resistent sind:

Acinetobacter sp., Alcaligenes, Chlamydia sp., Clostridium difficile, Mycobacterium sp., Mycoplasma sp., Pilze (Fungi), Streptococcus faecalis und Ureaplasma urealyticum.

In vitro haben sich Treponema pallidum und Yersinia pestis als empfindlich erwiesen; klinische Erfahrungen in der Behandlung von Infektionen mit Yersinia pestis liegen bisher nicht vor.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität (LD_{50}) nach intravenöser Gabe:

Maus	1840 – 3000 mg/kg KG
Ratte	2175 – 2240 mg/kg KG
Kaninchen	240 mg/kg KG

Chronische Toxizität:

Ceftriaxon wurde Ratten über 2 bis 13 Wochen in täglichen Dosen von 25 bis 1225 mg/kg Körpergewicht verabreicht.

Mit Ausnahme der Gruppe mit der höchsten Dosierung war die systemische und die lokale Verträglichkeit in allen Gruppen gut. Die Tiere, die 1225 mg/kg Körpergewicht während 13 Wochen erhielten, wiesen Gefäßverschlüsse an den Injektionsstellen auf.

Hunde vertrugen tägliche Dosen von 25 bis 60 mg/kg Körpergewicht während 2 Wochen ohne Nebenwirkungen. Bei Verabreichung von 150 und 400 mg/kg Körpergewicht während 4 Wochen waren bei einzelnen Tieren am Ende der Studie die Lymphozytenzahl vermindert oder die Werte der GPT und der alkalischen Phosphatase erhöht. Außerdem wurden Konkremente in der Gallenblase gefunden. Die übrigen untersuchten Parameter waren normal und die lokale Verträglichkeit gut.

Bei Affen, die tägliche intravenöse Gaben von 25 bis 700 mg/kg Körpergewicht während 4 bis 26 Wochen erhielten, traten bei den Tieren mit den höchsten Dosen Diarrhöen, Nephropathien und Präzipitate in der Gallenblase auf.

Teratogene Wirkung:

In Studien an Maus, Ratte und Affe konnten keine embryotoxischen oder teratogenen Effekte von Rocephin gefunden werden.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial:

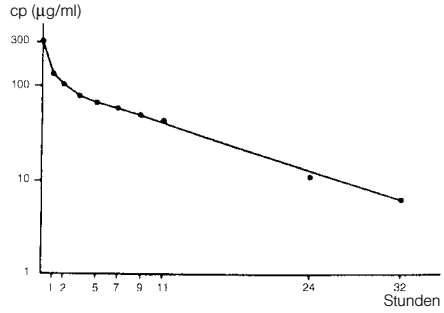
Es gibt Hinweise, dass ein bei der Ratte, möglicherweise auch beim Menschen, aus Lidocain entstehendes Stoffwechselprodukt, 2,6-Xylidin, mutagene Wirkungen haben könnte. Diese Hinweise ergeben sich aus *In-vitro*-Tests, in denen dieser Metabolit in sehr hohen, nahezu toxischen Konzentrationen eingesetzt wurde. Dafür, dass auch die Muttersubstanz Lidocain selbst mutagen ist, gibt es derzeit keinen Anhalt.

In einer Kanzerogenitätsstudie mit transplazentarer Exposition und nachgeburtlicher Behandlung der Tiere über 2 Jahre mit 2,6-Xylidin an Ratten wurden in einem hochempfindlichen Testsystem (transplazentare Exposition und nachgeburtliche Behandlung der Tiere über 2 Jahre mit sehr hohen Dosen) bösartige und gutartige Tumoren vor allem in der Nasenhöhle (Ethmoturbinalia) beobachtet. Eine Relevanz dieser Befunde für den Menschen erscheint nicht völlig unwahrscheinlich. Daher sollte Rocephin i.m. 1 g nicht längere Zeit in hohen Dosen verabreicht werden. (Lidocain ist nur im Lösungsmittel von Rocephin i.m. 1 g enthalten.)

13.3 Pharmakokinetik

Ceftriaxon besitzt als einziges Cephalosporin-Antibiotikum eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 8 Stunden. Nach einmaliger intravenöser Applikation von 2 g finden sich beim Erwachsenen im Serum Spitzenkonzentrationen von mehr als 300 µg/ml, die nach 24 Stunden auf ca. 10 µg/ml abgesunken sind und damit noch immer das Vielfache der minimalen Hemmkonzentrationen der zum Indikationsspektrum von Rocephin zählenden bakteriellen Erreger betragen.

Penetration in Gewebe und Körperflüssigkeiten siehe wissenschaftliche Broschüre.



13.4 Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit von Ceftriaxon nach intramuskulärer Applikation beträgt praktisch 100 %.

14. Sonstige Hinweise

Hinweise zur Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 5 „Gegenanzeigen").

15. Dauer der Haltbarkeit

Trockensubstanz: 3 Jahre

Lösungsmittelampulle mit Lidocainhydrochlorid: 3 Jahre

Lösungsmittelampulle mit Wasser für Injektionszwecke: 3 Jahre

Infusionsflasche mit isotonischer Natriumchloridlösung: 3 Jahre

Die zubereitete gebrauchsfertige Lösung ist bei +15 °C bis +25 °C bis zu 24 Stunden haltbar (siehe auch Abschnitt 11 „Art und Dauer der Anwendung").

Nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfallsdatums soll das Präparat nicht mehr angewendet werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht über +25 °C aufbewahren!

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

1 Flasche Rocephin zur Infusion 1 g mit Aufhängevorrichtung mit und ohne 1 Flasche mit 40 ml isotonischer Natriumchlorid-Lösung [N 1]

1 Flasche Rocephin zur Infusion 2 g mit Aufhängevorrichtung mit und ohne 1 Flasche mit 40 ml isotonischer Natriumchlorid-Lösung [N 1]

7 Flaschen Rocephin zur Infusion 2 g mit Aufhängevorrichtung mit 7 Flaschen mit 40 ml isotonischer Natriumchlorid-Lösung [N 2]

5 Injektionsflaschen Rocephin i.v. 1 g + 5 Ampullen zu 10 ml Lösungsmittel [N 2]

5 Injektionsflaschen Rocephin i.m. 1 g + 5 Ampullen zu 3,5 ml Lösungsmittel (1 %ige Lidocainhydrochlorid-Lösung) [N 2]

5 Injektionsflaschen Rocephin i.v. 500 mg + 5 Ampullen zu 5 ml Lösungsmittel [N 2]

18. Stand der Information

September 2003

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Hoffmann-La Roche AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon: (0 76 24) 14-0
Telefax: (0 76 24) 10 19

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf