



# Ceftriaxon-saar zur Infusion 1 g/2 g

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ceftriaxon-saar zur Infusion 1 g  
Ceftriaxon-saar zur Infusion 2 g  
Ceftriaxon-Dinatrium · 3,5 H<sub>2</sub>O

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ceftriaxon-saar zur Infusion 1 g  
1 Durchstechflasche mit 1,193 g Pulver enthält 1,193 g Ceftriaxon-Dinatrium · 3,5 H<sub>2</sub>O entsprechend 1 g Ceftriaxon (Natriumgehalt des Pulvers: 83 mg, entsprechend 3,6 mmol).

Ceftriaxon-saar zur Infusion 2 g  
1 Durchstechflasche mit 2,386 g Pulver enthält 2,386 g Ceftriaxon-Dinatrium · 3,5 H<sub>2</sub>O entsprechend 2 g Ceftriaxon (Natriumgehalt des Pulvers: 166 mg, entsprechend 7,2 mmol).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Weißes bis gelbliches Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Parenterale Therapie der folgenden, durch Ceftriaxon-empfindliche Erreger verursachten Infektionen (siehe Abschnitt 5.1):

- Infektionen des Hals-, Nasen- und Ohrenbereiches
- Infektionen der oberen und unteren Atemwege
- Infektionen der Niere und ableitenden Harnwege
- Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes, einschließlich Wundinfektionen
- Infektionen des Genitaltraktes, einschließlich Gonorrhoe
- Infektionen des Bauchraumes (Peritonitis)
- Infektionen der Knochen und Gelenke
- Sepsis
- Meningitis
- Borreliose (Stadien II und III)

Perioperativen Prophylaxe bei erhöhter Gefährdung des Patienten durch Infektionen.

Infektionsprophylaxe bei Patienten mit geschwächter Abwehrlage.

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Ceftriaxon-saar zu berücksichtigen.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Ceftriaxon-saar zur Infusion 1 g und Ceftriaxon-saar zur Infusion 2 g sind geeignet für die intravenöse Infusion.

Dosierung und Art der Anwendung richten sich nach der Schwere der Infektion, der Empfindlichkeit des Erregers und der klinischen Situation des Patienten.

**Erwachsene und Jugendliche (≥ 12–18 Jahre):**

1 × 1–2 g Ceftriaxon/24 Std.

Bei schweren, lebensbedrohlichen Infektionen wie Sepsis, nosokomialen Pneumonien, bakteriellen Meningitiden u.a. sowie bei nur mäßig empfindlichen Keimen kann die Dosis bis auf 1 × 4 g/24 Std. erhöht werden.

**Neugeborene bis zu einem Alter von 14 Tagen:**

1 × 20–50 mg Ceftriaxon pro kg Körpergewicht/24 Std.

Eine Dosis von 50 mg/kg/24 Std. wird auch bei schweren Infektionen wie Meningitis als ausreichend angesehen.

**Neugeborene ab einem Alter von 15 Tagen, Säuglinge, Kleinkinder und Kinder bis 11 Jahre:**

1 × 20–80 mg pro kg Körpergewicht/24 Std. entsprechend dem Schweregrad der Infektion

**Kinder mit einem Körpergewicht ab 50 kg:**

Erwachsenendosis (siehe oben)

**Ältere Patienten:**

Ältere Patienten erhalten die Erwachsenenendosis.

**Eingeschränkte Nieren- und/oder Leberfunktion:**

Bei eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion gelten die speziellen Dosierungs- und Anwendungsempfehlungen (s. u.).

**Standard-Dosierungstabelle für die intravenöse Anwendung**

Altersgruppe	Tagesdosis
Neugeborene 0–14 Tage	20–50 mg/kg maximal: 50 mg/kg*
Neugeborene ab 15 Tagen, Säuglinge, Kleinkinder, Kinder bis 11 Jahre, <50 kg	20–80 mg/kg maximal: 80 mg/kg**
Kinder ≥ 50 kg, Jugendliche ab 12 Jahren, Erwachsene einschließlich älterer Menschen	1–2 g maximal: 4 g

\* Eine Dosis von 50 mg/kg/Tag wird auch bei schweren Infektionen wie Meningitis als ausreichend angesehen.

\*\* siehe spezielle Dosierung bei Meningitis

**Spezielle Dosierungs- und Anwendungsempfehlungen**  
**Gonorrhoe**

Zur Behandlung der unkomplizierten Gonorrhoe bei Jugendlichen und Erwachsenen wird als einmalige Gabe 0,25 g Ceftriaxon intramuskulär verabreicht.

Zur Behandlung von komplizierten Infektionen sind die offiziellen Richtlinien zu beachten.

Vor Therapiebeginn ist auf Lues zu untersuchen.

Neugeborene bis zu 2 Wochen erhalten zur Prophylaxe und Behandlung von Gonokokken-Infektionen eine intravenöse Einzeldosis von 25 bis 50 mg pro kg Körpergewicht. Die Tagesdosis von 125 mg sollte jedoch nicht überschritten werden.

**Borreliose (Stadien II und III)**

Erwachsene und Jugendliche (≥ 12–18 Jahre) erhalten 1 × 2 g Ceftriaxon/24 Std.

bei einer Therapiedauer von mindestens 14 Tagen. Für schwere, therapierefraktäre Fälle liegen auch Berichte über eine Dosierung bis zu 4 g täglich vor.

Bei Kindern bis 11 Jahre beträgt die Dosis 50 bis 100 mg/kg Körpergewicht/24 Std. bis zu einer Tageshöchstosis von 2 g für eine Therapiedauer von mindestens 14 Tagen.

**Meningitis**

Die Behandlung beginnt mit einer erhöhten Dosis von 1 × 100 mg pro kg Körpergewicht/24 Std., jedoch nicht mehr als 4 g pro Tag. Nach Bestimmung der Empfindlichkeit des Erregers kann die Dosis entsprechend reduziert werden.

Bei Neugeborenen bis zu einem Alter von 14 Tagen darf eine Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht/24 Std. nicht überschritten werden.

**Perioperative Infektionsprophylaxe**

Zur perioperativen Infektionsprophylaxe sollte die Standard-Tagesdosis 30 bis 90 Minuten vor Operationsbeginn appliziert werden. In der Regel genügt eine einmalige Anwendung.

**Eingeschränkte Nieren- und/oder Leberfunktion**

Bei Einschränkung der Nierenfunktion ist es nicht notwendig die Dosis zu reduzieren, sofern die Leberfunktion intakt ist. Allerdings sollte bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≤ 10 ml/min eine Tagesdosis von 2 g bei Erwachsenen nicht überschritten werden.

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist es nicht notwendig die Dosis zu reduzieren, sofern die Nierenfunktion intakt ist.

Bei gleichzeitig eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion sind die Serumkonzentrationen von Ceftriaxon regelmäßig zu kontrollieren, um ggf. eine Dosisanpassung vornehmen zu können (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

**Hämo- und Peritonealdialyse**

Bei Hämodialysepatienten ist eine Tagesdosis von 1 g in der Regel ausreichend. Da Ceftriaxon nur in sehr geringem Maße dialysierbar ist, braucht die Dosis bei der Hämo- und Peritonealdialyse nicht erhöht zu werden. Eine Zusatzdosis ist ebenfalls nicht erforderlich.

Wegen der erheblichen Variabilität der Halbwertszeit bei diesen Patienten ist jedoch eine Kontrolle der Serumkonzentration von Ceftriaxon ratsam.

**Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD)**

Bei Patienten unter kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse kann Ceftriaxon entweder i.v. appliziert oder auch der ersten Dialyseflüssigkeit des jeweiligen Behandlungstages direkt zugefügt werden.

Die Inkompatibilität von Ceftriaxon und Calcium-haltigen i.v.-Lösungen ist auch hier zu beachten (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 6.2 und 6.6).

**Art der Anwendung**

Lösungsmittel, die Calcium enthalten, wie z.B. Ringer- oder Hartmann-Lösung dürfen nicht für die Rekonstitution von Ceftriaxon oder für die weitere Verdünnung einer rekonstituierten Lösung für die intravenöse



# Ceftriaxon-saar zur Infusion 1 g/2 g

Anwendung verwendet werden, weil sich Präzipitate bilden können. Calcium-Ceftriaxon-Präzipitationen können auch auftreten, wenn Ceftriaxon mit Calcium-haltigen Lösungen in derselben Infusionsleitung gemischt wird. Deshalb dürfen Ceftriaxon und Calcium-haltige Lösungen nicht gemischt oder gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 6.2).

## Intravenöse Kurzinfusion

Ceftriaxon-saar zur Infusion 1 g bzw. 2 g wird in geeigneten Infusionslösungen gelöst (siehe Abschnitt 6.6) und als intravenöse Kurzinfusion verabreicht. Die Infusionsdauer beträgt mindestens 30 Minuten.

Für Neugeborene und Säuglinge kann die niedrig dosierte Darreichungsform zur intravenösen Injektion auch mittels einer Kurzinfusion infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6).

## Dauer der Anwendung

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

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ceftriaxon und andere Cephalosporine.

Nachgewiesene frühere Soforttyp- und schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen gegen ein Penicillin oder ein anderes Betalactam-Arzneimittel (siehe auch Abschnitt 4.4).

Ceftriaxon ist kontraindiziert:

- bei Frühgeborenen bis zu einem korrigierten Alter von 41 Wochen (Schwangerschaftswoche + Lebenswoche)\*.
- bei reifen Neugeborenen (bis zu einem Alter von 28 Tagen)
  - mit Hyperbilirubinämie, Ikterus, Hypoalbuminämie oder Azidose, da in diesen Situationen die Eiweißbindung des Bilirubins wahrscheinlich gestört ist\*.
  - die eine intravenöse Calciumbehandlung oder Calcium-haltige Infusionen bereits erhalten oder voraussichtlich erhalten werden, wegen des Risikos von Ceftriaxon-Calcium-Präzipitationen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 6.2).

\* *In-vitro* Studien haben gezeigt, dass Ceftriaxon Bilirubin aus seiner Bindung an Serumalbumin verdrängen kann und sich bei diesen Patienten möglicherweise eine Bilirubin-Enzephalopathie entwickelt (siehe Abschnitt 4.4).

Die intramuskuläre Gabe von Ceftriaxon ist kontraindiziert zur Behandlung der Borreliose (Stadien II und III), zur Behandlung von schweren Infektionen und bei Kindern unter 2 Jahren wegen der geringen Muskelmasse (siehe Abschnitt 4.2).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Intravasale Ceftriaxon-Calcium-Ausfällungen

Bei Frühgeborenen und reifen Neugeborenen (bis 28 Tage) wurden Todesfälle mit Ceftriaxon-Calcium-Ausfällungen in der Lunge und in den Nieren nach Gabe von Ceftriaxon und Calcium-haltigen i.v.-Lösun-

gen beschrieben. In mindestens einem Fall wurden Ceftriaxon und Calcium zu verschiedenen Zeiten und über unterschiedliche Infusionslinien infundiert. Bei anderen Altersgruppen als bei Neugeborenen konnten bisher keine Fälle von intravasculären Ceftriaxon-Calcium-Ausfällungen nach gleichzeitiger Anwendung von Ceftriaxon und Calcium-haltigen i.v.-Lösungen und sonstigen Calcium-haltigen Arzneimitteln wissenschaftlich bestätigt werden. *In-vitro*-Studien belegen, dass Neugeborene ein erhöhtes Risiko für Ceftriaxon-Calcium-Präzipitationen im Vergleich zu anderen Altersgruppen haben.

Grundsätzlich darf Ceftriaxon bei Patienten aller Altersgruppen nicht mit Calcium-haltigen i.v.-Lösungen gemischt oder gleichzeitig angewendet werden, auch nicht über unterschiedliche Infusionslinien oder Infusionen an verschiedenen Stellen des Körpers (siehe Abschnitte 4.3, 4.8 und 6.2).

Bei Patienten älter als 28 Tage können Ceftriaxon und Calcium-haltige Lösungen jedoch nacheinander angewendet werden über Infusionszugänge an verschiedenen Stellen des Körpers, oder wenn die Infusionsleitungen zwischen den Infusionen ausgetauscht oder gründlich mit physiologischer Kochsalzlösung gespült werden, um eine Präzipitation zu vermeiden.

Bei Patienten, die Calcium-haltige Dauerinfusionen zur parenteralen Ernährung erhalten, sollte erwogen werden, eine alternative antibiotische Behandlung ohne vergleichbares Risiko von Präzipitation einzusetzen. Wenn die Anwendung von Ceftriaxon bei Patienten mit parenteraler Ernährung erforderlich ist, können die Lösungen zur parenteralen Ernährung gleichzeitig verabreicht werden, jedoch nur über verschiedene intravenöse Zugänge an verschiedenen Stellen des Körpers. Alternativ könnte die Infusion der Lösungen zur parenteralen Ernährung für die Zeit der Ceftriaxon-Infusion unterbrochen werden, mit der Maßgabe, die Infusionsleitungen zwischenzeitlich zu spülen (siehe Abschnitte 4.3, 4.8, 5.2 und 6.2).

Fälle von Ceftriaxon-Calcium-Ausfällungen nach gleichzeitiger Anwendung von Ceftriaxon und Calcium-haltigen Produkten zum Einnehmen oder zur intramuskulären Injektion wurden bisher nicht beschrieben.

## Ceftriaxon-Calcium-Ausfällungen in der Gallenblase

Nach Gabe von Ceftriaxon, üblicherweise in Dosierungen oberhalb der empfohlenen Normaldosierung, sind bei Ultraschalluntersuchungen der Gallenblase Schatten nachgewiesen worden, die als Gallensteine fehlgedeutet wurden. Es handelt sich dabei um Ceftriaxon-Calcium-Ausfällungen, die sich nach Unterbrechung oder Beendigung der Ceftriaxon-Behandlung wieder zurückbilden. Diese Ausfällungen können bei Patienten jedes Alters vorkommen. Nur selten treten entsprechende klinische Symptome auf, die üblicherweise auf konservative Maßnahmen oder den Abbruch der Ceftriaxon-Behandlung ansprechen.

Bei Kindern, die mit Ceftriaxon behandelt wurden, gibt es keine eindeutigen Hinweise auf die Entwicklung von Gallensteinen oder akuter Cholezystitis. In dieser Altersgruppe

sollten jedoch Dosen von mehr als 80 mg/kg Körpergewicht wegen des erhöhten Risikos einer Präzipitation in der Gallenblase möglichst vermieden werden – ausgenommen bei Meningitis.

Patienten mit Risikofaktoren für Gallenstau/Sludge, z.B. vorangegangene aufwändige Therapie, schwere Erkrankung und komplette parenterale Ernährung, haben ein erhöhtes Pankreatitisrisiko (siehe auch Abschnitt 4.8). Eine auslösende Rolle für mit Ceftriaxon in Zusammenhang stehende Gallenpräzipitationen ist nicht auszuschließen.

## Kombination mit anderen Arzneimitteln

Bei der Kombination mit anderen Arzneimitteln ist die physikalische und chemische Unverträglichkeit zu beachten. Ceftriaxon sollte nur mit den als kompatibel ausgewiesenen Arzneimitteln zusammen angewendet werden (siehe Abschnitte 6.2 und 6.6).

## Überempfindlichkeit/anaphylaktische Reaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen aller Schweregrade bis hin zum anaphylaktischen Schock können bei der Anwendung von Ceftriaxon auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Da eine Kreuzallergie zwischen Ceftriaxon, Penicillin und anderen  $\beta$ -Laktam-Antibiotika bestehen kann, müssen mit besonderer Sorgfalt entsprechend vorbekannte Überempfindlichkeitsreaktionen erfragt werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

Bei als nicht schwer einzuordnenden Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicillin und andere  $\beta$ -Laktam-Antibiotika kann Ceftriaxon mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit allergischer Reaktionsbereitschaft oder Asthma ist das Risiko für schwerwiegendere Überempfindlichkeitsreaktionen bei Injektions- bzw. Infusionsbehandlung erhöht, weshalb Ceftriaxon in solchen Fällen mit besonderer Vorsicht angewendet werden sollte.

Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Ceftriaxon sofort abgebrochen, und entsprechende Notfallmaßnahmen müssen unverzüglich eingeleitet werden.

## Auswirkungen auf die Haut

In seltenen Fällen traten bei Patienten unter Ceftriaxon-Therapie exfoliative Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die einen Hautausschlag entwickeln, müssen engmaschig überwacht und Ceftriaxon muss abgesetzt werden, wenn die Schädigung fortschreitet.

## Antibiotika-assoziierte Kolitis

Treten während oder bis zu 10 Wochen nach Behandlung schwere, anhaltende Durchfälle auf, so ist an eine antibiotika-assoziierte Kolitis zu denken (in den meisten Fällen verursacht durch *Clostridium difficile*). Diese durch eine Antibiotika-Behandlung ausgelöste Darmerkrankung kann lebensbedrohlich sein und erfordert eine sofortige und angemessene Behandlung.



# Ceftriaxon-saar zur Infusion 1 g/2 g

Jede Anwendung von Antibiotika kann zur Vermehrung von Erregern führen, die gegen das eingesetzte Arzneimittel unempfindlich sind. Auf Zeichen einer möglichen Folgeinfektion mit solchen Erregern ist zu achten (einschließlich Candida und anderen Pilzen). Folgeinfektionen sind entsprechend zu behandeln.

## Orale Kontrazeptiva

Die Anwendung von Ceftriaxon kann zu Erbrechen und Durchfall führen (siehe Abschnitt 4.8).

In diesem Fall kann die Wirksamkeit anderer eingenommener Arzneimittel, wie z.B. oraler Kontrazeptiva, beeinträchtigt werden.

## Monitoring

Bei langer Behandlungsdauer sollten in regelmäßigen Intervallen Blutbild- und Blutserumkontrollen der Leber- und Nierenfunktion erfolgen (siehe Abschnitt 2).

Bei gleichzeitigen Nieren- und Leberschäden sind die Serumkonzentrationen von Ceftriaxon regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.2).

Bei natriumarmer Diät sowie bei Patienten mit Elektrolytstörungen ist auf den Natriumgehalt von Ceftriaxon-saar zu achten (siehe Abschnitt 2).

## Einfluss auf labordiagnostische Untersuchungen

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

Bei Glukosebestimmungen im Harn können nicht-enzymatische Methoden ein falsch-positives Ergebnis liefern. Deshalb ist der Harnzucker unter der Therapie mit Ceftriaxon enzymatisch zu bestimmen.

Ceftriaxon kann zu falsch-positiven Ergebnissen von Galaktosämie-Bestimmungen führen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Klinisch relevante Wechselwirkungen konnten in pharmakokinetischen Studien für Ceftriaxon nicht nachgewiesen werden.

Zum Einfluss auf diagnostische Tests siehe Abschnitt 4.4.

## 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Über die Anwendung von Ceftriaxon bei schwangeren Frauen liegen keine Daten vor. Ceftriaxon ist plazentagängig. Tierexperimentelle Untersuchungen erbrachten keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte Ceftriaxon daher bis zum Vorliegen weiterer Erfahrungen während der Schwangerschaft, insbesondere in den ersten drei Monaten, nur nach strenger Nutzen-/Risikoabwägung angewendet werden.

Ceftriaxon wird in geringen Konzentrationen mit der Muttermilch ausgeschieden. Ceftriaxon sollte in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-/Risikoabwägung angewendet werden, wobei die möglichen Nachteile für den Säugling (Einfluss auf Darmflora mit möglicher Sprosspilzbesiedelung und Sensibilisierung gegen Cephalosporinantibiotika) berücksichtigt werden müssen.

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

Nach bisherigen Erfahrungen hat Ceftriaxon keinen Einfluss auf Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Für Ceftriaxon bekannte Nebenwirkungen wie Blutdruckabfall oder Schwindelzustände können jedoch die Ausübung der genannten Tätigkeiten beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.8).

## 4.8 Nebenwirkungen

Selten wurden schwere und in einigen Fällen tödlich verlaufende Nebenwirkungen bei Früh- und Neugeborenen (Alter < 28 Tage) berichtet, die mit intravenösem Ceftriaxon und Calcium behandelt worden waren. Ausfällungen von Ceftriaxon-Calciumsalz wurden post mortem in Lunge und Nieren beobachtet.

Das erhöhte Ausfällungsrisiko bei Neugeborenen ist im Vergleich zu Erwachsenen durch das geringe Blutvolumen und die längere Halbwertszeit von Ceftriaxon bedingt (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Bei Anwendung von Ceftriaxon wurden folgende weitere Nebenwirkungen beobachtet:

Siehe Tabelle

## 4.9 Überdosierung

Typische Intoxikationssymptome wurden bisher nicht beobachtet.

Bei Anwendung hoher Dosen, die öfter und schneller als im Abschnitt 4.2 angegeben verabreicht wurden, können bei gleichzeitigem Vorliegen einer Urolithiasis oder Cholelithiasis Koliken auftreten.

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

#### Pharmakotherapeutische Gruppe

Ceftriaxon ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Cephalosprine zur parenteralen Anwendung.

#### ATC-Code

J01DD04

#### Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Ceftriaxon beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

#### Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

#### Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Ceftriaxon kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalactamasen: Ceftriaxon kann durch bestimmte Betalacta-

Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
		Pilzinfektionen (z.B. orale und vaginale Candidiasis), Superinfektionen mit resistenten Bakterien			
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
			Eosinophilie, Leukozytopenie, Granulozytopenie (Neutropenie), geringgradige Verlängerung der Prothrombinzeit ohne erhöhte Blutungsneigung	Hämolytische Anämie, Agranulozytose (< 500/mm <sup>3</sup> )*, Thrombozytopenie	

Fortsetzung auf Seite 4

# Ceftriaxon-saar zur Infusion 1 g/2 g



Fortsetzung Tabelle

Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>					
	Herxheimer-artige Reaktionen**, Arzneimittelfieber, Schüttelfrost		Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie und anaphylaktoide Reaktionen) (siehe Abschnitt 4.4)		
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					
		Appetitlosigkeit			
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>					
		Kopfschmerzen, Schwindel			
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>					
		Stomatitis, Glossitis, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, weicher Stuhl, Durchfall	Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.4)	Antibiotika-assoziierte Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)	
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>					
Bei Kindern: Reversible Ceftriaxon-Calcium-Ausfällungen in der Gallenblase oder den Gallengängen, (siehe Abschnitt 4.4)	Anstieg der Leberenzyme im Serum (AST, ALT, alkalische Phosphatase)		Bei Erwachsenen: Reversible Ceftriaxon-Calcium-Ausfällungen in der Gallenblase oder den Gallengängen, (siehe Abschnitt 4.4)		
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>					
	Allergische Hautreaktionen (z.B. Dermatitis, Urtikaria, Exanthem, Pruritus), Ödeme		Schwere Hautreaktionen, inkl. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische, epidermale Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.4).		
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>					
	Arthritis				
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>					
		Nierenfunktionsstörung (einschließlich Erhöhung des Serumkreatinins und Oligurie)	Ceftriaxon-Calcium-Ausfällungen in der Niere*		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
	Entzündliche Reizungen der Venenwand (bis zur Thrombophlebitis), Schmerzen an der Injektionsstelle (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4), Hitzegefühl oder Brechreiz bei zu rascher i.v. Injektion				

\* meist nach 10-tägiger Behandlung und einer Gesamtdosis von ≥ 20 g Ceftriaxon. Bei länger dauernder Behandlung sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

\*\* Herxheimer-artige Reaktionen bei der Behandlung von Spirochätosen wie der Borreliose, die sich in Form von Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Gelenkschmerzen äußern. Dies ist eine Folge der bakteriziden Wirkung von Ceftriaxon auf Borrelien. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass dies eine häufig auftretende und gewöhnlich selbstlimitierende Konsequenz der antibiotischen Therapie der Borreliose ist. Nach einer längerdauernden Behandlung von Borreliose mit Ceftriaxon wurden häufig Symptome wie Hautreaktionen, Pruritus, Fieber, Leukopenie, Anstieg der Leberenzyme, Atembeschwerden und Gelenkschmerzen beschrieben. Diese Störungen entsprechen zum Teil den Symptomen der Borreliose.

\* meist bei Kindern älter als 3 Jahre, die entweder mit hohen täglichen Dosen (z.B. 80 mg/kg Körpergewicht pro Tag und mehr) oder mit Gesamtdosen über 10 g behandelt wurden und weitere Risikofaktoren aufwiesen (z.B. Einschränkungen der Flüssigkeitszufuhr, Bettruhe). Dieses Vorkommnis kann beschwerdefrei bleiben, aber auch Beschwerden auslösen und eventuell zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen. Diese Symptomatik ist jedoch nach Absetzen von Ceftriaxon rückbildungsfähig.



# Ceftriaxon-saar zur Infusion 1 g/2 g

masen hydrolysiert werden, insbesondere durch Betalactamasen mit erweitertem Spektrum (sog. extended spectrum betalactamases, ESBLs), die z. B. bei Stämmen von *Escherichia coli* oder *Klebsiella pneumoniae* vorkommen, oder durch konstitutiv gebildete Betalactamasen vom AmpC-Typ, die z. B. bei *Enterobacter cloacae* nachgewiesen wurden. Bei Infektionen durch Bakterien mit induzierbarer AmpC-Betalactamase und *in-vitro*-Empfindlichkeit gegenüber Ceftriaxon besteht die Gefahr, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver (dereprimierter) AmpC-Betalactamase-Bildung selektiert werden.

- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Ceftriaxon: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Ceftriaxon verantwortlich.
- Unzureichende Penetration von Ceftriaxon durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Ceftriaxon aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine vollständige Kreuzresistenz von Ceftriaxon besteht mit Cefotaxim sowie teilweise mit anderen Penicillinen und Cephalosporinen.

## Grenzwerte

Die Testung von Ceftriaxon erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	—*	—*
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte**	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

\* Für Staphylokokken wird das Testergebnis von Oxacillin übernommen. Methicillin(Oxacillin)-resistente Staphylokokken

werden als resistent gegen Cephalosporine bewertet.

\*\* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik.

## Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Ceftriaxon in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden.

Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Ceftriaxon anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien.

(Stand: 11.12.2007):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. Penicillin-resistenter Stämme)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Borrelia burgdorferi</i> <sup>o</sup>
<i>Escherichia coli</i> <sup>no</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>#no</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>o</sup>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>o</sup>
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>o</sup>
<i>Proteus mirabilis</i>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus hominis</i> <sup>+</sup>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Serratia marcescens</i>

<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Clostridium difficile</i>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Treponema pallidum</i>

<sup>o</sup> Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

<sup>s</sup> Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

<sup>+</sup> In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

<sup>#</sup> Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei ≥ 10%.

<sup>no</sup> Extended Spectrum Beta-Laktamase (ESBL) bildende Stämme sind immer resistent.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Ceftriaxon wird nach oraler Applikation nicht resorbiert.

### Bioverfügbarkeit

Nach intramuskulärer Injektion wird Ceftriaxon vollständig absorbiert und erreicht die maximalen Plasmakonzentrationen nach 2–3 Stunden.

### Verteilung

Ceftriaxon verteilt sich gut in verschiedene Gewebe und Gewebeflüssigkeiten. Nach der Gabe einer Dosis von 1–2 g konnten in 60 verschiedenen Geweben sowie in vielen Gewebeflüssigkeiten Konzentrationen nachgewiesen werden, die für mehr als 24 Stunden über den MHK-Werten für die meisten pathogenen Infektionserreger lagen.

Ceftriaxon dringt bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern in infektiös veränderte Meningen ein. Spitzenkonzentrationen von 18 mg/l werden im Liquor innerhalb von ca. 4 Stunden nach intravenöser Gabe einer Dosis von 50–100 mg/kg erreicht.

Das Verteilungsvolumen bei gesunden Erwachsenen beträgt 0,13 l/kg.

Ceftriaxon wird reversibel an Albumin gebunden. Die Plasmaproteinbindung beträgt bei Plasmakonzentrationen unter 100 mg/l

# Ceftriaxon-saar zur Infusion 1 g/2 g



etwa 95 %, wobei der gebundene Anteil mit steigender Konzentration abnimmt (bis auf 85 % bei einer Plasmakonzentration von 300 mg/l).

Ceftriaxon passiert die Plazentaschranke und wird in geringen Konzentrationen mit der Muttermilch ausgeschieden.

## Serumspiegel

Nach einer i.v. Infusion von 1 g Ceftriaxon über 30 Minuten betrugen die Serumkonzentrationen nach Beendigung der Infusion unmittelbar nach Infusionsende 123,2 µg/ml und zu den Zeitpunkten 1,5, 4, 12 und 24 Stunden nach Infusionsbeginn 94,81, 57,8, 20,2 und 4,6 µg/ml.

Nach i.m. Injektion von 1 g Ceftriaxon betrug die Serumkonzentration nach 1,5 Stunden 79,2 µg/ml und anschließend zum Zeitpunkt 4, 12 und 24 Stunden nach Injektion 58,2, 35,5 und 7,8 µg/ml.

## Biotransformation

Ceftriaxon wird keinem systemischen Metabolismus unterzogen, wird jedoch im Dünndarm durch Mikroorganismen abgebaut.

## Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6–9 Stunden.

Die totale Plasma-Clearance beträgt dosisabhängig 10–22 ml/min. Die renale Clearance beträgt 5–12 ml/min.

Ceftriaxon wird in den ersten 24 Stunden zu 50–60 % unverändert renal und zu 40–50 % unverändert mit der Galle in den Darm ausgeschieden, wo ein Abbau zu inaktiven Metaboliten erfolgt.

Die Harnausscheidung erfolgt durch glomeruläre Filtration. Eine tubuläre Sekretion findet nicht statt. Deshalb führt die gleichzeitige Gabe von Probenecid nicht zu einer Erhöhung der Serumspiegel.

## Nicht-Linearität

Für Ceftriaxon wurde eine nichtlineare Dosisabhängigkeit der Serumkonzentration beschrieben. Diese Nicht-Linearität wird durch eine konzentrationsabhängige Abnahme der Plasmaproteinbindung erklärt, die zu einem entsprechenden Anstieg in der Verteilung und Elimination führt.

## Spezielle Pharmakokinetik

### Neugeborene

In der ersten Lebenswoche werden 80 % einer Ceftriaxon-Dosis im Urin ausgeschieden. Während des ersten Lebensmonats passt sich die Ausscheidung von Ceftriaxon an diejenige bei Erwachsenen an. Bei Neugeborenen, die jünger als 8 Tage alt sind, ist die durchschnittliche Eliminations-Halbwertszeit im Vergleich zu jungen Erwachsenen zwei- bis dreimal verlängert.

Bei 3 Tage alten Neugeborenen beträgt die Eliminationshalbwertszeit ca. 16 Stunden und bei 9–30 Tage alten Neugeborenen ca. 9 Stunden. Deshalb sind in der Neugeborenenperiode besondere Dosierungsvorschriften zu beachten (siehe Abschnitt 4.2).

### Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion haben eine erhöhte Ausscheidung von Ceftriaxon in die Galle. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird die Aus-

scheidung von Ceftriaxon über die Nieren erhöht.

Bei Patienten mit gleichzeitig eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion kann die Eliminationshalbwertszeit verlängert sein (s.a. Abschnitt 4.2).

Bei terminaler Niereninsuffizienz ist die Eliminationshalbwertszeit deutlich verlängert und beträgt ca. 14 Stunden.

Ceftriaxon ist nicht dialysierbar. Dies gilt auch für Peritonealdialyse und Hämofiltration.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien nach wiederholter Gabe an Ratten erwies sich Ceftriaxon als systemisch und lokal gut verträglich; in der höchsten Dosisgruppe traten Gefäßverschlüsse an den Injektionsstellen auf.

Bei Hunden kam es nach wiederholter Gabe von Ceftriaxon über 4 Wochen bei einzelnen Tieren am Ende der Studie zu einer Verminderung der Lymphozytenzahl oder einer Erhöhung der Werte der GPT und der alkalischen Phosphatase.

Außerdem wurden Konkrementen in der Gallenblase gefunden. Die übrigen untersuchten Parameter waren normal und die Verträglichkeit gut.

Bei Affen traten nach wiederholter intravenöser Gabe bei den Tieren mit den höchsten Dosen Diarrhoen, Nephropathien und Präzipitate in der Gallenblase auf.

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf Embryotoxizität, Fetotoxizität, Teratogenität, nachteilige Effekte auf die Fertilität, die Geburt oder die peri- und postnatale Entwicklung.

*In vitro*- und *in vivo*-Untersuchungen mit Ceftriaxon ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sonstige Bestandteile: keine

### 6.2 Inkompatibilitäten

Mit Ceftriaxon sind nicht kompatibel:

- Calcium-haltige Lösungen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8). Insbesondere sollten Lösungsmittel, die Calcium enthalten (z.B. Ringer- oder Hartmann-Lösung), nicht verwendet werden, um Ceftriaxon aufzulösen oder um zubereitete Ceftriaxon-Lösungen weiter zu verdünnen für die intravenöse Anwendung, weil sich Präzipitate bilden können. Ceftriaxon darf nicht mit Calcium-haltigen Lösungen gemischt oder mit diesen zusammen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8).
- Aminoglykoside:  
Auf Grund einer physikalisch-chemischen Inkompatibilität mit allen Aminoglykosiden sollte Ceftriaxon nicht in einer Spritze oder Infusionslösung mit Aminoglykosiden verabreicht werden. Die beiden Antibiotika sind aus getrennten Applikationsinstrumenten an verschiedenen Stellen zu injizieren.
- Lösungen, die andere antimikrobielle Arzneimittel enthalten; bei gleichzeitiger

Anwendung müssen diese Präparate getrennt verabreicht werden.

Es gibt Berichte über eine Inkompatibilität von Ceftriaxon mit Amisacrin, Vancomycin und Fluconazol.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 6 Stunden bei 25 °C bzw. für 24 Stunden bei 2–8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

#### Ceftriaxon-saar zur Infusion 1 g

50 ml Durchstechflaschen aus Glas mit 1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
1 Durchstechflasche  
5 Durchstechflaschen  
10 Durchstechflaschen

#### Ceftriaxon-saar zur Infusion 2 g

50 ml Durchstechflaschen aus Glas mit 2 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
1 Durchstechflasche  
5 Durchstechflaschen  
7 Durchstechflaschen  
8 Durchstechflaschen  
10 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

#### Intravenöse Kurzinfusion

Dazu wird der Inhalt der Durchstechflasche zu 1 g bzw. 2 g in 40 ml der nachfolgend aufgeführten Calcium-freien Infusionslösungen durch Umschwenken gelöst:  
Isotonische Natriumchlorid-Infusionslösung oder Glucose-Infusionslösung 5 %.

Die Infusionsdauer beträgt mindestens 30 Minuten.

Für Früh-, Neugeborene und Säuglinge kann die erforderliche Dosis mittels einer Kurzinfusion verabreicht werden, indem die niedrig dosierte Darreichungsform zur intravenösen Injektion nach Vorschrift rekonstituiert wird (in 5 ml Wasser für Injektionszwecke) und einer isotonischen Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) hinzugefügt wird.

Die konzentrierten Injektionslösungen können eine schwach gelbliche Färbung aufweisen, wodurch die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceftriaxon-saar nicht beeinträchtigt wird.

Ceftriaxon-saar enthält kein Konservierungsmittel.

Die Lösungen sind unmittelbar nach der Zubereitung zu verwenden.

Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden.



# Ceftriaxon-saar zur Infusion 1 g/2 g

Der Inhalt der Durchstechflaschen ist zur einmaligen Entnahme bestimmt.

Reste von Infusionslösungen sind zu vernichten

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Chephasaar GmbH  
Mühlstraße 50  
66386 St. Ingbert  
Telefon: 06894/971-0  
Telefax: 06894/971-199

### Vertrieb

MIP Pharma GmbH  
Kirkeler Straße 41  
66440 Blieskastel

### Mitvertrieb

Rosen Pharma GmbH  
Kirkeler Straße 41  
66440 Blieskastel

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Ceftriaxon-saar zur Infusion 1 g:  
53575.00.01  
Ceftriaxon-saar zur Infusion 2 g:  
53576.00.01

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Ceftriaxon-saar zur Infusion 1 g:  
04.10.2004  
Ceftriaxon-saar zur Infusion 2 g:  
04.10.2004

## 10. STAND DER INFORMATION

September 2011

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin