

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ceftriaxone Fresenius Kabi 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie/infusie bevat natrium-ceftriaxone overeenkomend met 1 g ceftriaxone.

Natriumgehalte: 83 mg (overeenkomend met 3,6 mmol)

Dit product bevat geen hulpstoffen of bewaarmiddelen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Injectieflacons bevatten een wit of gelig poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ceftriaxone Fresenius Kabi 1 g is geïndiceerd voor de behandeling van de onderstaande infecties bij volwassenen en kinderen, inclusief voldragen neonaten (vanaf de geboorte):

- Bacteriële meningitis
- Longontsteking opgelopen buiten het ziekenhuis
- Longontsteking opgelopen tijdens een verblijf in het ziekenhuis
- Acute otitis media
- Intra-abdominale infecties
- Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis)
- Infecties van de botten en gewrichten
- Gecompliceerde infecties van de huid en weke delen
- Gonorrhoe
- Syfilis
- Bacteriële endocarditis

Ceftriaxone Fresenius Kabi 1 g kan gebruikt worden:

- Voor de behandeling van acute exacerbaties van chronische obstructieve longziekte bij volwassenen.
- Voor de behandeling van gedissemineerde lyme-borreliose (vroeg [stadium II] en late [stadium III]) bij volwassenen en kinderen inclusief neonaten vanaf 15 dagen oud.
- Voor pre-operatieve preventie van wondinfecties tijdens een operatie.
- Bij de behandeling van neutropene patiënten met koorts met een vermoedelijke bacteriële infectie als oorzaak.
- Bij de behandeling van patiënten met bacteriëmie die optreedt als gevolg van, of vermoed wordt het gevolg te zijn van, een van de bovenstaande infecties.

Ceftriaxone Fresenius Kabi 1 g dient in combinatie met andere antibacteriële middelen te worden toegediend indien het mogelijke scala van veroorzakende bacteriën niet binnen het werkingspectrum van ceftriaxone valt (zie rubriek 4.4).

De officiële richtlijnen omtrent het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen in overweging te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis hangt af van de ernst, gevoeligheid, plaats en het type infectie en van de leeftijd en hepato-renale functie van de patiënt.

De doses die in de onderstaande tabellen worden aanbevolen zijn de algemeen aanbevolen doses voor de desbetreffende indicaties. In uitzonderlijk ernstige gevallen moeten de doses aan de hoge kant van het aanbevolen dosisbereik worden overwogen.

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar (≥ 50 kg)

| Ceftriaxondosis* | Toedienings-frequentie** | Indicaties |
|------------------|--------------------------|---|
| 1-2 g | Eenmaal daags | Longontsteking opgelopen buiten het ziekenhuis |
| | | Acute exacerbaties van chronische obstructieve longziekte |
| | | Intra-abdominale infecties |
| | | Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis) |
| 2 g | Eenmaal daags | Longontsteking opgelopen tijdens een verblijf in het ziekenhuis |
| | | Gecompliceerde infecties van de huid en weke delen |
| | | Infecties van de botten en gewrichten |
| 2-4 g | Eenmaal daags | Behandeling van neutropene patiënten met koorts met een vermoedelijke bacteriële infectie als oorzaak |
| | | Bacteriële endocarditis |
| | | Bacteriële meningitis |

* Bij gedocumenteerde bacteriëmie moet de dosis aan de hoge kant van het aanbevolen dosisbereik worden overwogen.

** Tweemaal daagse toediening (eenmaal per 12 uur) kan worden overwogen wanneer hogere doses dan 2 g per dag worden toegediend.

Indicaties voor volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar (≥ 50 kg) waarbij een specifiek toedieningsschema gebruikt dient te worden:

Acute otitis media

Een enkele intramusculaire dosis Ceftriaxone Fresenius Kabi van 1-2 g kan worden toegediend. Beperkte gegevens suggereren dat bij een ernstig zieke patiënt of na falen van de voorgaande behandeling, Ceftriaxone Fresenius Kabi effectief kan zijn wanneer het wordt toegediend als een intramusculaire dosis van 1-2 g per dag gedurende 3 dagen.

Pre-operatieve preventie van wondinfecties tijdens een operatie
2 g als een enkele pre-operatieve dosis

Gonorrhoe

500 mg als een enkele intramusculaire dosis

Syfilis

De algemeen aanbevolen doses zijn 500 mg-1 g eenmaal daags, verhoogd tot 2 g eenmaal daags in het geval van neurosyfilis gedurende 10-14 dagen. De dosisaanbevelingen bij syfilis, waaronder neurosyfilis, zijn gebaseerd op beperkte data. Nationale of lokale richtlijnen moeten in aanmerking worden genomen.

Gedissemineerde lyme-borreliose (vroeg [stadium II] en late [stadium III])

2 g eenmaal daags gedurende 14-21 dagen. De aanbevolen behandelingsduur varieert en nationale of lokale richtlijnen moeten in aanmerking worden genomen.

Pediatrische patiënten

Neonaten, zuigelingen en kinderen in de leeftijd van 15 dagen tot 12 jaar (< 50 kg)

Bij kinderen met een lichaamsgewicht vanaf 50 kg dient de gebruikelijke volwassenendosering te worden gegeven.

| Ceftriaxonedosis* | Toedienings frequentie** | Indicaties |
|-----------------------------|---------------------------------|---|
| 50-80 mg/kg | Eenmaal daags | Intra-abdominale infecties |
| | | Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis) |
| | | Longontsteking opgelopen buiten het ziekenhuis |
| | | Longontsteking opgelopen tijdens een verblijf in het ziekenhuis |
| 50-100 mg/kg (maximaal 4 g) | Eenmaal daags | Gecompliceerde infecties van de huid en weke delen |
| | | Infecties van de botten en gewrichten |
| | | Behandeling van neutropene patiënten met koorts met een vermoedelijke bacteriële infectie als oorzaak |
| 80-100 mg/kg (maximaal 4 g) | Eenmaal daags | Bacteriële meningitis |
| 100 mg/kg (maximaal 4 g) | Eenmaal daags | Bacteriële endocarditis |

* Bij gedocumenteerde bacteriëmie moet de dosis aan de hoge kant van het aanbevolen dosisbereik worden overwogen.

** Tweemaal daagse toediening (eenmaal per 12 uur) kan worden overwogen wanneer hogere doses dan 2 g per dag worden toegediend.

Indicaties voor neonaten, zuigelingen en kinderen in de leeftijd van 15 dagen tot 12 jaar (< 50 kg) waarbij een specifiek toedieningsschema gebruikt dient te worden:

Acute otitis media

Voor de initiële behandeling van acute otitis media kan een enkele intramusculaire dosis Ceftriaxone Fresenius Kabi van 50 mg/kg worden toegediend. Beperkte gegevens suggereren dat bij een ernstig ziek kind of na falen van de initiële behandeling, Ceftriaxone Fresenius Kabi effectief kan zijn wanneer het wordt toegediend als een intramusculaire dosis van 50 mg/kg per dag dagelijks gedurende 3 dagen.

Pre-operatieve preventie van wondinfecties tijdens een operatie
50-80 mg/kg als een enkele pre-operatieve dosis

Syfilis

De algemeen aanbevolen doses zijn 75-100 mg/kg (maximaal 4 g) eenmaal daags gedurende 10-14 dagen. De dosisaanbevelingen bij syfilis, waaronder neurosyfilis, zijn gebaseerd op zeer beperkte gegevens. Nationale of lokale richtlijnen moeten in aanmerking worden genomen.

Gedissemineerde lyme-borreliose (vroeg [stadium II] en late [stadium III])

50-80 mg/kg eenmaal daags gedurende 14-21 dagen. De aanbevolen behandelingsduur varieert en nationale of lokale richtlijnen moeten in aanmerking worden genomen.

Neonaten in de leeftijd van 0 tot 14 dagen

Ceftriaxon is gecontra-indiceerd voor gebruik bij premature neonaten tot een postmenstruele leeftijd van 41 weken (aantal weken zwangerschap + aantal weken vanaf de geboorte).

| Ceftriaxonedosis* | Toedienings-frequentie | Indicaties |
|-------------------|------------------------|---|
| 20-50 mg/kg | Eenmaal daags | Intra-abdominale infecties |
| | | Gecompliceerde infecties van de huid en weke delen |
| | | Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis) |
| | | Longontsteking opgelopen buiten het ziekenhuis |
| | | Longontsteking opgelopen tijdens een verblijf in het ziekenhuis |
| | | Infecties van de botten en gewrichten |
| | | Behandeling van neutropene patiënten met koorts met een vermoedelijke bacteriële infectie als oorzaak |
| 50 mg/kg | Eenmaal daags | Bacteriële meningitis |
| | | Bacteriële endocarditis |

* Bij gedocumenteerde bacteriemie moet de dosis aan de hoge kant van het aanbevolen dosisbereik worden overwogen. Een maximale dagelijkse dosis van 50 mg/kg mag niet worden overschreden.

Indicaties voor neonaten in de leeftijd van 0 tot 14 dagen waarbij een specifiek toedieningsschema gebruikt dient te worden:

Acute otitis media

Voor de initiële behandeling van acute otitis media kan een enkele intramusculaire dosis Ceftriaxone Fresenius Kabi van 50 mg/kg worden toegediend.

Pre-operatieve preventie van wondinfecties tijdens een operatie
20-50 mg/kg als een enkele pre-operatieve dosis

Syfilis

De algemeen aanbevolen dosis is 50 mg/kg eenmaal daags gedurende 10-14 dagen. De dosisaanbevelingen bij syfilis, waaronder neurosyfilis, zijn gebaseerd op zeer beperkte data. Nationale of lokale richtlijnen moeten in aanmerking worden genomen.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling hangt af van het beloop van de ziekte. Het gebruik van ceftriaxone dient, net als bij antibioticagebruik in het algemeen, gedurende 48-72 uur te worden voortgezet na het moment waarop de patiënt koortsvrij is geworden of bacteriële eradicatie is bereikt.

Ouderen

Bij ouderen met een afdoende nier- en leverfunctie hoeft geen aanpassing van de aanbevolen dosering voor volwassenen plaats te vinden.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Uit de beschikbare gegevens blijkt geen noodzaak tot dosisaanpassing bij een licht of matig ernstig verminderde leverfunctie indien er niet tevens sprake is van een verminderde nierfunctie.

Er zijn geen onderzoeksgegevens beschikbaar over patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie bestaat geen noodzaak tot verlaging van de ceftriaxondosis indien er niet tevens sprake is van een verminderde leverfunctie. Alleen voor patiënten met preterminale nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min) geldt dat de ceftriaxondosis niet hoger mag zijn dan 2 g per dag.

Bij patiënten die gedialyseerd worden hoeft na de dialyse geen extra aanvullende dosis te worden toegediend. Ceftriaxone wordt niet door peritoneale of hemodialyse uit het lichaam verwijderd. Nauwlettende klinische controle gericht op de veiligheid en werkzaamheid wordt aangeraden.

Patiënten met een ernstig verminderde nier- en leverfunctie

Bij patiënten met zowel een ernstig verminderde nierfunctie als een ernstig verminderde leverfunctie wordt nauwlettende klinische controle gericht op de veiligheid en werkzaamheid aangeraden.

Wijze van toediening

Ceftriaxone Fresenius Kabi kan worden toegediend door middel van een intraveneuze infusie gedurende ten minste 30 minuten (aanbevolen toedieningswijze), door middel van langzame intraveneuze injectie gedurende 5 minuten, of door middel van een diepe intramusculaire injectie. Intermittente intraveneuze injecties moeten worden toegediend gedurende 5 minuten, bij voorkeur in grotere aderen. Intraveneuze doses van 50 mg/kg of meer bij zuigelingen en kinderen jonger dan 12 jaar moeten door middel van een infusie worden gegeven. Bij neonaten moeten intraveneuze doses gegeven worden gedurende 60 minuten om het mogelijke risico op bilirubine-encefalopathie te verminderen (zie rubriek 4.3 en 4.4). Intramusculaire injecties dienen goed in het binnenste van een relatief grote spier te worden toegediend en per injectieplaats mag maximaal 1 g worden geïnjecteerd. Intramusculaire toediening moet worden overwogen wanneer de intraveneuze toedieningsroute niet mogelijk is of wanneer deze minder geschikt is voor de patiënt. Voor doses hoger dan 2 g moet worden gekozen voor intraveneuze toediening.

Bij gebruik van lidocaïne als oplosmiddel mag de verkregen oplossing nooit intraveneus worden toegediend (zie rubriek 4.3). Bij dergelijk gebruik dient de informatie uit de Samenvatting van de Productkenmerken van lidocaïne in aanmerking te worden genomen.

Ceftriaxon is gecontra-indiceerd voor gebruik bij neonaten (≤ 28 dagen) die behandeling nodig hebben (of naar verwachting behandeling nodig hebben) met calciumhoudende intraveneuze oplossingen, waaronder continue infusie van een calciumhoudende oplossing, zoals parenterale voeding, in verband met het risico op neerslag van ceftriaxon-calcium (zie rubriek 4.3).

Calciumhoudende oplossingen (bv Ringer- of Hartmann-oplossing) mogen niet gebruikt worden om injectieflacons met ceftriaxone te reconstitueren of om een gereconstitueerde injectieflacon verder op te lossen voor intraveneuze-toediening omdat neerslag kan ontstaan.

Precipitatie van calcium-ceftriaxone kan ook gebeuren wanneer ceftriaxone gemengd wordt met calciumhoudende oplossingen in dezelfde infusielijn. Daarom mogen ceftriaxone en calciumhoudende oplossingen niet gemengd of tegelijkertijd toegediend worden (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 6.2).

Bij gebruik voor pre-operatieve preventie van wondinfecties tijdens een operatie dient ceftriaxone 30-90 minuten voor aanvang van de ingreep te worden toegediend.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een andere cefalosporine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Een voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheid voor (zoals een anafylactische reactie op) een ander type bèta-lactam-antibioticum (penicilline, monobactam of carbapenem).

Ceftriaxon is gecontra-indiceerd voor gebruik bij:

- Premature neonaten tot een postmenstruele leeftijd van 41 weken (aantal weken zwangerschap + aantal weken vanaf de geboorte)*
- Voldragen neonaten (tot een leeftijd van 28 dagen):
 - o met hyperbilirubinemie, geelzucht, hypoalbuminemie of acidose, aangezien bij deze aandoeningen waarschijnlijk sprake zal zijn van een verminderde bindingscapaciteit van bilirubine*
 - o die behandeling nodig hebben (of naar verwachting behandeling nodig hebben) met intraveneus toegediend calcium of calciumhoudende infusen, aangezien een dergelijke behandeling zou kunnen resulteren in neerslag van een ceftriaxon-calciumzout (zie rubriek 4.4, 4.8 en 6.2).

* In-vitro-studies hebben aangetoond dat ceftriaxone bilirubine kan verdringen van de bindingsplaatsen aan serum-albumine, wat kan leiden tot een mogelijk risico op bilirubine-encefalopathie bij deze patiënten.

Contra-indicaties van lidocaïne moeten uitgesloten worden vóór intramusculaire injectie van ceftriaxone wanneer lidocaïne-oplossing gebruikt wordt als oplosmiddel (zie rubriek 4.4). Zie in dit verband de Samenvatting van de Productkenmerken van lidocaïne, en in het bijzonder de informatie over contra-indicaties.

Ceftriaxonoplossingen die lidocaïne bevatten mogen nooit intraveneus worden toegediend

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Voor alle bèta-lactam-antibiotica geldt dat er ernstige en soms dodelijke overgevoeligheidsreacties zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Overgevoeligheidsreacties kunnen ook leiden tot het Kounis-syndroom, een ernstige allergische reactie die kan resulteren in een myocardinfarct (zie rubriek 4.8). Bij ernstige overgevoeligheidsreacties moet de behandeling met ceftriaxone onmiddellijk worden stopgezet en moeten er passende noodmaatregelen getroffen worden.

Voor aanvang van de behandeling dient te worden nagegaan of de patiënt in het verleden een ernstige overgevoeligheidsreactie heeft gehad op ceftriaxon, een andere cefalosporine of een ander type bèta-lactam-antibioticum. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van ceftriaxone bij patiënten met een voorgeschiedenis van niet-ernstige overgevoeligheid voor andere bèta-lactam-antibiotica.

Er zijn ernstige huidreacties (stevens-johnsonsyndroom, lyell-syndroom/toxische epidermale necrolyse) en geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), wat levensbedreigend of fataal kan zijn, gemeld tijdens de behandeling met ceftriaxon, maar de frequentie van deze bijwerkingen is niet bekend (zie rubriek 4.8).

Jarisch-herxheimerreactie (JHR)

Enkele patiënten met spirocheetinfecties kunnen kort na het starten van de behandeling met ceftriaxone een jarisch-herxheimerreactie (JHR) krijgen. JHR is gewoonlijk een aandoening die zelf verdwijnt of symptomatisch behandeld kan worden. Behandeling met antibiotica dient niet gestopt te worden indien deze reactie optreedt.

Encefalopathie

Encefalopathie is gemeld bij gebruik van ceftriaxon (zie rubriek 4.8), met name bij oudere patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2) of aandoeningen van het centraal zenuwstelsel. Als met ceftriaxon geassocieerde encefalopathie wordt vermoed (bijvoorbeeld verminderd bewustzijnsniveau, veranderde geestelijke toestand, myoclonie, convulsies) moet stopzetting van de behandeling met ceftriaxon worden overwogen.

Interactie met calciumhoudende geneesmiddelen

Er zijn, bij premature en voldragen neonaten jonger dan 1 maand, gevallen beschreven van dodelijke reacties met neerslag van calcium-ceftriaxon in de longen en nieren. Bij minimaal één van deze gevallen waren ceftriaxone en calcium op verschillende momenten en via verschillende intraveneuze lijnen toegediend. De beschikbare wetenschappelijke gegevens bevatten geen meldingen van bevestigde neerslag in de bloedvaten bij patiënten, anders dan neonaten, die behandeling met ceftriaxone en calciumhoudende oplossingen of andere calciumhoudende producten hebben ondergaan. Bij in-vitro-onderzoek is aangetoond dat de kans op neerslag van ceftriaxon-calcium bij neonaten groter is dan bij andere leeftijdsgroepen.

Voor patiënten van alle leeftijdsgroepen geldt dat ceftriaxone niet gemengd of gelijktijdig toegediend mag worden met een calciumhoudende intraveneuze oplossing, zelfs niet als de producten via verschillende infuuslijnen of op verschillende infusieplaatsen worden toegediend. Bij patiënten ouder dan 28 dagen mogen ceftriaxone en calciumhoudende oplossingen echter wel na elkaar worden toegediend indien er infuuslijnen op verschillende plaatsen worden gebruikt of indien de infuuslijnen tussen de verschillende infusies vervangen of grondig met een fysiologische zoutoplossing gespoeld worden om neerslagvorming te voorkomen. Voor patiënten bij wie continue infusie van totale parenterale voeding (TPV) met calciumhoudende oplossingen nodig is, kan de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg het gebruik van alternatieve antibacteriële behandelingen zonder een dergelijk risico van neerslagvorming mogelijk willen overwegen. Als het gebruik van ceftriaxone noodzakelijk wordt geacht voor een patiënt bij wie continue toediening van parenterale voeding nodig is, kunnen de TPV-oplossing en ceftriaxone gelijktijdig worden toegediend indien hiervoor afzonderlijke infuuslijnen op verschillende plaatsen worden gebruikt. Een andere mogelijkheid is om de infusie van de TPV-oplossing te onderbreken voor de duur van de infusie van ceftriaxone en de infuuslijnen tussen infusies van de verschillende oplossingen te spoelen (zie rubriek 4.3, 4.8, 5.2 en 6.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ceftriaxone Fresenius Kabi bij neonaten, zuigelingen en kinderen zijn vastgesteld voor de doseringen die vermeld zijn onder 'Dosering en wijze van toediening' (zie rubriek 4.2). Onderzoek heeft aangetoond dat ceftriaxon, net als enkele andere cefalosporinen, ertoe kan leiden dat bilirubine zijn binding aan serumalbumine verliest.

Ceftriaxon Fresenius Kabi is gecontra-indiceerd bij premature en voldragen neonaten die risico lopen op het ontwikkelen van bilirubine-encefalopathie (zie rubriek 4.3).

Immuungemedieerde hemolytische anemie

Er is immuungemedieerde hemolytische anemie waargenomen bij patiënten die behandeling ondergingen met antibacteriële middelen uit de cefalosporineklasse, waaronder Ceftriaxone Fresenius Kabi (zie rubriek 4.8). Bij zowel volwassenen als kinderen is melding gemaakt van ernstige, waaronder dodelijke, gevallen van hemolytische anemie tijdens het gebruik van Ceftriaxone Fresenius Kabi.

Als een patiënt tijdens het gebruik van ceftriaxone anemie ontwikkelt, dient de diagnose cefalosporinegeassocieerde anemie te worden overwogen en het gebruik van ceftriaxone te worden gestaakt tot de oorzaak is achterhaald.

Langdurige behandeling

Bij behandeling gedurende langere tijd dient met regelmatige tussenpozen een compleet bloedonderzoek te worden verricht.

Colitis/overmatige groei van ongevoelige micro-organismen

Met antibacteriële stoffen geassocieerde colitis en pseudomembraneuze colitis zijn voor bijna alle antibacteriële middelen, waaronder ceftriaxon, gemeld, en kunnen in mate van ernst variëren van licht tot levensbedreigend. Het is daarom belangrijk om deze diagnose te overwegen bij patiënten die tijdens of na de toediening van ceftriaxon last krijgen van diarree (zie rubriek 4.8). In dergelijke gevallen dient staking van de ceftriaxonbehandeling en toediening van een specifieke behandeling gericht tegen *Clostridium difficile* te worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, mogen niet worden toegediend.

Net als bij andere antibacteriële middelen zouden er superinfecties veroorzaakt door ongevoelige micro-organismen kunnen optreden.

Ernstige nier- en leverinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige nier- en leverinsufficiëntie wordt nauwlettende klinische controle gericht op de veiligheid en werkzaamheid aangeraden (zie rubriek 4.2).

Verstoring bij serologisch onderzoek

Bij een antiglobulinetest (Coombs test) kan verstoring optreden, aangezien het gebruik van Ceftriaxon Fresenius Kabi tot een fout-positieve uitslag kan leiden. Ook kan gebruik van Ceftriaxon Fresenius Kabi tot een fout-positieve uitslag leiden bij het testen op galactosemie (zie rubriek 4.8). Gebruik van een niet-enzymatische meetmethode voor het bepalen van de hoeveelheid glucose in de urine zou ook een fout-positieve uitslag kunnen opleveren. Tijdens de behandeling met Ceftriaxon Fresenius Kabi dient voor het bepalen van de hoeveelheid glucose in de urine een enzymatische meetmethode te worden gebruikt (zie rubriek 4.8).

De geschatte bloedglucosewaarden, verkregen met bepaalde bloedglucosemonitoring systemen, kunnen door de aanwezigheid van ceftriaxon incorrect lager zijn. Gelieve voor ieder systeem de gebruiksaanwijzingen te raadplegen. Indien nodig zullen alternatieve testmethodes worden gebruikt.

Antibacterieel spectrum

Ceftriaxon heeft een beperkt antibacterieel werkingsspectrum en is mogelijk niet geschikt voor gebruik als monotherapie ter behandeling van bepaalde soorten infecties, tenzij het desbetreffende pathogeen al is vastgesteld (zie rubriek 4.2). Bij polybacteriële infecties, waarbij zich onder de verdachte pathogenen ceftriaxonresistente organismen bevinden, moet de toediening van een additioneel antibioticum worden overwogen.

Gebruik van lidocaïne

Bij gebruik van een lidocaïneoplossing als oplosmiddel mag de ceftriaxonoplossing uitsluitend als intramusculaire injectie worden toegediend. Voorafgaand aan gebruik dienen de contra-indicaties van lidocaïne, waarschuwingen en andere relevante informatie uit de Samenvatting van de Productkenmerken van lidocaïne in overweging te worden genomen (zie rubriek 4.3). De lidocaïneoplossing mag in geen enkel geval intraveneus worden toegediend.

Galstenen

Wanneer op echobeelden schaduwen worden waargenomen, dient de aanwezigheid van calcium-ceftriaxonneerslag te worden overwogen. Op echobeelden van de galblaas zijn schaduwen waargenomen die ten onrechte werden aangezien voor galstenen. Deze werden vaker waargenomen bij gebruik van ceftriaxon doses van 1 g per dag of hoger. Met name bij de pediatrische patiënten moet voorzichtigheid in acht worden genomen. Een dergelijke neerslag zal verdwijnen na het staken van de

behandeling met ceftriaxon. Calcium-ceftriaxon-neerslag is slechts zelden gepaard gegaan met symptomen. In symptomatische gevallen wordt conservatieve niet-chirurgische behandeling geadviseerd en het staken van de behandeling moet door de arts worden overwogen, gebaseerd op een specifieke inschatting van de baten en de risico's (zie rubriek 4.8).

Cholestase

Er zijn gevallen van pancreatitis, mogelijk als gevolg van een galwegobstructie, gemeld bij patiënten die met Ceftriaxone Fresenius Kabi werden behandeld (zie rubriek 4.8). Het merendeel van deze patiënten presenteerde zich met risicofactoren voor cholestase en sludgevorming, zoals eerdere intensieve behandeling, ernstige ziekte en gebruik van totale parenterale voeding. Het bestaan van een aanleiding of cofactor voor het ontstaan van Ceftriaxone Fresenius Kabi-gerelateerde neerslag in de galblaas of galwegen kan niet worden uitgesloten.

Nierstenen

Gevalen van nierstenen zijn gemeld, welke reversibel waren na het staken van de behandeling met ceftriaxone (zie rubriek 4.8). In symptomatische gevallen moet echografie worden uitgevoerd. Het gebruik bij patiënten met een voorgeschiedenis van nierstenen of hypercalciurie moet door de arts worden overwogen, gebaseerd op een specifieke inschatting van de voordelen en de risico's.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 82,3 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 4,1% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er mogen geen calciumhoudende verdunningsmiddelen, zoals Ringer-oplossing of Hartmann-oplossing, gebruikt worden voor het reconstitueren van injectieflacons met Rocephin of voor het verder verdunnen van een gereconstitueerde injectieflacon voor intraveneuze toediening, aangezien zich dan een neerslag zou kunnen vormen. Er kan ook een neerslag van ceftriaxon-calcium worden gevormd als ceftriaxone in dezelfde intraveneuze toedieningslijn met een calciumhoudende oplossing wordt gemengd. ceftriaxone mag niet gelijktijdig worden toegediend met een calciumhoudende intraveneuze oplossing, waaronder continue infusies, bijvoorbeeld van parenterale voeding via een Y-stuk. Bij niet-neonatale patiënten mogen ceftriaxone en calciumhoudende oplossingen echter wel na elkaar worden toegediend indien de infuuslijnen tussen de verschillende infusies grondig met een verenigbare oplossing worden gespoeld. Bij *in-vitro*-onderzoek waarbij gebruik werd gemaakt van uit navelstrengbloed verkregen plasma van volwassenen en neonaten bleek dat bij neonaten sprake is van een verhoogde kans op neerslag van ceftriaxon-calcium (zie rubriek 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 en 6.2).

Gelijktijdig gebruik met orale anticoagulantia kan het anti-vitamine K-effect verhogen en daarmee het risk op bloedingen. Het wordt aanbevolen om de INR (International Normalised Ratio) regelmatig te controleren en de dosering van de anti-vitamine K-medicatie op geleide daarvan aan te passen, zowel gedurende als na de behandeling met ceftriaxone (zie rubriek 4.8).

Er zijn tegenstrijdige bevindingen gemeld ten aanzien van een mogelijk verhoogde mate van niertoxiciteit van aminoglycosiden wanneer deze worden gebruikt in combinatie met cefalosporinen. Bij dergelijk gebruik dient de aanbeveling van controle van de aminoglycosideconcentratie (en nierfunctie) in de klinische praktijk strikt te worden opgevolgd.

Bij een *in-vitro*-onderzoek werden antagonistische effecten waargenomen bij combinatie van chlooramfenicol en ceftriaxon. Het is niet bekend wat de klinische relevantie van deze bevinding is.

Er zijn geen gevallen gemeld van interactie tussen ceftriaxone en orale calciumhoudende producten of interactie tussen intramusculair ceftriaxone en calciumhoudende producten (intraveneus of oraal).

Bij patiënten die behandeling met ceftriaxone ondergaan, kan een antiglobulinetest een fout-positieve testuitslag opleveren.

Ook kan ceftriaxon, net als andere antibiotica, resulteren in een fout-positieve uitslag bij het testen op galactosemie.

Ook gebruik van niet-enzymatische meetmethoden voor het bepalen van de hoeveelheid glucose in de urine zou een fout-positieve uitslag kunnen opleveren. Daarom dient tijdens behandeling met ceftriaxone een enzymatische meetmethode te worden gebruikt bij het bepalen van de hoeveelheid glucose in de urine.

Er is geen verslechtering van de nierfunctie waargenomen na gelijktijdige toediening van grote doses ceftriaxone en krachtige diuretica (zoals furosemide).

Gelijktijdige toediening van probenecide resulteert niet in een verminderde eliminatie van ceftriaxon.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ceftriaxon passeert de placenta. Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ceftriaxone bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de embryonale/foetale, perinatale en postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Ceftriaxone dient tijdens de zwangerschap en in het bijzonder tijdens het eerste trimester van de zwangerschap alleen te worden gebruikt als de voordelen van het gebruik de risico's overtreffen.

Borstvoeding

Ceftriaxon wordt in lage concentraties in de moedermelk uitgescheiden, maar bij therapeutische doses van ceftriaxone worden geen effecten op met moedermelk gevoede zuigelingen verwacht. Een risico op diarree en schimmelinfectie van de slijmvliezen kan echter niet worden uitgesloten. Men dient rekening te houden met de mogelijkheid van sensibilisatie. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met ceftriaxone moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Uit onderzoek gericht op de voortplanting zijn geen nadelige gevolgen gebleken voor de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tijdens het gebruik van ceftriaxone kunnen bijwerkingen (zoals duizeligheid) optreden die invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen voorzichtig te zijn als zij rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen bij gebruik van ceftriaxone zijn eosinofilie, leukopenie, trombocytopenie, diarree, huiduitslag, en verhoogde concentraties van leverenzymen.

De frequenties van de bijwerkingen van ceftriaxone zijn vastgesteld aan de hand van gegevens uit klinische onderzoeken.

Bij het classificeren van de frequenties is de volgende conventie gehanteerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$) Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$) Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

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

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

| Systeem/ orgaanklasse | Vaak | Soms | Zelden | Niet bekend^a |
|--|--|---|----------------------------|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | Genitale schimmelinfectie | Pseudo-membraneuze colitis | Superinfectie ^b |
| Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen | Eosinofilie Leukopenie Trombocytopenie | Granulocytopenie Anemie Coagulopathie | | Hemolytische anemie ^b Agranulocytose |
| Immuunsysteem-aandoeningen | | | | Anafylactische shock Anafylactische reactie Anafylactoïde reactie Overgevoeligheid ^b Jarisch-herxheimerreactie (JHR) (zie rubriek 4.4) |
| Zenuwstelsel-aandoeningen | | Hoofdpijn Duizeligheid | Encefalopathie | Convulsie |
| Evenwichtsorganen ooraandoeningen | | | | Vertigo |
| Hartaandoeningen | | | | Kounis-syndroom |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen | | | Bronchospasme | |
| Maagdarmstelsel-aandoeningen | Diarree ^b Dunne ontlasting | Misselijkheid Braken | | Pancreatitis ^b Stomatitis Glossitis |
| Lever- en galaandoeningen | Verhoogde concentraties van leverenzymen | | | Neerslag in de galblaas ^b Kernicterus <u>Hepatitis^c</u> <u>Cholestatische hepatitis^{b,c}</u> |

| | | | | |
|--|-------------|---|---------------------------|---|
| Huid- en onderhuid-aandoeningen | Huiduitslag | Pruritus | Urticaria | Stevens-Johnson Syndroom ^b Toxische epidermale necrolyse ^b Erythema multiforme Acute gegeneraliseerde Exanthemateuze pustulose Geneesmiddelenexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4) |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | | Hematurie Glycosurie | Oligurie Neerslag in de nieren |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaats | | Flebitis Pijn op de injectieplaats | Oedeem Koude rillingen | |
| Onderzoeken | | Verhoogde Creatinineconcentratie in het bloed | | Fout-positieve uitslag bij anti-globulinetest ^b Fout-positieve uitslag bij test op galactosemie ^b Fout-positieve uitslag bij glucosebepaling met behulp van een niet-enzymatische meetmethode ^b |

^a Gebaseerd op postmarketingmeldingen. Aangezien de melding van deze bijwerkingen vrijwillig plaatsvond en betrekking had op een populatie van onbekende omvang, is het niet mogelijk om een betrouwbare schatting te doen van de frequentie van deze bijwerkingen, en daarom zijn de frequenties van deze bijwerkingen aangemerkt als 'niet bekend'.

^b Zie rubriek 4.4.

^c Meestal reversibel na stopzetting van de behandeling met ceftriaxon

Omschrijving van enkele bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen

Bij melding van diarree na het gebruik van ceftriaxone kunnen de klachten veroorzaakt zijn door *Clostridium difficile*. Er dient passende behandeling met vocht en elektrolyten te worden ingesteld (zie rubriek 4.4).

Neerslag van ceftriaxon-calciumzout

In zeldzame gevallen zijn ernstige, en soms dodelijke, bijwerkingen gemeld bij premature en voldragen neonaten (leeftijd < 28 dagen) die behandeling met intraveneuze ceftriaxone en calcium hadden ondergaan. Na overlijden werd neerslag van ceftriaxon-calciumzout waargenomen in de longen en nieren. Het verhoogde risico op neerslagvorming bij neonaten is toe te schrijven aan het feit

dat bij neonaten sprake is van een kleiner bloedvolume en een langere halfwaardetijd van ceftriaxone dan bij volwassenen (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Ceftriaxone neerslag in de urinewegen is gemeld, meestal bij kinderen behandeld met hoge doses (bijv. ≥ 80 mg/kg/dag óf een totale dosis van meer dan 10 g) en bij wie ook sprake is van andere risicofactoren (zoals dehydratie, bedgebondenheid). Dergelijke neerslagvorming kan asymptomatisch of symptomatisch verlopen, en kan ureterobstructie en postreënaal acuut nierfalen veroorzaken, maar is gewoonlijk omkeerbaar als het gebruik van ceftriaxone wordt gestaakt (zie rubriek 4.4).

Neerslag in de nieren is gemeld, voornamelijk bij kinderen ouder dan 3 jaar die behandeld werden met óf een hoge dagelijkse dosis (bijv. ≥ 80 mg/kg/dag) óf een totale dosis van meer dan 10 g en bij wie ook sprake was van andere risicofactoren (zoals vochtbeperking of bedgebondenheid). Bedlegerige of uitgedroogde patiënten hebben een verhoogde kans op neerslagvorming. Dergelijke neerslagvorming kan symptomatisch of asymptomatisch verlopen, kan nierinsufficiëntie en anurie veroorzaken en is omkeerbaar als het gebruik van ceftriaxone wordt gestaakt (zie rubriek 4.4).

Neerslag van ceftriaxon-calciumzout in de galblaas is waargenomen, voornamelijk bij patiënten die behandeld werden met doses hoger dan de aanbevolen standaarddosering. Bij kinderen hebben prospectieve onderzoeken bij intraveneuze toepassing een variabele incidentie van neerslag laten zien, met een incidentie van meer dan 30% bij sommige onderzoeken. Een langzame infusiesnelheid (infusie in 20-30 minuten) lijkt gepaard te gaan met een lagere incidentie. Deze neerslagvorming verloopt doorgaans asymptomatisch, maar in zeldzame gevallen ging de neerslag gepaard met klinische symptomen als pijn, misselijkheid en braken. In deze gevallen wordt symptomatische behandeling aangeraden. De neerslagvorming is doorgaans omkeerbaar als het gebruik van ceftriaxone wordt gestaakt (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Overdosering kan leiden tot de symptomen misselijkheid, braken en diarree. De ceftriaxonspiegel kan niet door middel van hemodialyse of peritoneale dialyse worden verlaagd. Er bestaat geen specifiek antidotum. Bij overdosering dient symptomatische behandeling te worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, derde-generatie- cefalosporinen, ATC-code: J01DD04.

Werkingsmechanisme

Ceftriaxon remt de synthese van bacteriële celwanden na hechting aan penicillinebindende eiwitten. Hierdoor wordt de biosynthese van de celwand (peptidoglycaan) onderbroken, wat leidt tot lyse en sterfte van de bacteriecel.

Resistentie

Resistentie van bacteriën tegen ceftriaxone kan het gevolg zijn van een of meer van de volgende mechanismen:

- hydrolyse door bèta-lactamases, waaronder ‘extended-spectrum beta-lactamases’ (ESBL’s), carbapenemases en AmpC-enzymen, die bij bepaalde aerobe gramnegatieve bacteriesoorten geïnduceerd of stabiel gederepresseerd kunnen worden;
- verminderde affiniteit tussen penicillinebindende eiwitten en ceftriaxon;
- ondoordringbaarheid van de buitenmembraan bij gramnegatieve organismen;
- aanwezigheid van bacteriële effluxpompen.

Gevoeligheidstestcriteria

In de onderstaande tabel worden de gevoeligheidscriteria voor de minimale remmende concentratie (MRC) weergegeven die zijn vastgesteld door de *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST):

| Pathoogeen | Verdunningstest (MRC, mg/l) | |
|---|-----------------------------|-----------|
| | Gevoelig | Resistent |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | ≤ 1 | > 2 |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | a. | a. |
| <i>Streptococcus</i> spp. (groep A, B, C en G) | b. | b. |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ≤ 0,5 ^c . | > 2 |
| Streptokokken uit de viridansgroep | ≤ 0,5 | > 0,5 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | ≤ 0,12 ^c . | > 0,12 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | ≤ 1 | > 2 |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | ≤ 0,12 | > 0,12 |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | ≤ 0,12 ^c . | > 0,12 |
| Niet-soortgerelateerd | ≤ 1 ^d | > 2 |

- Gevoeligheid afgeleid op basis van de gevoeligheid voor cefoxitine.
- Gevoeligheid afgeleid op basis van de gevoeligheid voor penicilline.
- Isolaten waarvoor de MRC van ceftriaxone uitkomt boven het gevoeligheids criterium zijn zeldzaam, en als ze gevonden worden, dient de test te worden herhaald; als de bevinding bevestigd wordt, dienen ze naar een referentielaboratorium te worden gestuurd.
- De gevoeligheids criteria zijn van toepassing op een dagelijkse intraveneuze dosis van 1 g x 1 en een hoge dosis van minstens 2 g x 1.

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

De prevalentie van verworven resistentie tegen bepaalde bacteriesoorten kan geografisch gezien en door de tijd variëren; plaatselijke resistentiegegevens zijn dan ook gewenst, met name bij de behandeling van ernstige infecties. Zo nodig dient deskundig advies te worden ingewonnen als de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van ceftriaxone voor de behandeling van ten minste een aantal soorten infecties twijfelachtig is.

| |
|------------------------------------|
| Doorgaans gevoelige soorten |
|------------------------------------|

Grampositieve aerobe bacteriën

Staphylococcus aureus (gevoelig voor methicilline)[‡]
Coagulase negatieve stafylokokken (gevoelig voor methicilline)[‡]
Streptococcus pyogenes (groep A)
Streptococcus agalactiae (groep B)
Streptococcus pneumoniae
Streptokokken uit de viridansgroep

Gramnegatieve aerobe bacteriën

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

Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan vormen

Grampositieve aerobe bacteriën

Staphylococcus epidermidis⁺
Staphylococcus haemolyticus⁺
Staphylococcus hominis⁺

Gramnegatieve aerobe bacteriën

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

Anaerobe bacteriën

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Clostridium perfringens

Inherent resistente organismen

Grampositieve aerobe bacteriën

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Gramnegatieve aerobe bacteriën

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobe bacteriën

Clostridium difficile

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

£ Alle stafylokokken die resistent zijn tegen methicilline zijn ook resistent tegen ceftriaxon.

+ Resistentiepercentages >50% in ten minste één regio

% ESBL-producerende stammen zijn altijd resistent

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De gemiddelde piekplasmaconcentratie van ceftriaxone na intraveneuze toediening van een ceftriaxonbolus van 500 mg en 1 g bedraagt respectievelijk circa 120 en 200 mg/l. De plasmaconcentratie van ceftriaxone na intraveneuze infusie van 500 mg, 1 g en 2 g ceftriaxone bedraagt respectievelijk circa 80, 150 en 250 mg/l. De gemiddelde piekplasmaconcentratie van ceftriaxone na intramusculaire injectie bedraagt ongeveer de helft van de waargenomen concentratie na intraveneuze toediening van een gelijkwaardige dosis. De maximale plasmaconcentratie na een enkelvoudige intramusculaire dosis van 1 g bedraagt circa 81 mg/l en wordt binnen 2 à 3 uur na toediening bereikt. De oppervlakte onder de plasmaconcentratietijdcurve na intramusculaire toediening is gelijk aan de oppervlakte onder de plasmaconcentratietijdcurve na intraveneuze toediening van een gelijkwaardige dosis.

Distributie

Het distributievolume van ceftriaxone is 7-12 liter. In het weefsel van onder andere de longen, het hart, de galwegen/lever, de tonsillen, het middenoor en neusslijmvlies en de botten, en in het hersenvocht, het pleuravocht, het prostaatvocht en de synoviale vloeistof zijn concentraties waarneembaar die de minimale remmende concentratie voor het merendeel van de relevante pathogenen ruim overschrijden. Na herhaalde toediening wordt een stijging van de gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) gezien van 8-15%; in de meeste gevallen wordt, afhankelijk van de gebruikte toedieningsweg, binnen 48-72 uur de steady-stateconcentratie bereikt.

Doordringing in specifieke weefsels

Ceftriaxon dringt door in de hersenvliezen. De mate van doordringing is het grootst wanneer de hersenvliezen ontstoken zijn. Bij patiënten met bacteriële meningitis bedraagt de gemiddelde piekconcentratie van ceftriaxone in het hersenvocht naar verluidt tot wel 25% van de plasmaspiegel, terwijl deze concentratie bij patiënten zonder ontstoken hersenvliezen slechts 2% van de plasmaspiegel bedraagt. De piekconcentratie van ceftriaxone in het hersenvocht wordt

ongeveer 4-6 uur na intraveneuze injectie bereikt. Ceftriaxone passeert de placentabarière en wordt in lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 4.6).

Eiwitbinding

Ceftriaxon wordt omkeerbaar gebonden aan albumine. De plasma-eiwitbinding bedraagt bij een plasmaconcentratie die lager is dan 100 mg/l ongeveer 95%. De binding is verzadigbaar, en het aandeel gebonden ceftriaxone neemt af bij verhoging van de concentratie (tot maximaal 85% bij een plasmaconcentratie van 300 mg/l).

Biotransformatie

Ceftriaxon wordt niet systemisch gemetaboliseerd, maar wordt door de darmflora omgezet in inactieve metabolieten.

Eliminatie

De plasmaklaring van het totaal aan ceftriaxone (zowel gebonden als ongebonden ceftriaxon) bedraagt 10-22 ml/min. De renale klaring bedraagt 5-12 ml/min. Van ceftriaxone wordt 50-60% onveranderd uitgescheiden via de urine, voornamelijk door middel van glomerulaire filtratie, terwijl 40-50% onveranderd wordt uitgescheiden via de gal. De eliminatiehalfwaardetijd van het totaal aan ceftriaxone is bij volwassenen circa 8 uur.

Patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie

Bij patiënten met een nier- of leverdisfunctie veranderen de farmacokinetische eigenschappen van ceftriaxone slechts minimaal, waarbij de halfwaardetijd slechts licht stijgt (minder dan tweemaal zo lang), zelfs bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie.

De relatief bescheiden verlenging van de halfwaardetijd bij patiënten met een verminderde nierfunctie is toe te schrijven aan een compenserende toename van de niet-renale klaring. Deze komt tot stand door een afname van de eiwitbinding en een overeenkomstige toename van de niet-renale klaring van het totaal aan ceftriaxon.

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie is geen sprake van een langere eliminatiehalfwaardetijd van ceftriaxon, dankzij een compenserende toename van de renale klaring. Ook deze toename komt tot stand door een verhoging van de ongebonden fractie ceftriaxone in het plasma, die bijdraagt aan de waargenomen paradoxale verhoogde klaring van het totaal aan ceftriaxon. Het distributievolume ondergaat hierbij een toename die correspondeert met de toename van de totale klaring.

Ouderen

Bij personen ouder dan 75 jaar is de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd doorgaans twee- of driemaal langer dan bij jonge volwassenen.

Pediatrische patiënten

Bij neonaten heeft ceftriaxone een langere halfwaardetijd. Vanaf de geboorte tot een leeftijd van 14 dagen zou de concentratie ongebonden ceftriaxone onder invloed van factoren zoals een verminderde glomerulaire filtratie en een afwijkende eiwitbinding verder kunnen toenemen. In de kinderleeftijd is de halfwaardetijd korter dan bij neonaten en volwassenen.

De plasmaklaring en het distributievolume van het totaal aan ceftriaxone zijn bij neonaten, zuigelingen en kinderen groter dan bij volwassenen.

Lineariteit/non-lineariteit

Ceftriaxon heeft een niet-lineaire farmacokinetiek, en alle farmacokinetische basisparameters, met uitzondering van de eliminatiehalfwaardetijd, zijn dosisafhankelijk indien wordt uitgegaan van de totale geneesmiddelconcentratie; deze parameters nemen minder dan evenredig toe met de dosis. De non-lineariteit is toe te schrijven aan verzadiging van de plasma-eiwitbinding. Non-lineariteit wordt dan ook alleen waargenomen voor het totaal aan ceftriaxone in het plasma, en niet voor vrij (ongebonden) ceftriaxon.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Zoals ook voor andere bèta-lactams geldt, is het percentage van het doseringsinterval waarbij de ongebonden concentratie boven de minimale remmende concentratie (MRC) van het geneesmiddel voor de afzonderlijke doelsoorten blijft (%T > MRC) de farmacokinetisch-farmacodynamische index die de beste correlatie vertoont met de *in-vivo*-werkzaamheid.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij dieronderzoek bleken hoge doses ceftriaxon-calciumzout bij honden en apen te leiden tot de vorming van concrementen en neerslag in de galblaas. De vorming van deze concrementen en neerslag bleek omkeerbaar te zijn. Bij dieronderzoek zijn geen reproductietoxiciteit en genotoxiciteit aangetoond. Er is geen carcinogeniteitsonderzoek met ceftriaxone verricht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Op grond van vermeldingen in de literatuur blijkt ceftriaxone niet verenigbaar te zijn met amsacrine, vancomycine, fluconazol en aminoglycosiden.

Oplossingen die ceftriaxone bevatten mogen niet gemengd worden met of toegevoegd worden aan andere middelen, uitgezonderd degene die gemeld zijn in rubriek 6.6. Vooral calciumhoudende oplossingen (bv ringer- of hartmann-oplossing) mogen niet gebruikt worden om injectieflacons met ceftriaxone te reconstitueren of om een gereconstitueerde injectieflacon verder op te lossen voor intraveneuze-toediening omdat er precipitatie kan vormen. Ceftriaxone mag niet gemengd of gelijktijdig toegediend worden met calciumhoudende oplossingen inclusief totale parenterale voeding (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.4 en 4.8).

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Oplossing na reconstitutie:

De oplossing blijft gedurende 12 uur chemisch en fysisch stabiel bij 25°C en gedurende 2 dagen bij 2°C tot 8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt wordt het aanbevolen het product onmiddellijk te gebruiken.

Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de in-use bewaartijden en condities. Deze zouden niet langer mogen zijn dan 24 uur bij 2 - 8°C, tenzij de reconstitutie plaatsvond in gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Voor de

bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

15 ml glazen injectieflacon van hydrolytische klasse 2 of 3 (Ph. Eur.), stop uit butylrubber met aluminium dop.

Verpakkingsgrootten: 5, 10 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ceftriaxone mag niet gemengd worden met dezelfde injectiespuit van een ander geneesmiddel behalve met een 1%-oplossing van lidocaïne hydrochloride (enkel voor intramusculaire injectie).

De gereconstitueerde oplossing moet gedurende 60 seconden geschud worden om een volledige oplossing van de ceftriaxone te bereiken.

De compatibiliteit is aangetoond met de volgende oplossingen:

- 0.9% natriumchloride oplossing (9 mg/ml)
- 1% Lidocaïne hydrochlorideoplossing (10 mg/ml)
- 5% glucose oplossing (50 mg/ml)
- Water voor injectie

Enkel de oplosmiddelen vermeld in onderstaande tabellen, mogen gebruikt worden voor reconstitutie voor de betreffende toedieningsroute.

Intramusculaire injectie:

| Oplosmiddel | Ceftriaxon poeder | Volume van het oplosmiddel | Ceftriaxone concentratie van de eindoplossing bij benadering |
|---------------------------------------|-------------------|----------------------------|--|
| 1 % Lidocaïne hydrochloride oplossing | 1 g | 3 ml | 285 mg/ml |

De oplossing moet diep in de bilspier geïnjecteerd worden.
Oplossingen van lidocaïne mogen niet intraveneus toegediend worden.

Intraveneuze injectie:

| Oplosmiddel | Ceftriaxon poeder | Volume van het oplosmiddel | Ceftriaxone concentratie van de eindoplossing bij benadering |
|----------------------|-------------------|----------------------------|--|
| Water for injections | 1 g | 10 ml | 100 mg/ml |

De injectie moet in 5 minuten toegediend worden, direct in de ader of via de bedrading van een intraveneuze infusie.

De gereconstitueerde oplossingen voor injectie hebben een lichtgele verkleuring, dit heeft geen invloed op de doeltreffendheid of de tolerantie van Ceftriaxone Fresenius Kabi 1 g.

Intraveneuze infusie:

| Oplosmiddel | Ceftriaxon poeder | Volume van het oplosmiddel | Ceftriaxone concentratie van de eindoplossing bij benadering |
|----------------------|-------------------|----------------------------|--|
| 0,9 % NaCl oplossing | 1 g | 20 ml | 50 mg/ml |
| 5% Glucose oplossing | 1 g | 20 ml | 50 ml/ml |

De reconstitutie voor een oplossing voor infusie klaar voor gebruik dient in twee stappen plaats te vinden om reconstitutie mogelijk te maken in het benodigde volume van de oplossing voor infusie:

1. Ceftriaxon Fresenius Kabi 1g poeder voor oplossing voor infusie wordt gereconstitueerd in de injectieflacon met 10 ml van een van de verenigbare intraveneuze oplossingen. Deze oplossing wordt overgebracht in een geschikte infuuszak. Gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden dienen in acht genomen worden.
2. Deze oplossing moet verdund worden met 9,5 ml van het gebruikte oplosmiddel om zo een eindvolume van 20 ml en een concentratie van 50 mg/ml te krijgen.

Het infuus dient gegeven te worden in minimaal 30 minuten.

Het is aan te bevelen de infuuslijn aan het eind van de infusie met één van de oplosmiddelen te spoelen om zeker te zijn dat het totale volume met Ceftriaxone Fresenius Kabi toegediend werd.

(Zie rubriek 4.2 voor meer informatie).

Gereconstitueerde oplossingen moeten visueel geïnspecteerd worden. Enkel heldere oplossingen, vrij van zichtbare deeltjes mogen gebruikt worden. Het gereconstitueerde product is voor eenmalig gebruik en elke ongebruikte oplossing moet worden vernietigd.

Alle ongebruikte producten moeten worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fresenius Kabi n.v./s.a.
Brandekensweg 9
2627 Schelle

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE325735

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20/10/2008
Datum van laatste verlenging: 20/07/2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2024