

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rocephine IM 1 g poeder + Lidocaïne 35 mg/ 3,5 ml oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon met poeder bevat 1 g ceftriaxon als ceftriaxonnatrium.

Elke 1 ml oplosmiddel bevat 10 mg lidocaïnehydrochloride, dat overeenkomt met 35 mg lidocaïnehydrochloride per 3,5 ml.

Voor de volledige lijst met hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Poeder: wit tot geelachtig-oranje kristallijn poeder.

Oplosmiddel: heldere kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rocephine 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

Rocephine 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.

Rocephine dient in combinatie met andere antibacteriële middelen te worden toegediend indien het mogelijke scala van veroorzakende bacteriën niet binnen het werkingspectrum van ceftriaxon 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.

** Tweemaaldaagse 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 Rocephine van 1-2 g kan worden toegediend. Beperkte gegevens suggereren dat bij een ernstig zieke patiënt of na falen van de voorgaande behandeling, Rocephine 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

Gonorroë

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. Bij kinderen moet de maximale enkele dosis lidocaïne niet hoger zijn dan 5 mg/kg lichaamsgewicht. Bij kinderen met obesitas moet de maximale dosis berekend worden op basis van het ideale lichaamsgewicht in relatie tot het geslacht en de leeftijd van het kind.

| Ceftriaxondosis* | Toedieningsfrequentie** | 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.

** Tweemaaldaagse 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 Rocephine van 50 mg/kg worden toegediend. Beperkte gegevens suggereren dat bij een ernstig ziek kind of na falen van de initiële behandeling, Rocephine 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)

| Ceftriaxondosis* | Toedieningsfrequentie | 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 bacteriëmie 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 Rocephine 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 ceftriaxon dient, net als bij antibioticagebruik in het algemeen, gedurende 48-72 uur te worden voortgezet na het moment waarop de patiënt koortsvrij is 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. Ceftriaxon 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

Rocephine kan worden toegediend door middel van een diepe intramusculaire injectie. Intramusculaire injecties dienen goed in het binnenste van een relatief grote spier te worden toegediend en per injectieplaats mag maximaal 1 g worden geïnjecteerd.

Omdat lidocaïne als oplosmiddel wordt gebruikt mag de verkregen oplossing nooit intraveneus worden toegediend (zie rubriek 4.3). Onopzettelijke intraveneuze injectie moet worden voorkomen door te aspireren vóór injectie.

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).

Bij gebruik voor pre-operatieve preventie van wondinfecties tijdens een operatie dient ceftriaxon 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

Ceftriaxon

Overgevoeligheid voor ceftriaxon of voor een andere cefalosporine.

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):

- met hyperbilirubinemie, geelzucht, hypoalbuminemie of acidose, aangezien bij deze aandoeningen waarschijnlijk sprake zal zijn van een verminderde bindingscapaciteit van bilirubine*
- 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 ceftriaxon bilirubine kan verdringen van de bindingsplaatsen aan serum-albumine, wat kan leiden tot een mogelijk risico op bilirubine-encefalopathie bij deze patiënten.

Lidocaïne

Contra-indicaties van lidocaïne moeten uitgesloten worden vóór intramusculaire injectie van ceftriaxon wanneer lidocaïne-oplossing gebruikt wordt als oplosmiddel (zie rubriek 4.4).

- Bekende overgevoeligheid voor lidocaïne of andere amide-anesthetica
- Volledig atrioventriculair blok
- Hypovolemie

Ceftriaxonoplossingen die lidocaïne bevatten mogen nooit intraveneus worden toegediend.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ceftriaxon

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 ceftriaxon 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 ceftriaxon 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).

Interactie met calciumhoudende producten

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 ceftriaxon 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 ceftriaxon 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 ceftriaxon 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 ceftriaxon 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 ceftriaxon noodzakelijk wordt geacht voor een patiënt bij wie continue toediening van parenterale voeding nodig is, kunnen de TPV-oplossing en ceftriaxon 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 ceftriaxon 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 Rocephine 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.

Rocephine 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 Rocephine (zie rubriek 4.8). Bij zowel volwassenen als kinderen is melding gemaakt van ernstige, waaronder dodelijke, gevallen van hemolytische anemie tijdens het gebruik van Rocephine.

Als een patiënt tijdens het gebruik van ceftriaxon anemie ontwikkelt, dient de diagnose cefalosporinegeassocieerde anemie te worden overwogen en het gebruik van ceftriaxon 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 Rocephine tot een fout-positieve uitslag kan leiden. Ook kan gebruik van Rocephine 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 Rocephine dient voor het bepalen van de hoeveelheid glucose in de urine een enzymatische meetmethode te worden gebruikt (zie rubriek 4.8).

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

Natrium

Rocephine IM 1 g poeder + Lidocaïne 35 mg/ 3,5 ml oplosmiddel voor oplossing voor injectie bevat 85,4 mg natrium per injectieflacon van 1 g, overeenkomend met 4,3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

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.

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-ceftriaxonneerslag 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 Rocephine 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 Rocephine-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 ceftriaxon (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.

Jarisch-herxheimerreactie (JHR)

Enkele patiënten met spirocheetinfecties kunnen kort na het starten van de behandeling met ceftriaxon 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.

Lidocaïne

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van lidocaïne (aanwezig in het oplosmiddel voor de intramusculaire injecties) bij patiënten met myasthenia gravis, epilepsie, verminderde hartgeleiding, congestief hartfalen, bradycardie of ademhalingsdepressie. Voorzichtigheid is ook geboden bij gebruik van lidocaïne in gevallen waar factoren bekend zijn om te interageren met lidocaïne en de beschikbaarheid ervan verhogen, het effect ervan versterken (b.v. fenytoïne) of de eliminatie ervan vertragen (b.v. in het geval van lever- of nierinsufficiëntie, waarbij de metabolieten van lidocaïne kunnen accumuleren).

Intramusculaire toediening van lidocaïne kan resulteren in verhoogde creatininefosfokinaseconcentraties, wat de diagnose van acuut myocardinfarct kan bemoeilijken. Er is bij dieren aangetoond dat lidocaïne porfyrogenisch is en gebruik ervan moet vermeden worden bij personen die aan porfyrie lijden.

Bij neonaten is de optimale serumconcentratie van lidocaïne, waarbij toxiciteit zoals convulsies en hartritmestoornissen vermeden wordt, niet bekend.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ceftriaxon

Er mogen geen calciumhoudende verdunningsmiddelen, zoals Ringer-oplossing of Hartmann-oplossing, gebruikt worden voor het reconstitueren van injectieflacons met Rocephine 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 ceftriaxon in dezelfde intraveneuze toedieningslijn met een calciumhoudende oplossing wordt gemengd. Ceftriaxon 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 ceftriaxon 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 ceftriaxon (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 ceftriaxon en orale calciumhoudende producten of interactie tussen intramusculair ceftriaxon en calciumhoudende producten (intraveneus of oraal).

Bij patiënten die behandeling met ceftriaxon 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 ceftriaxon 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 ceftriaxon en krachtige diuretica (zoals furosemide).

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

Lidocaïne

Farmacokinetische interacties: lidocaïne is een substraat van de CYP450-enzymen CYP1A2 en CYP3A4. Het metabolisme van lidocaïne kan daarom geremd worden door gelijktijdige toediening van CYP-remmers (zoals claritromycine, erytromycine, cimetidine) en kan verhoogd worden door gelijktijdige toediening van enzyminductoren (zoals barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine).

Farmacodynamische interacties: Systemische toxische effecten kunnen additief zijn gedurende gelijktijdig gebruik van werkzame stoffen die structurele analogen van lokale amide-anesthetica zijn (bijvoorbeeld antiaritmica zoals mexiletine of tocaïnide). De i.m. injectie van Rocephine (met een oplosmiddel dat lidocaïne bevat) moet daarom met bijzondere voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die worden behandeld met zulke geneesmiddelen. De effecten van spierrelaxantia kunnen worden vergroot door lidocaïne.

Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van de geneesmiddelen die gelijktijdig worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Ceftriaxon

Zwangerschap

Ceftriaxon passeert de placenta. Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ceftriaxon 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). Ceftriaxon 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 ceftriaxon 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 ceftriaxon 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.

Lidocaïne

Zwangerschap

Hoewel dieronderzoek geen bewijs laat zien van schadelijke effecten op de foetus, mag lidocaïne niet worden toegediend tijdens vroege zwangerschap tenzij de voordelen opwegen tegen de nadelen.

Borstvoeding

Kleine hoeveelheden lidocaïne worden in de borstmelk uitgescheiden en de kans op allergische reacties bij het kind, hoewel gering, moet in gedachte worden gehouden wanneer lidocaïne wordt gebruikt bij moeders die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid bij gebruik van lidocaïne.

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

Tijdens het gebruik van ceftriaxon 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

Ceftriaxon

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

De frequenties van de bijwerkingen van ceftriaxon 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 ^b | Superinfectie ^b |

| Systeem/ orgaanklasse | Vaak | Soms | Zelden | Niet bekend^a |
|--|--|---|-------------------------|--|
| 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) ^b |
| Zenuwstelsel-aandoeningen | | Hoofdpijn Duizeligheid | Encefalopathie | Convulsie |
| Evenwichtsorganen ooraandoeningen | | | | Vertigo |
| Hartaandoeningen | | | | Kounis-syndroom ^b |
| 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 Hepatitis ^c Cholestatische hepatitis ^{b,c} |
| Huid- en onderhuid-aandoeningen | Huiduitslag | Pruritus | Urticaria | Stevens-Johnsonsyndroom ^b Toxische epidermale necrolyse ^b Erythema multiforme Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose Geneesmiddel-exantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) ^b |
| Nier- en urineweg-aandoeningen | | | Hematurie Glycosurie | Oligurie Neerslag in de nieren (omkeerbaar) |

| Systeem/ orgaanklasse | Vaak | Soms | Zelden | Niet bekend ^a |
|--|------|--|---------------------------|--|
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen | | Flebitis Reacties op de injectieplaats Pyrexie | Oedeem Koude rillingen | |
| Onderzoeken | | Verhoogde creatinine- concentratie in het bloed | | Fout-positieve uitslag bij antiglobulinetest ^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 ceftriaxon 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 ceftriaxon 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 ceftriaxon 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 postrenaal acuut nierfalen veroorzaken, maar is gewoonlijk omkeerbaar als het gebruik van ceftriaxon 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 ceftriaxon wordt gestaakt (zie rubriek 4.4).

Reacties op de injectieplaats

IM-injectie is klinisch pijnlijk. Andere reacties op de injectieplaats zijn erytheem op de injectieplaats, extravasatie op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats, huiduitslag op de injectieplaats, jeuk op de injectieplaats, ontsteking op de injectieplaats, verharding op de injectieplaats en hematoom op de injectieplaats. Complicaties zoals infectie op de injectieplaats en abces op de injectieplaats zijn zelden gemeld.

Lidocaïne

Hieronder worden bijwerkingen beschreven die waargenomen zijn bij gebruik van lidocaïne. Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar voor het gecombineerde gebruik van ceftriaxon en lidocaïne.

Bijwerkingen van lidocaïne zijn meestal het resultaat van verhoogde plasmaconcentraties als gevolg van onopzettelijke intravasculaire injectie, overdosering of snelle absorptie vanuit goed doorbloede gebieden, of kunnen het gevolg zijn van overgevoeligheidsreacties, idiosyncrasie of verminderde verdraagbaarheid van de patiënt. Systemische toxiciteit betreft voornamelijk het centraal zenuwstelsel en/of het cardiovasculaire systeem.

| Systeem/ orgaanklasse | Vaak | Soms | Zelden | Niet bekend |
|---|-------------|-------------|---|---|
| Immuunsysteemaandoeningem | | | Overgevoeligheidsreacties (allergische of anafylactoïde reacties en anafylactische shock) | |
| Psychische stoornissen | | | | Zenuwachtigheid |
| Zenuwstelselaandoeningen | | | | Duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd Tremor Circumorale paresthesie Doof gevoel van de tong Slaperigheid Convulsies Coma |
| Oogaandoeningen | | | | Wazig zien Diplopie Voorbijgaande amaurose |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | | | | Tinnitus Hyperacusis |
| Hartaandoeningen | | | | Bradycardie Myocarddepressie Hartritmestoornis Hartstilstand |
| Bloedvataandoeningen | | | | Hypotensie Circulatoire collaps |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | | | Dyspneu Bronchospasmen Ademhalingsdepressie |
| Maagdarmstelselaandoeningen | | | | Misselijkheid Braken |

| Systeem/ orgaanklasse | Vaak | Soms | Zelden | Niet bekend |
|--------------------------------|-------------|-------------|---------------|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | | | Huiduitslag Urticaria Oedeem (waaronder angio-oedeem en gezichtsoedeem) |

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 het nationale meldsysteem :

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
 www.fagg.be
 Afdeling Vigilantie:
 Website: www.eenbijwerkingmelden.be
 e-mail: adr@fagg.fagg.be

4.9 Overdosering

Ceftriaxon

Symptomen

Overdosering kan leiden tot de symptomen misselijkheid, braken en diarree.

Behandeling

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.

Lidocaïne

Symptomen

Overdosering met lidocaïne kan zich uiten in een voorbijgaande stimulering van het centraal zenuwstelsel met vroege symptomen: geeuwen, rusteloosheid, duizeligheid, misselijkheid, braken, dysartrie, ataxie, gehoor- en visusstoornissen. Bij matige intoxicatie kunnen spiertrekkingen en convulsies voorkomen, mogelijk gevolgd door bewusteloosheid, ademhalingsdepressie en coma. Bij zeer ernstige intoxicatie, als gevolg van verminderde contractiliteit van het myocard en vertraagde impulsgeleiding, kan worden verwacht dat hypotensie en cardiovasculaire collaps gevolgd zullen worden door volledig atrioventriculair blok en hartstilstand.

Behandeling

Convulsies, hypotensie, ademhalingsdepressie en cardiale bijwerkingen moeten behandeld worden indien nodig. Continue optimale zuurstoftoevoer en beademing en ondersteuning van de bloedsomloop alsook behandeling van acidose zijn van wezenlijk belang.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Ceftriaxon

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, derdegeneratie-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 ceftriaxon kan het gevolg zijn van een of meer van de volgende mechanismen:

- hydrolyse door bèta-lactamasen, waaronder 'extended-spectrum beta-lactamases' (ESBL's), carbapenemasen 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):

| Pathofoon | 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 |

- a. Gevoeligheid afgeleid op basis van de gevoeligheid voor cefoxitine.
- b. Gevoeligheid afgeleid op basis van de gevoeligheid voor penicilline.
- c. Isolaten waarvoor de MRC van ceftriaxon 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.
- d. 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 ceftriaxon voor de behandeling van ten minste een aantal soorten infecties twijfelachtig is.

Doorgaans gevoelige soorten

Grampositieve aerobe bacteriën

Staphylococcus aureus (gevoelig voor methicilline)^f
Coagulasenegatieve stafylokokken (gevoelig voor methicilline)^f
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

Lidocaïne

Lidocaïne (aanwezig in het oplosmiddel voor de i.m. injectie) is een lokaal anestheticum van het amidetype. Het wordt gebruikt voor lokale en zenuwblokaneesthesie via gebruiksfhankelijke natriumkanaalblokkade. Het heeft een snelle werking (ongeveer 15 minuten na intramusculaire injectie). De effecten houden ongeveer 60 tot 90 minuten aan na intramusculaire injectie.

In een klinisch onderzoek bleek dat 1% lidocaïneoplossing de pijn reduceerde (>6x verlaging van de pijn beoordelingsscore 15 minuten na injectie, $p < 0,01$) na intramusculaire toediening van Rocephine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De hieronder weergegeven farmacokinetische resultaten zijn gebaseerd op onderzoeken waarbij Rocephine of lidocaïne als monotherapie werd toegediend. Lidocaïne heeft geen effect op de farmacokinetiek van ceftriaxon na intramusculaire toediening van Rocephine.

Ceftriaxon

Absorptie

De gemiddelde piekplasmaconcentratie van ceftriaxon 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 ceftriaxon 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 ceftriaxon 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 ceftriaxon in het hersenvocht wordt ongeveer 4-6 uur na intraveneuze injectie bereikt. Ceftriaxon passeert de placenta 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 ceftriaxon 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 ceftriaxon (zowel gebonden als ongebonden ceftriaxon) bedraagt 10-22 ml/min. De renale klaring bedraagt 5-12 ml/min. Van ceftriaxon 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 ceftriaxon 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 ceftriaxon 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 ceftriaxon 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 ceftriaxon een langere halfwaardetijd. Vanaf de geboorte tot een leeftijd van 14 dagen zou de concentratie ongebonden ceftriaxon 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 ceftriaxon 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 ceftriaxon 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.

Lidocaïne

Absorptie

Lidocaïne wordt snel geabsorbeerd, waarbij de absorptiesnelheid afhankelijk is van de vascularisatie van de injectieplaats.

Distributie

Lidocaïne heeft bij steady state een distributievolume van 91 liter.

Doordringing in specifieke weefsels

Lidocaïne passeert gemakkelijk de placenta en een evenwicht in de concentratie van ongebonden geneesmiddel wordt snel bereikt. De mate van eiwitbinding bij de foetus is lager dan bij de moeder, wat resulteert in lagere plasmaconcentraties bij de foetus.

Eiwitbinding

De plasma-eiwitbinding van lidocaïne is concentratie-afhankelijk en binding is verlaagd bij verhoging van de concentratie. Bij concentraties van 1 tot 5 µg/ml is 60%-80% van de lidocaïne gebonden aan eiwit. Binding is ook afhankelijk van de plasmaconcentraties van α 1-glycoproteïnezuur.

Er is aangetoond dat lidocaïne de bloed-hersenbarrière passeert.

Biotransformatie

Lidocaïne wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door de lever. De voornaamste metabolieten van lidocaïne zijn monoethylglycine xylidide, glycinexylidide, 2,6-dimethylaniline en 4-hydroxy-2,6-dimethylaniline. Zowel CYP1A2 als CYP3A4 worden geacht betrokken te zijn bij de N-dealkylering van lidocaïne naar monoethylglycine xylidide. Het metaboliet 2,6-dimethylaniline wordt door CYP2A6 en CYP2E1 omgezet in 4-hydroxy-2,6-dimethylaniline.

Eliminatie

De klaring van lidocaïne in plasma na intraveneuze bolustoediening is 9 tot 10 ml/min/kg. De eliminatiehalfwaardetijd van lidocaïne na intraveneuze bolusinjectie is over het algemeen 1,5 tot 2 uur.

De halfwaardetijd van monoethylglycine xylidide is ongeveer 2,3 uur; de halfwaardetijd van glycinexylidide is ongeveer 10 uur en dit metaboliet kan accumuleren na langdurige toediening.

Slechts 3% van lidocaïne wordt onveranderd uitgescheiden door de nieren. Ongeveer 73% van lidocaïne komt in de urine voor als het 4-hydroxy-2,6-dimethylaniline metaboliet.

Patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie

De halfwaardetijd van lidocaïne na intraveneuze toediening is ongeveer 3-maal hoger bij patiënten met verminderde leverfunctie.

Mild tot matig verminderde nierfunctie (CrCl 30-60 ml/min) heeft geen effect op de farmacokinetiek van lidocaïne maar kan de accumulatie van het glycinexylidide metaboliet na intraveneuze toediening verhogen. Echter, bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (CrCl <30 ml/min) neemt de klaring van lidocaïne met de helft af en de halfwaardetijd wordt ongeveer verdubbeld, met een verhoogde accumulatie van het glycinexylidide metaboliet.

De farmacokinetiek van lidocaïne en de voornaamste metaboliet monoethylglycine xylidide wordt niet significant veranderd bij patiënten die hemodialyse ondergaan die een intraveneuze dosering van lidocaïne krijgen.

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 galbaas. De vorming van deze concrementen en neerslag bleek omkeerbaar te zijn. Bij dieronderzoek zijn geen reproductietoxiciteit en genotoxiciteit aangetoond. Er is geen carcinogeniteitsonderzoek met ceftriaxon verricht.

Preklinische onderzoeken naar de combinatie van ceftriaxon en lidocaïne zijn niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ceftriaxonpoeder : geen hulpstof.

Lidocaïne-oplosmiddel : water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

Oplossingen die ceftriaxon bevatten mogen niet worden gemengd met of toegevoegd aan andere middelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6. Er mogen in het bijzonder geen calciumhoudende verdunningsmiddelen (zoals Ringer-oplossing of Hartmann-oplossing) gebruikt worden voor het reconstitueren van injectieflacons met ceftriaxon. Ceftriaxon mag niet gemengd of gelijktijdig toegediend worden met oplossingen die calcium bevatten waaronder totale parenterale voeding (zie rubriek 4.2, 4.3, 4.4 en 4.8).

Als behandeling met een combinatie van een ander antibioticum samen met Rocephine wordt beoogd, mag de toediening niet in dezelfde spuit of in dezelfde infusieoplossing plaatsvinden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacons of ampullen: 3 jaar

Chemische en fysische stabiliteit in gebruik van het gereconstitueerde middel is aangetoond voor ten minste 6 uur tot 25°C of 24 uur bij 2-8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product direct worden gebruikt. Indien het product niet direct wordt gebruikt, zijn de gehanteerde bewaartijden en condities voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker/toediener en mogen niet langer zijn dan de hierboven genoemde tijden voor chemische en fysische stabiliteit in gebruik.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na reconstitutie van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ceftriaxonpoeder : glazen injectieflacon met fluorbutylrubberen stopper met aluminium dop.

Lidocaine-oplosmiddel : glazen ampul met 3,5 ml oplossing. Verpakkingsgrootte van 1 flacon en 1 ampul.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bereiding van oplossingen voor injectie:

Het is aangeraden om vers bereide oplossingen te gebruiken. Voor bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

Rocephine mag niet in dezelfde spuit gemengd worden met een ander middel dan 1% lidocaïnehydrochloride oplossing (alleen voor intramusculaire injectie).

Rocephine wordt binnen 150 seconden volledig gereconstitueerd in het betreffende oplosmiddel. De gereconstitueerde oplossing is een heldergele tot bruingele oplossing.

Gebruik bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar (≥ 50 kg)

1 g Rocephine wordt opgelost in 3,5 ml van 1% lidocaïnehydrochloride oplossing. De injectieflacon moet voorzichtig tussen de handpalmen worden gerold en visueel worden geïnspecteerd om er zeker van te zijn dat de reconstitutie volledig is en dat er geen deeltjes aanwezig zijn. De oplossing moet worden toegediend via een diepe intramusculaire injectie. Doseringen van meer dan 1 g moeten worden opgesplitst en op meer dan 1 injectieplaats worden toegediend.

Gebruik bij pediatrische patiënten

Pasgeborenen, zuigelingen en kinderen van 15 dagen tot 12 jaar (< 50 kg)

Het substitutievolume van 1 g Rocephine is 0,71 ml in 1% lidocaïnehydrochloride oplossing. Dit vereist compensatie van het volume oplosmiddel om dosering op basis van het gewicht te vergemakkelijken (vooral bij kinderen tot 12 jaar), als slechts een deel van de totale oplossing wordt afgemeten en toegediend. Om een finale oplossing met een concentratie van 285 mg/ml te bereiden, reconstitueert u 1 g Rocephine in 2,9 ml 1% lidocaïnehydrochloride-oplossing.

Doseringen van meer dan 1 g moeten worden opgesplitst en op meer dan 1 injectieplaats worden toegediend.

Zie ook de informatie opgenomen in rubriek 6.2.

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

N.V. Roche S.A., Dantestraat 75, B-1070 Brussel

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

BE129927

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING – VERLENGING VAN DE VERGUNNING

05/12/1984 – 24/06/2002

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2024

Goedkeuringsdatum: 06/2024