

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ceftriaxone Kalceks 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Ceftriaxone Kalceks 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ceftriaxone Kalceks 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Elke injectieflacon bevat 1 g ceftriaxon (als ceftriaxonnatrium).

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

Ceftriaxone Kalceks 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Elke injectieflacon bevat 2 g ceftriaxon (als ceftriaxonnatrium).

Natriumgehalte per injectieflacon: 166 mg (overeenkomend met 7,2 mmol).

Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

Bijna wit of gelig poeder.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

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

- bacteriële meningitis;
- buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking;
- in het ziekenhuis opgelopen longontsteking;
- 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 Kalceks kan gebruikt worden:

- voor de behandeling van acute exacerbaties van chronische obstructieve longziekte bij volwassenen;
- voor de behandeling van gedissemineerde Lymeborreliose (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 die vermoedelijk het gevolg is van een bacteriële infectie;
- 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 Kalceks 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 hepatorenale 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 ( $\geq 50$ kg)*

Ceftriaxondosis*	Toedieningsfrequentie**	Indicaties
1-2 g	Eenmaal daags	Buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking
		Acute exacerbaties van chronische obstructieve longziekte
		Intra-abdominale infecties
		Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis)
2 g	Eenmaal daags	In het ziekenhuis opgelopen longontsteking
		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 die vermoedelijk het gevolg is van een bacteriële infectie
		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 ( $\geq 50$  kg) waarbij een specifiek toedieningsschema gebruikt dient te worden:

- Acute otitis media  
Er kan een enkele intramusculaire dosis ceftriaxon 1-2 g worden toegediend.  
Beperkte gegevens suggereren dat bij een ernstig zieke patiënt of na falen van de voorgaande behandeling ceftriaxon 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 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.

Ceftriaxondosis*	Toedieningsfrequentie**	Indicaties
50-80 mg/kg	Eenmaal daags	Intra-abdominale infecties
		Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis)
		Buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking
		In het ziekenhuis opgelopen longontsteking
50-100 mg/kg (max. 4 g)	Eenmaal daags	Gecompliceerde infecties van de huid en weke delen
		Infecties van de botten en gewrichten
		Behandeling van neutropene patiënten met koorts die vermoedelijk het gevolg is van een bacteriële infectie
80-100 mg/kg (max. 4 g)	Eenmaal daags	Bacteriële meningitis
100 mg/kg (max. 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 ceftriaxon 50 mg/kg worden toegediend. Beperkte gegevens suggereren dat bij een ernstig ziek kind of na falen van de initiële behandeling ceftriaxon effectief kan zijn wanneer het wordt toegediend als een intramusculaire dosis van 50 mg/kg per dag 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 data. 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 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).

<b>Ceftriaxondosis*</b>	<b>Toedieningsfrequentie</b>	<b>Indicaties</b>
20-50 mg/kg	Eenmaal daags	Intra-abdominale infecties
		Gecompliceerde infecties van de huid en weke delen
		Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis)
		Buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking
		In het ziekenhuis opgelopen longontsteking
		Infecties van de botten en gewrichten
50 mg/kg	Eenmaal daags	Behandeling van neutropene patiënten met koorts die vermoedelijk het gevolg is van een bacteriële infectie
		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 ceftriaxon 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. Net als bij antibioticagebruik in het algemeen dient het gebruik van ceftriaxon 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 ook 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 preterminaal nierfalen (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 lever- en nierfunctie

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

Intraveneus, intramusculair gebruik.

Ceftriaxone Kalceks 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie kan worden gebruikt voor i.m. injectie, langzame IV injectie en IV infusie.

Ceftriaxone Kalceks 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie kan worden gebruikt voor i.m. injectie en IV infusie.

#### Intramusculair gebruik

Ceftriaxone Kalceks kan worden toegediend als 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. Doses van meer dan 1 g moeten worden verdeeld en op meer dan één injectieplaats worden toegediend (zie rubriek 6.6). Doses van meer dan 2 g moeten intraveneus worden toegediend. Intramusculaire toediening moet worden overwogen wanneer de intraveneuze toedieningsroute niet mogelijk is of wanneer deze minder geschikt is voor de patiënt.

Omdat het gebruikte oplosmiddel lidocaïne is, mag de verkregen oplossing nooit intraveneus worden toegediend (zie rubriek 4.3). De informatie in de Samenvatting van de Productkenmerken van lidocaïne dient in overweging te worden genomen.

#### Intraveneus gebruik

Ceftriaxone Kalceks 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie kan worden toegediend via intraveneuze infusie gedurende ten minste 30 minuten (toedieningsweg die de voorkeur heeft) of via een langzame intraveneuze injectie gedurende 5 minuten. Intermitterende intraveneuze injecties moeten worden toegediend gedurende 5 minuten, bij voorkeur in grotere aderen.

Ceftriaxone Kalceks 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie kan worden toegediend via intraveneuze infusie gedurende ten minste 30 minuten.

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 rubrieken 4.3 en 4.4).

Ceftriaxon is gecontra-indiceerd voor gebruik bij neonaten ( $\leq$  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 (bijv. ringer- of hartmann-oplossing) mogen niet gebruikt worden om injectieflacons met ceftriaxon te reconstitueren of om een gereconstitueerde inhoud verder op te lossen voor intraveneuze toediening omdat neerslag kan ontstaan. Precipitatie van calcium-ceftriaxon kan ook gebeuren wanneer ceftriaxon gemengd wordt met calciumhoudende oplossingen in dezelfde infusielijn. Daarom mogen ceftriaxon en calciumhoudende oplossingen niet gemengd of gelijktijdig toegediend worden (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 6.2).

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

De kleur van de oplossing na reconstitutie/verdunding is lichtgeel tot bruingeel, afhankelijk van hoe lang het bewaard is, de concentratie en het gebruikte oplosmiddel, maar dit heeft geen invloed op de werkzaamheid van het geneesmiddel.

Voor instructies over reconstitutie/verdunding 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 een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Een voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheid voor (bijv. 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.

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

Ceftriaxon-oplossingen die lidocaïne bevatten, mogen nooit intraveneus worden toegediend.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Overgevoelighedsreacties

Voor alle bèta-lactam-antibiotica geldt dat er ernstige en soms fatale overgevoelighedsreacties zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Overgevoelighedsreacties kunnen ook leiden tot het Kounis-syndroom, een ernstige allergische reactie die kan resulteren in een myocardinfarct (zie rubriek 4.8). Bij ernstige overgevoelighedsreacties 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 overgevoelighedsreactie heeft gehad op

ceftriaxon, een andere cefalosporine of een ander type bètalactamantibioticum. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van ceftriaxon bij patiënten met een voorgeschiedenis van niet-ernstige overgevoeligheid voor andere bètalactamantibiotica.

Er zijn ernstige huidreacties (stevens-johnsonsyndroom, lyellsyndroom/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 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.

#### Interactie met calciumhoudende geneesmiddelen

Er zijn bij premature en voldragen neonaten jonger dan 1 maand gevallen beschreven van fatale reacties met neerslag van calcium-ceftriaxon in de longen en nieren. In tenminste 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 hadden 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 verschillende infuuslijnen en verschillende infusieplaatsen 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 ceftriaxon 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 de binding aan serumalbumine verliest.

Ceftriaxon 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 ceftriaxon (zie rubriek 4.8). Zowel bij volwassenen als bij kinderen is melding gemaakt van ernstige, waaronder fatale, gevallen van hemolytische anemie tijdens het gebruik van ceftriaxon.

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

#### 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 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 *Clostridioides 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.

#### 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, myoklonie, convulsies), moet stopzetting van de behandeling met ceftriaxon worden overwogen.

#### 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 tot een foutpositieve uitslag kan leiden. Ook kan gebruik van ceftriaxon tot een foutpositieve 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 foutpositieve uitslag kunnen opleveren. Tijdens de behandeling met ceftriaxon dient voor het bepalen van de hoeveelheid glucose in de urine een enzymatische meetmethode te worden gebruikt (zie rubriek 4.8).

De gemeten bloedglucosewaarden, verkregen met bepaalde bloedglucosemonitoring systemen, kunnen door de aanwezigheid van ceftriaxon incorrect lager zijn. Raadpleeg voor ieder systeem de gebruiksaanwijzing. Zo nodig moeten 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 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 geval intraveneus worden toegediend.

### Galstenen

Wanneer op echobeelden schaduwen worden waargenomen, dient de aanwezigheid van ceftriaxoncalciumneerslag 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 ceftriaxon werden behandeld (zie rubriek 4.8). Het merendeel van deze patiënten presenteerde zich met risicofactoren voor cholestase en sludgevorming, bijv. eerdere intensieve behandeling, ernstige ziekte en gebruik van totale parenterale voeding. Het bestaan van een aanleiding of cofactor voor het ontstaan van ceftriaxon-gerelateerde neerslag in de galblaas of galwegen kan niet worden uitgesloten.

### Nierstenen

Er zijn gevallen van nierstenen gemeld, die 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.

### Natrium

#### Ceftriaxone Kalceks 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Dit geneesmiddel bevat 83 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 4,15 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

#### Ceftriaxone Kalceks 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Dit geneesmiddel bevat 166 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 8,3 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Calciumhoudende oplossingen, zoals ringer- of hartmann-oplossing, mogen niet gebruikt worden om injectieflacons met ceftriaxonpoeder te reconstitueren of om een gereconstitueerde inhoud verder op te lossen voor intraveneuze toediening, omdat er precipitatie kan vormen. Precipitatie van calcium-ceftriaxon kan ook gebeuren wanneer ceftriaxon gemengd wordt met calciumhoudende oplossingen in dezelfde infusielijn. 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 de kans 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 tijdens als na de behandeling met ceftriaxon (zie rubriek 4.8).

Er zijn tegenstrijdige bevindingen gemeld ten aanzien van een mogelijk verhoogde mate van renale toxiciteit 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 foutpositieve testuitslag opleveren.

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

Ook gebruik van niet-enzymatische meetmethoden voor het bepalen van de hoeveelheid glucose in de urine zou een foutpositieve 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 (bijv. 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 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 groter zijn dan de risico's.

##### 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 de 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.

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

Tijdens het gebruik van ceftriaxon kunnen bijwerkingen (bijv. 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 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.

De frequenties die in de tabel hieronder worden gehanteerd, zijn op grond van MedDRA als volgt gedefinieerd: vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/ Orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend<sup>a</sup></b>
Infecties en parasitaire aandoeningen		Genitale schimmelinfectie	Pseudo-membraneuze colitis <sup>b</sup>	Superinfectie <sup>b</sup>
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Eosinofilie Leukopenie Trombocytopenie	Granulocytopenie Anemie Coagulopathie		Hemolytische anemie <sup>b</sup> Agranulocytose
Immuunsysteem-aandoeningen				Anafylactische shock Anafylactische reactie Anafylactoïde reactie Overgevoeligheid <sup>b</sup> Jarisch-herxheimerreactie <sup>b</sup>
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn Duizeligheid	Encefalopathie	Convulsie
Evenwichtsorganen ooraandoeningen				Vertigo
Hartaandoeningen				Kounis-syndroom
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Bronchospasme	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Diarree <sup>b</sup> Dunne ontlasting	Misselijkheid Braken		Pancreatitis <sup>b</sup> Stomatitis Glossitis
Lever- en galaandoeningen	Leverenzymen verhoogd			Neerslag in de galblaas <sup>b</sup> Kernicterus Hepatitis <sup>c</sup> Cholestatische hepatitis <sup>b,c</sup>

Huid- en onderhuid-aandoeningen	Uitslag	Pruritus	Urticaria	Stevens-johnson syndroom <sup>b</sup> Toxische epidermale necrolyse <sup>b</sup> Erythema multiforme Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose Geneesmiddel-exantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) <sup>b</sup>
Nier- en urineweg-aandoeningen			Hematurie Glucosurie	Oligurie Neerslag in de nieren (omkeerbaar)
Algemene aandoeningen en Toedieningsplaatsstoornissen		Flebitis Pijn op de injectieplaats Pyrexie	Oedeem Rillingen	
Onderzoeken		Bloedcreatinine verhoogd		Foutpositieve uitslag bij antiglobulinetest <sup>b</sup> Foutpositieve uitslag bij test op galactosemie <sup>b</sup> Foutpositieve uitslag bij glucosebepaling met behulp van een niet-enzymatische meetmethode <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 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; daarom zijn de frequenties van deze bijwerkingen aangemerkt als 'niet bekend'.

<sup>b</sup> Zie rubriek 4.4

<sup>c</sup> Meestal reversibel na stopzetting van de behandeling met ceftriaxon

#### Beschrijving van een geselecteerd aantal bijwerkingen

##### Infecties en parasitaire aandoeningen

Bij melding van diarree na het gebruik van ceftriaxon kunnen de klachten veroorzaakt zijn door *Clostridioïdes 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 fatale, 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).

Ceftriaxonneerslag in de urinewegen is gemeld, meestal bij kinderen die behandeld werden met hoge doses (bijv.  $\geq 80$  mg/kg/dag óf een totale dosis van meer dan 10 g) en bij wie ook sprake was van andere risicofactoren (bijv. 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 standaarddosis. 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 (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 zoals 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).

#### 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](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Overdosering**

Bij overdosering kunnen de symptomen misselijkheid, braken en diarree optreden. 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 ceftriaxon kan het gevolg zijn van een of meer van de volgende mechanismen:

- hydrolyse door bètalactamasen, waaronder 'extended-spectrum' bètalactamasen (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
- bacteriële effluxpompen.

#### Gevoeligheidstestcriteria

Minimale remmende concentratie (Minimum inhibitory concentration, MIC)-breekpunten vastgesteld door de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), zijn vermeld op de website van de Europees Geneesmiddelenbureau (EMA): [https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-\(mic\)-breakpoints-section](https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-(mic)-breakpoints-section)

#### 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)<sup>‡</sup>  
 Coagulase-negatieve *stafylokokken* (gevoelig voor methicilline)<sup>‡</sup>  
*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*<sup>+</sup>  
*Staphylococcus haemolyticus*<sup>+</sup>  
*Staphylococcus hominis*<sup>+</sup>

##### Gramnegatieve aerobe bacteriën

*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*<sup>%</sup>  
*Klebsiella pneumoniae*<sup>%</sup>  
*Klebsiella oxytoca*<sup>%</sup>  
*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

*Clostridioides 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

#### *Intramusculair gebruik*

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.

#### *Intraveneus gebruik*

De gemiddelde piekplasmaconcentratie van ceftriaxon na intraveneuze toediening van een ceftriaxonbolus van 500 mg en 1 g bedraagt respectievelijk circa 120 en 200 mg/l. De plasmaconcentratie van ceftriaxon na intraveneuze infusie van ceftriaxon 500 mg, 1 g en 2 g bedraagt respectievelijk circa 80, 150 en 250 mg/l.

### 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 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 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 patiënten ouder dan 75 jaar is de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd doorgaans twee of drie maal 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 en 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 ceftriaxon 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 ceftriaxon verricht.

#### Milieurisicobeoordeling (Environmental Risk Assessment, ERA)

Onderzoeken voor milieurisicobeoordeling hebben aangetoond dat ceftriaxon potentieel giftig is voor het milieu (zie rubriek 6.6).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Geen.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Vooraf calciumhoudende oplossingen (bijv. ringer- of hartmann-oplossing) mogen niet gebruikt worden om injectieflacons met ceftriaxonpoeder te reconstitueren of om een gereconstitueerde inhoud verder op te lossen voor intraveneuze toediening, omdat er precipitatie kan vormen. Ceftriaxon 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).

Als de behandeling bestaat uit een combinatie van een ander antibioticum en ceftriaxon, dien deze middelen dan niet toe in dezelfde injectiespuit of infusie-oplossing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

#### Na reconstitutie met lidocaïne hydrochloride 10 mg/ml (1 %) oplossing voor intramusculaire injectie

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 6 uur bij 25 °C.

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de reconstitutiemethode het risico van microbiële verontreiniging uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt zijn de bewaartijden in gebruik en de bewaarcondities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

#### Na reconstitutie voor intraveneuze injectie

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 48 uur bij 2 tot 8 °C en 12 uur bij 25 °C.

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij reconstitutie onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvond.

#### Na reconstitutie voor intraveneuze infusie

De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk na reconstitutie verdund te worden.

#### Na verdunning voor intraveneuze infusie

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 48 uur bij 2 tot 8 °C en 12 uur bij 25 °C.

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvond.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

#### Ceftriaxone Kalceks 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Poeder is verpakt in een kleurloze glazen injectieflacon, afgesloten met een grijze bromobutylrubberen stop voorzien van een aluminium dop en een donkerblauwe kunststof flip-off dop.

#### Ceftriaxone Kalceks 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Poeder is verpakt in een kleurloze glazen injectieflacon, afgesloten met een grijze bromobutylrubberen stop voorzien van een aluminium dop en een oranje kunststof flip-off dop.

De injectieflacons zijn verpakt in kartonnen doosjes.

Verpakkingsgrootten: 1 of 10 injectieflacons.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Voor de bewaarcondities van de gereconstitueerde en verdunde oplossingen, zie rubriek 6.3.

#### Met de volgende oplossingen is verenigbaarheid aangetoond:

- water voor injecties;
- lidocaïne hydrochloride 10 mg/ml (1 %) oplossing (uitsluitend voor intramusculair injectie);
- natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9 %);
- glucoseoplossing 50 mg/ml (5 %);
- glucoseoplossing 100 mg/ml (10 %);

- oplossing van natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45 %) en glucose 25 mg/ml (2,5 %).

#### Intramusculaire injectie

Voor een intramusculaire injectie wordt 1 g ceftriaxon opgelost in 3,5 ml van 1 % lidocaïnehydrochloride-oplossing, of wordt 2 g ceftriaxon opgelost in 7 ml van 1 % lidocaïnehydrochloride-oplossing.

De oplossing moet worden toegediend via een diepe intramusculaire injectie. Doses van meer dan 1 g moeten worden verdeeld en op meer dan één injectieplaats worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Ceftriaxone Kalceks mag niet in dezelfde injectiespuit gemengd worden met een ander geneesmiddel, behalve met een 1%-oplossing van lidocaïne hydrochloride (uitsluitend voor intramusculaire injectie). Omdat het gebruikte oplosmiddel lidocaïne is, mag de verkregen oplossing nooit intraveneus worden toegediend.

#### Intraveneuze injectie

Voor een intraveneuze injectie wordt 1 g ceftriaxon opgelost in 10 ml water voor injecties. De injectie wordt direct in een ader gegeven of via intraveneuze infusie gedurende 5 minuten.

De concentratie van ceftriaxon in de eindoplossing voor intraveneuze injectie is 93 mg/ml.

#### Intraveneuze infusie

Voor intraveneuze infusie wordt 1 g of 2 g ceftriaxon opgelost en, zo nodig, verder verdund met een van de bovengenoemde compatibele calciumvrije oplossingen (met uitzondering van lidocaïnehydrochloride-oplossing, aangezien lidocaïne-oplossingen nooit intraveneus mogen worden toegediend).

De concentratie van ceftriaxon in de eindoplossing voor intraveneuze infusie is 48 mg/ml:

Ceftriaxone Kalceks poeder	Volume van het oplosmiddel	Ceftriaxonconcentratie van de eindoplossing
1 g	20 ml	48 mg/ml
2 g	40 ml*	48 mg/ml

\* Eerst wordt het poeder gereconstitueerd in 20 ml van een compatibel oplosmiddel. De gereconstitueerde oplossing wordt verder verdund met 20 ml van een verenigbaar oplosmiddel tot concentratie 48 mg/ml met behulp van een geschikt toedieningshulpmiddel (bijv. infuuspomp, infuuszak).

Het is aan te bevelen de intraveneuze infuuslijn na elke toediening te spoelen met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie om zeker te zijn dat de dosis volledig is toegediend.

Het infuus moet gedurende ten minste 30 minuten worden toegediend.

Bij neonaten moeten intraveneuze doses gegeven worden gedurende 60 minuten om het mogelijke risico op bilirubine-encefalopathie te verminderen (zie rubriek 4.2 voor meer informatie).

De kleur van de oplossing na reconstitutie/verdunding is lichtgeel tot bruingeel, afhankelijk van hoe lang het bewaard is, de concentratie en het gebruikte oplosmiddel, maar dit heeft geen invloed op de werkzaamheid van het geneesmiddel.

Gereconstitueerde/verdunde oplossingen moeten voorafgaand aan gebruik visueel geïnspecteerd worden. Alleen heldere oplossingen vrij van deeltjes mogen worden gebruikt. Het gereconstitueerde product is uitsluitend voor eenmalig gebruik en eventuele ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Letland

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

Ceftriaxone Kalceks 1 g: BE660948

Ceftriaxone Kalceks 2 g: BE660949

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22/12/2022

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

07/2024

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2024.