

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ceftriaxon hameln 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Ceftriaxon hameln 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ceftriaxon hameln 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Elke injectieflacon bevat 1 g ceftriaxon (in de vorm van ceftriaxonatrium).

Elke injectieflacon van 1 g bevat 83 mg natrium (3,6 mmol).

Ceftriaxon hameln 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Elke injectieflacon bevat 2 g ceftriaxon (in de vorm van ceftriaxon natrium).

Elke injectieflacon van 2 g bevat 166 mg natrium (7,2 mmol).

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie (poeder voor injectie/infusie).

Bijna wit of geelachtig poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ceftriaxon hameln is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen en kinderen, inclusief à terme baby's (vanaf de geboorte):

- bacteriële meningitis,
- buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie,
- in het ziekenhuis opgelopen pneumonie,
- acute middenoorontsteking,
- intra-abdominale infecties,
- gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis),
- infecties van botten en gewrichten,
- gecompliceerde infecties van de huid en weke delen,
- gonorroe,
- syfilis,
- bacteriële endocarditis.

Ceftriaxon hameln kan gebruikt worden:

- voor de behandeling van acute exacerbaties van chronische obstructieve longziekte bij volwassenen,
- voor de behandeling van verspreide Lyme-borreliose (vroeg (fase II) en late (fase III)) bij volwassenen en kinderen, inclusief pasgeborenen vanaf 15 dagen oud,
- voor preoperatieve profylaxe van chirurgische wondinfecties,

bij de behandeling van neutropene patiënten met koorts waarvan wordt vermoed dat die het gevolg is van een bacteriële infectie,
bij de behandeling van patiënten met bacteriëmie die optreedt in samenhang met, of waarvan vermoed wordt dat deze geassocieerd is met, een van de bovenstaande infecties.

Ceftriaxon hameln moet gelijktijdig worden toegediend met andere antibacteriële middelen wanneer het mogelijke bereik van veroorzakende bacteriën niet binnen het spectrum ervan valt (zie rubriek 4.4).

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen voor een gepast gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis hangt af van de ernst, gevoeligheid, locatie van de infectie, het type infectie en van de leeftijd en de hepatorenale functie van de patiënt.

De in de onderstaande tabellen aanbevolen doses zijn de algemeen aanbevolen doses bij de betreffende indicaties. In bijzonder ernstige gevallen moeten de hogere doses binnen het aanbevolen bereik worden overwogen.

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

Dosering ceftriaxon*	Frequentie van de behandeling**	Indicaties
1 - 2 g	Eenmaal daags	Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie
		Acute exacerbaties van chronische obstructieve longziekte
		Intra-abdominale infecties
		Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis)
2 g	Eenmaal daags	In het ziekenhuis opgelopen pneumonie
		Gecompliceerde infecties van de huid en weke delen
		Infecties van botten en gewrichten
2 - 4 g	Eenmaal daags	Behandeling van neutropene patiënten met koorts waarvan wordt vermoed dat die het gevolg is van een bacteriële infectie
		Bacteriële endocarditis
		Bacteriële meningitis

* Bij gedocumenteerde bacteriëmie moeten de hogere doses binnen het aanbevolen bereik worden overwogen.

** Een tweemaal daagse toediening (elke 12 uur) kan worden overwogen wanneer doses hoger dan 2 g per dag worden toegediend.

Indicaties voor volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar (≥ 50 kg) die specifieke doseringsschema's vereisen:

Acute middenoorontsteking

Een enkele intramusculaire dosis Ceftriaxon hameln van 1-2 g kan worden toegediend.

Bepaalde gegevens suggereren dat in gevallen waarin de patiënt ernstig ziek is of eerdere therapie is mislukt, Ceftriaxon hameln effectief kan zijn wanneer het gedurende 3 dagen dagelijks wordt toegediend als een intramusculaire dosis van 1-2 g.

Preoperatieve profylaxe van chirurgische wondinfecties

2 g als een enkele preoperatieve dosis.

Gonorrhoe

500 mg als eenmalige intramusculaire dosis.

Syfilis

De algemeen aanbevolen dosis is 500 mg-1 g eenmaal daags, verhoogd tot 2 g eenmaal daags voor neurosyfilis gedurende 10-14 dagen. De dosisaanbevelingen bij syfilis, inclusief neurosyfilis, zijn gebaseerd op beperkte gegevens. Er moet rekening worden gehouden met nationale of lokale richtlijnen.

Verspreide Lyme-borreliose (vroeg [fase II] en late [fase III])

Eenmaal daags 2 g gedurende 14-21 dagen. De aanbevolen behandelingsduur varieert en er moet rekening worden gehouden met nationale of lokale richtlijnen.

Pediatrische patiënten

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

Aan kinderen met een lichaamsgewicht van 50 kg of meer moet de gebruikelijke dosering voor volwassenen worden toegediend.

Dosis ceftriaxon*	Frequentie van de behandeling**	Indicaties
50-80 mg/kg	Eenmaal daags	Intra-abdominale infecties
		Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis)
		Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie
		In het ziekenhuis opgelopen pneumonie
50-100 mg/kg (max. 4 g)	Eenmaal daags	Gecompliceerde infecties van de huid en weke delen
		Infecties van botten en gewrichten
		Behandeling van neutropene patiënten met koorts waarvan wordt vermoed dat die 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 moeten de hogere doses binnen het aanbevolen bereik worden overwogen.

** Een tweemaal daagse toediening (elke 12 uur) kan worden overwogen wanneer doses hoger dan 2 g per dag worden toegediend.

Indicaties voor pasgeborenen, zuigelingen en kinderen van 15 dagen tot 12 jaar oud (< 50 kg) die specifieke doseringsschema's vereisen:

Acute middenoorontsteking

Voor de eerste behandeling van acute middenoorontsteking kan een enkele intramusculaire dosis Ceftriaxon hameln van 50 mg/kg worden toegediend. Beperkte gegevens suggereren dat in gevallen waarin het kind ernstig ziek is of de initiële therapie is mislukt, Ceftriaxon hameln effectief kan zijn wanneer het gedurende 3 dagen dagelijks wordt toegediend als een intramusculaire dosis van 50 mg/kg.

Preoperatieve profylaxe van chirurgische wondinfecties

50-80 mg/kg als een enkele preoperatieve dosis.

Syfilis

De algemeen aanbevolen dosis is 75-100 mg/kg (max. 4 g) eenmaal daags gedurende 10-14 dagen. De dosisaanbevelingen bij syfilis, inclusief neurosyfilis, zijn gebaseerd op zeer beperkte gegevens. Er moet rekening worden gehouden met nationale of lokale richtlijnen.

Verspreide Lyme-borreliose (vroeg [fase II] en late [fase III])

Eenmaal daags 50-80 mg/kg gedurende 14-21 dagen. De aanbevolen behandelingsduur varieert en er moet rekening worden gehouden met nationale of lokale richtlijnen.

Pasgeborenen van 0-14 dagen oud

Ceftriaxon hameln is gecontra-indiceerd voor gebruik bij premature pasgeborenen tot een postmenstruele leeftijd van 41 weken (zwangerschapsduur + chronologische leeftijd).

Dosis ceftriaxon*	Frequentie van de behandeling	Indicaties
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 pneumonie
		In het ziekenhuis opgelopen pneumonie
		Infecties van botten en gewrichten
		Behandeling van neutropene patiënten met koorts waarvan wordt vermoed dat die het gevolg is van een bacteriële infectie
50 mg/kg	Eenmaal daags	Bacteriële meningitis
		Bacteriële endocarditis

* Bij gedocumenteerde bacteriëmie moeten de hogere doses binnen het aanbevolen bereik worden overwogen.

De maximale dagelijkse dosis van 50 mg/kg mag niet worden overschreden.

Indicaties voor pasgeborenen van 0-14 dagen oud die specifieke doseringsschema's vereisen:

Acute middenoorontsteking

Voor de eerste behandeling van acute middenoorontsteking kan een enkele intramusculaire dosis Ceftriaxon hameln van 50 mg/kg worden toegediend.

Preoperatieve profylaxe van chirurgische wondinfecties

20-50 mg/kg als een enkele preoperatieve dosis.

Syfilis

De algemeen aanbevolen dosis is 50 mg/kg/dag eenmaal daags gedurende 10-14 dagen. De dosisaanbevelingen bij syfilis, inclusief neurosyfilis, zijn gebaseerd op zeer beperkte gegevens. Er moet rekening worden gehouden met nationale of lokale richtlijnen.

Duur van de therapie

De duur van de behandeling varieert afhankelijk van het verloop van de ziekte. Zoals in het algemeen bij een antibioticabehandeling, moet de toediening van ceftriaxon worden voortgezet gedurende 48-72 uur nadat de patiënt koortsvrij is geworden of er aanwijzingen zijn voor eradicatie van de bacterie.

Ouderen

De aanbevolen doseringen voor volwassenen hoeven niet te worden aangepast bij ouderen, op voorwaarde dat de nier- en leverfunctie toereikend is.

Leverfunctiestoornis

Beschikbare gegevens wijzen er niet op dat dosisaanpassing nodig is bij een lichte of matige leverfunctiestoornis, mits de nierfunctie niet verminderd is.

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

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is het niet nodig om de dosering van ceftriaxon te verlagen, mits de leverfunctie niet is verminderd. Alleen in gevallen van preterminaal nierfalen (creatinineklaring <10 ml/min) mag de dosering ceftriaxon niet hoger zijn dan 2 g per dag.

Bij patiënten die dialyse ondergaan, is na de dialyse geen extra aanvullende dosering vereist. Ceftriaxon wordt niet verwijderd door peritoneale of hemodialyse. Nauwgezette klinische bewaking van de veiligheid en werkzaamheid wordt aanbevolen.

Ernstige lever- en nierfunctiestoornis

Bij patiënten met zowel een ernstige nier- als leverfunctiestoornis wordt nauwgezette klinische bewaking van de veiligheid en werkzaamheid aanbevolen.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik, intramusculair gebruik.

Ceftriaxon hameln 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie kan worden gebruikt voor i.m. injectie, trage i.v. injectie en i.v. infusie.

Ceftriaxon hameln 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie kan worden gebruikt voor i.m. injectie, trage i.v. injectie en i.v. infusie.

Ceftriaxon hameln kan worden toegediend via intraveneuze infusie gedurende ten minste 30 minuten (geprefereerde toedieningsweg) of door langzame intraveneuze injectie gedurende 5 minuten, of door een diepe intramusculaire injectie. Een intraveneuze intermitterende injectie moet gedurende 5 minuten worden toegediend, bij voorkeur in grotere aderen. Intraveneuze doses van 50 mg/kg of meer bij zuigelingen en kinderen tot 12 jaar oud dienen te worden toegediend via infusie. Bij pasgeborenen moeten intraveneuze doses gedurende 60 minuten worden toegediend om het potentiële risico op bilirubine-encefalopathie te verminderen (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Intramusculaire injecties moeten ruim binnen een relatief grote spiermassa worden geïnjecteerd en er mag niet meer dan 1 g op dezelfde plaats worden geïnjecteerd. Intramusculaire toediening moet worden overwogen wanneer intraveneuze toediening niet mogelijk of minder geschikt is voor de patiënt. Doses hoger dan 2 g moeten intraveneus worden toegediend.

Als lidocaïne als oplosmiddel wordt gebruikt, mag de resulterende oplossing nooit intraveneus worden toegediend (zie rubriek 4.3). De informatie in de Samenvatting van de productkenmerken van lidocaïne moet in acht worden genomen.

Ceftriaxon is gecontra-indiceerd voor gebruik bij pasgeborenen (≤ 28 dagen oud) als ze behandeling nodig hebben (of naar verwachting nodig zullen hebben) met calcium-bevattende intraveneuze oplossingen, waaronder continue calcium-bevattende infusies zoals parenterale voeding, vanwege het risico op neerslag van ceftriaxon-calcium (zie rubriek 4.3).

Verdunningsmiddelen die calcium bevatten (zoals Ringer-oplossing of Hartmann-oplossing) mogen niet worden gebruikt om de inhoud van injectieflacons met ceftriaxon te reconstitueren of om de inhoud van een gereconstitueerde injectieflacon verder te verdunnen voor intraveneuze toediening, omdat er dan neerslag kan ontstaan. Ceftriaxon-calcium kan ook neerslaan wanneer ceftriaxon wordt gemengd met calcium-bevattende oplossingen in dezelfde intraveneuze toedieningslijn. Daarom mogen ceftriaxon en calcium-bevattende oplossingen niet worden gemengd of gelijktijdig worden toegediend (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 6.2).

Ter voorkoming van chirurgische wondinfecties mag ceftriaxon 30-90 minuten vóór de operatie niet worden toegediend.

Voor instructies met betrekking tot reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of andere cefalosporines.

Geschiedenis van ernstige overgevoeligheid (bijv. een anafylactische reactie) voor andere soorten bètalactamantibiotica (penicillines, monobactams en carbapenems).

Ceftriaxon is gecontra-indiceerd voor gebruik bij:

premature pasgeborenen tot een postmenstruele leeftijd van 41 weken (zwangerschapsduur + chronologische leeftijd)*,

volledig voldragen pasgeborenen (tot 28 dagen oud):

- met hyperbilirubinemie, geelzucht, of die hypoalbuminemisch of acidotisch zijn, omdat dit omstandigheden zijn waarin de binding van bilirubine waarschijnlijk verminderd is*,
- als ze een intraveneuze calciumbehandeling of calcium-bevattende infusies nodig hebben (of naar verwachting nodig zullen hebben), vanwege het risico op neerslag van een ceftriaxon-calciumzout (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 6.2).

* In-vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat ceftriaxon bilirubine van zijn serumalbumine-bindingsplaatsen kan verdringen, wat bij deze patiënten een mogelijk risico op bilirubine-encefalopathie kan opleveren.

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

Raadpleeg de informatie in de Samenvatting van de productkenmerken van lidocaïne, met name de contra-indicaties.

Ceftriaxonoplossingen die lidocaïne bevatten, mogen nooit intraveneus worden toegediend.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Zoals bij alle bètalactamantibiotica, zijn ernstige en soms dodelijke overgevoeligheidsreacties gemeld (zie rubriek 4.8). Overgevoeligheidsreacties kunnen ook evolueren naar het Kounis-syndroom, een ernstige allergische reactie die kan leiden tot een hartinfarct (zie rubriek 4.8). In geval van een ernstige overgevoeligheidsreactie moet de behandeling met ceftriaxon onmiddellijk worden stopgezet en moeten passende noodmaatregelen worden genomen. Voordat met de behandeling wordt begonnen, moet worden vastgesteld of de patiënt een voorgeschiedenis heeft van ernstige overgevoeligheidsreacties op ceftriaxon, op andere cefalosporines of op andere soorten bètalactamantibiotica. Voorzichtigheid is geboden als ceftriaxon wordt toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van een niet-ernstige overgevoeligheid voor andere bètalactamantibiotica.

Ernstige bijwerkingen van de huid (Stevens-Johnson-syndroom of Lyell-syndroom/toxische epidermale necrolyse en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)) die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld in verband met de behandeling met ceftriaxon; de frequentie van deze bijwerkingen is echter niet bekend (zie rubriek 4.8).

Interactie met calcium-bevattende middelen

Er zijn gevallen beschreven van dodelijke reacties met calcium-ceftriaxon-neerslag in de longen en nieren bij premature en volledig voldragen pasgeborenen van minder dan 1 maand oud. Ten minste één van hen had op verschillende tijdstippen en via verschillende intraveneuze lijnen ceftriaxon en calcium toegediend gekregen. In de beschikbare wetenschappelijke gegevens zijn er geen meldingen van bevestigde intravasculaire neerslag bij andere patiënten dan pasgeborenen, behandeld met ceftriaxon en calcium-bevattende oplossingen of andere calcium-bevattende middelen. In-vitro-

onderzoeken hebben aangetoond dat pasgeborenen een verhoogd risico hebben op neerslag van ceftriaxon-calcium in vergelijking met andere leeftijdsgroepen.

Bij patiënten van welke leeftijd dan ook mag ceftriaxon niet worden gemengd of gelijktijdig worden toegediend met calcium-bevattende intraveneuze oplossingen, ook niet via verschillende infusielijnen of op verschillende infusieplaatsen. Bij patiënten ouder dan 28 dagen kunnen echter ceftriaxon en calcium-bevattende oplossingen opeenvolgend worden toegediend, als infusielijnen op verschillende plaatsen worden gebruikt of als de infusielijnen tussen infusies worden vervangen of grondig worden gespoeld met een fysiologische zoutoplossing, ter voorkoming van neerslag. Bij patiënten die continue infusie nodig hebben met calcium-bevattende oplossingen voor totale parenterale voeding (TPV), kunnen beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg overwegen om alternatieve antibacteriële behandelingen toe te passen die geen dergelijk risico op neerslag met zich meebrengen. Als voor patiënten die continue voeding nodig hebben het gebruik van ceftriaxon noodzakelijk wordt geacht, kunnen TPV-oplossingen en ceftriaxon gelijktijdig worden toegediend, mits via verschillende infusielijnen op verschillende plaatsen. Eventueel kan de infusie van TPV-oplossing worden gestopt gedurende de periode van ceftriaxon-infusie en kunnen de infusielijnen tussen oplossingen door worden gespoeld (zie rubrieken 4.3, 4.8, 5.2 en 6.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ceftriaxon hameln bij pasgeborenen, zuigelingen en kinderen zijn vastgesteld voor de doseringen beschreven onder Dosering en wijze van toediening (zie rubriek 4.2). Onderzoeken hebben aangetoond dat ceftriaxon, net als bepaalde andere cefalosporines, bilirubine uit serumalbumine kan verdringen.

Ceftriaxon hameln is gecontra-indiceerd voor gebruik bij premature en volledig voldragen pasgeborenen die het risico lopen een bilirubine-encefalopathie te ontwikkelen (zie rubriek 4.3).

Immuungemedieerde hemolytische anemie

Immuungemedieerde hemolytische anemie is waargenomen bij patiënten die antibacteriële middelen uit de cefalosporinegroep, waaronder Ceftriaxon hameln, kregen toegediend (zie rubriek 4.8). Ernstige gevallen van hemolytische anemie, ook met dodelijke afloop, zijn gemeld tijdens de behandeling met Ceftriaxon hameln bij zowel volwassenen als kinderen.

Als een patiënt anemie ontwikkelt tijdens behandeling met ceftriaxon, moet de diagnose van een met cefalosporine-geassocieerde anemie worden overwogen en moet ceftriaxon worden stopgezet totdat de oorzaak is vastgesteld.

Langdurige behandeling

Tijdens langdurige behandeling moet er regelmatig een volledig bloedonderzoek worden uitgevoerd.

Colitis/overgroei van niet-gevoelige micro-organismen

Met antibacteriële middelen geassocieerde colitis en pseudo-membraneuze colitis zijn gemeld bij bijna alle antibacteriële middelen, waaronder ceftriaxon, en kunnen in ernst variëren van mild tot levensbedreigend. Het is daarom belangrijk om deze diagnose te overwegen bij patiënten die diarree hebben tijdens of na de toediening van ceftriaxon (zie rubriek 4.8). Stopzetting van de behandeling met ceftriaxon en de toediening van een specifieke behandeling voor *Clostridioides difficile* moeten worden overwogen. Er mogen geen geneesmiddelen worden gegeven die de peristaltiek remmen. Net zoals bij andere antibacteriële middelen kunnen superinfecties met niet-gevoelige micro-organismen optreden.

Ernstige nier- en leverinsufficiëntie

Bij ernstige nier- en leverinsufficiëntie wordt nauwgezette klinische bewaking van de veiligheid en werkzaamheid aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Interferentie met serologische testen

Interferentie met Coombs-testen kan optreden, omdat Ceftriaxon hameln kan leiden tot valspositieve testresultaten. Ceftriaxon hameln kan ook leiden tot valspositieve testresultaten voor galactosemie (zie

rubriek 4.8). Niet-enzymatische methoden voor de glucosebepaling in urine kunnen valspositieve resultaten opleveren. Urineglucosebepaling tijdens behandeling met Ceftriaxon hameln moet enzymatisch worden uitgevoerd (zie rubriek 4.8). De aanwezigheid van ceftriaxon kan de geschatte bloedglucosewaarden die met sommige bloedglucosemonitorsystemen worden verkregen, ten onrechte verlagen. Raadpleeg de gebruiksinstructies van elk systeem. Zo nodig moeten er alternatieve testmethoden worden gebruikt.

Antibacterieel spectrum

Ceftriaxon heeft een beperkt spectrum aan antibacteriële activiteit en is mogelijk niet geschikt als monotherapie voor de behandeling van bepaalde typen infecties, tenzij de ziekteverwekker al is aangetoond (zie rubriek 4.2). Bij polymicrobiële infecties, waarbij zich onder de vermoedelijke ziekteverwekkers organismen bevinden die resistent zijn tegen ceftriaxon, moet toediening van een aanvullend antibioticum worden overwogen.

Gebruik van lidocaïne

Ceftriaxon-oplossingen met een lidocaïne-oplossing als oplosmiddel mogen alleen worden gebruikt voor intramusculaire injectie. De contra-indicaties, waarschuwingen en andere relevante informatie die in de Samenvatting van de productkenmerken voor lidocaïne beschreven staan, moeten voorafgaand aan gebruik ervan in acht worden genomen (zie rubriek 4.3). De lidocaïne-oplossing mag nooit intraveneus worden toegediend.

Biliaire lithiasis

Wanneer op een echo schaduwen worden waargenomen, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van neerslag van calcium-ceftriaxon. Bij doses ceftriaxon van 1 g per dag en hoger zijn op echo's van de galblaas vaker schaduwen waargenomen, die ten onrechte werden aangezien voor galstenen. Voorzichtigheid is met name geboden bij pediatrische patiënten. Dergelijke neerslag verdwijnt na stopzetting van de behandeling met ceftriaxon. Zelden is neerslag van calcium-ceftriaxon in verband gebracht met symptomen. In symptomatische gevallen wordt een conservatieve niet-chirurgische behandeling aanbevolen en moet stopzetting van de behandeling met ceftriaxon door de arts worden overwogen op basis van een specifieke baten-risicobeoordeling (zie rubriek 4.8).

Biliaire stasis

Gevalen van pancreatitis, mogelijk veroorzaakt door galobstructie, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met Ceftriaxon hameln (zie rubriek 4.8). De meeste patiënten vertoonden risicofactoren voor biliaire stasis en bilair gruis, bijv. voorafgaand aan een ingrijpende behandeling, ernstige ziekte en totale parenterale voeding. Een trigger of cofactor van Ceftriaxon hameln-gerelateerde galneerslag kan niet worden uitgesloten.

Nefrolithiasis

Er zijn gevallen gemeld van nefrolithiasis, die reversibel is na stopzetting van ceftriaxon (zie rubriek 4.8). In symptomatische gevallen moet er een echo worden uitgevoerd. Gebruik bij patiënten met een voorgeschiedenis van nefrolithiasis of met hypercalciurie moet door de arts worden overwogen op basis van een specifieke baten-risicobeoordeling.

Jarisch-Herxheimer-reactie (JHR)

Sommige patiënten met een spirocheteninfectie kunnen kort na het starten van de behandeling met ceftriaxon een Jarisch-Herxheimer-reactie (JHR) ervaren. JHR is een aandoening die meestal vanzelf overgaat of kan worden behandeld door symptomatische behandeling. De antibioticabehandeling mag niet worden stopgezet als een dergelijke reactie optreedt.

Encefalopathie

Encefalopathie is gemeld bij het gebruik van ceftriaxon (zie rubriek 4.8), met name bij oudere patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2) of aandoeningen van het centrale zenuwstelsel. Als vermoed wordt dat er sprake is van ceftriaxon-geassocieerde encefalopathie (bijv. bij verminderd bewustzijnsniveau, veranderde mentale toestand, myoclonus, convulsies), moet stopzetting van ceftriaxon worden overwogen.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 83 mg natrium (3,6 mmol) per injectieflacon van 1 g, overeenkomend met 4,15 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 166 mg natrium (7,2 mmol) per injectieflacon van 2 g, overeenkomend met 8,30 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Het middel wordt uitsluitend toegediend na reconstitutie - zie rubriek 6.6. Bij het berekenen van het totale natriumgehalte van de resulterende geneesmiddeloplossing moet rekening worden gehouden met de hoeveelheid natrium die verkregen wordt uit het verdunningsmiddel. Raadpleeg voor gedetailleerde informatie over het natriumgehalte van de verdunningsoplossing de Samenvatting van de productkenmerken van het gebruikte verdunningsmiddel.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Verdunningsmiddelen die calcium bevatten, zoals Ringer-oplossing of Hartmann-oplossing, mogen niet worden gebruikt om de inhoud van injectieflacons met Ceftriaxon hameln te reconstitueren of om de gereconstitueerde inhoud van een injectieflacon verder te verdunnen voor intraveneuze toediening, omdat er dan neerslag kan ontstaan. Ceftriaxon-calcium kan ook neerslaan wanneer ceftriaxon wordt gemengd met calcium-bevattende oplossingen in dezelfde intraveneuze toedieningslijn. Ceftriaxon mag niet gelijktijdig worden toegediend met calcium-bevattende intraveneuze oplossingen, noch met calcium-bevattende continue infusies, zoals parenterale voeding via een Y-site. Bij andere patiënten dan pasgeborenen kunnen ceftriaxon en calcium-bevattende oplossingen wel opeenvolgend worden toegediend, als de infusielijnen tussen de infusies door grondig worden gespoeld met een compatibele vloeistof. In-vitro-onderzoeken met volwassen en neonataal plasma uit navelstrengbloed hebben aangetoond dat pasgeborenen een verhoogd risico hebben op neerslag van ceftriaxon-calcium (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 en 6.2).

Gelijktijdig gebruik met orale anticoagulantia kan het anti-vitamine K-effect vergroten en het risico op bloedingen verhogen. Aanbevolen wordt om de International Normalised Ratio (INR) regelmatig te controleren en de dosering van het anti-vitamine K-geneesmiddel dienovereenkomstig aan te passen, zowel tijdens als na behandeling met ceftriaxon (zie rubriek 4.8).

Er zijn tegenstrijdige aanwijzingen met betrekking tot een mogelijke toename van de niertoxiciteit van aminoglycosiden bij gebruik met cefalosporines. De aanbevolen monitoring van aminoglycosidespiegels (en nierfunctie) in de klinische praktijk moet in dergelijke gevallen nauwlettend in acht worden genomen.

In een *in-vitro*-onderzoek zijn antagonistische effecten waargenomen bij combinatie van chlooramfenicol en ceftriaxon. De klinische relevantie van deze bevinding is onbekend.

Er zijn geen meldingen geweest van een interactie tussen ceftriaxon en orale calcium-bevattende middelen of een interactie tussen intramusculaire ceftriaxon en calcium-bevattende middelen (intraveneus of oraal).

Bij patiënten die met ceftriaxon worden behandeld, kan de Coombs-test valspositieve testresultaten opleveren.

Ceftriaxon kan, net als andere antibiotica, valspositieve testresultaten voor galactosemie opleveren.

Evenzo kunnen niet-enzymatische methoden voor glucosebepaling in urine valspositieve resultaten opleveren. Daarom moet de glucosespiegelbepaling in urine tijdens behandeling met ceftriaxon enzymatisch worden uitgevoerd.

Er is geen verminderde nierfunctie waargenomen na gelijktijdige toediening van hoge doses ceftriaxon en krachtige diuretica (zoals furosemide).

Gelijktijdige toediening van probenecide vermindert de eliminatie van ceftriaxon niet.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ceftriaxon passeert de placentabarrière. Er zijn beperkte hoeveelheden gegevens over het gebruik van ceftriaxon bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft embryonale/foetale, perinatale en postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Ceftriaxon mag uitsluitend tijdens de zwangerschap, en met name in het eerste trimester van de zwangerschap, worden toegediend als het voordeel opweegt tegen het risico.

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. Er dient rekening te worden gehouden 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

Reproductieonderzoeken hebben geen aanwijzingen opgeleverd voor nadelige effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

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

Tijdens behandeling met ceftriaxon kunnen bijwerkingen optreden (zoals duizeligheid), die de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten voorzichtig zijn bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

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

Gegevens om de frequentie van bijwerkingen van ceftriaxon te bepalen, zijn afkomstig uit klinische onderzoeken.

De volgende conventie is gebruikt voor de classificatie van de frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

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

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

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
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Eosinofilie Leukopenie Trombocytopenie	Granulocytopenie Anemie Coagulopathie		Hemolytische anemie ^b Agranulocytose

Immuunsysteemaandoeningen				Anafylactische shock Anafylactische reactie Anafylactoïde reactie Overgevoeligheid ^b Jarisch-Herxheimer-reactie ^b
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn Duizeligheid	Encefalopathie	Convulsie ^b
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				Vertigo
Hartaandoeningen				Kounis-syndroom
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Bronchospasme	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree ^b Dunne ontlasting	Misselijkheid Braken		Pancreatitis ^b Stomatitis Glossitis
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde leverenzymen			Galblaasneerslag ^b Kernicterus Hepatitis ^c Cholestatische hepatitis ^{b,c}
Huid- en onderhuidaandoeningen	Uitslag	Pruritus	Urticaria	Stevens Johnson-syndroom ^b Toxische epidermale necrolyse ^b Erythema multiforme Acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) ^b
Nier- en urinewegaandoeningen			Hematurie Glycosurie	Oligurie Neerslag in de nieren (reversibel)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Flebitis Injectieplaatsreacties Koorts	Oedeem Koude rillingen	
Onderzoeken		Verhoogde bloedcreatinine		Valspositief resultaat Coombs-test ^b Valspositief resultaat galactosemie-test ^b Vals positief resultaat niet-enzymatische methoden voor glucosebepaling ^b

^a Gebaseerd op postmarketingmeldingen. Aangezien deze reacties vrijwillig worden gemeld door een populatie van onzekere omvang, is het niet mogelijk om een betrouwbare inschatting te maken van de frequentie, die daarom als niet bekend wordt aangemerkt.

^b Zie rubriek 4.4

^c Meestal reversibel na stopzetting van ceftriaxon

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen

Meldingen van diarree na het gebruik van ceftriaxon kunnen verband houden met *Clostridioides difficile*. Er moet een adequaat vocht- en elektrolytenbeleid worden ingesteld (zie rubriek 4.4).

Ceftriaxon-calciumzoutneerslag

In zeldzame gevallen zijn ernstige en soms fatale bijwerkingen gemeld bij premature en volledig voldragen pasgeborenen (< 28 dagen oud) die waren behandeld met intraveneus ceftriaxon en calcium. Neerslag van ceftriaxon-calciumzout is post mortem waargenomen in de longen en nieren. Het hoge risico op neerslag bij pasgeborenen is het gevolg van hun lage bloedvolume en een langere halfwaardetijd van ceftriaxon dan bij volwassenen (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Er zijn gevallen van ceftriaxon-neerslag in de urinewegen gemeld, meestal bij kinderen die met hoge doses werden behandeld (bijv. ≥ 80 mg/kg/dag of totale doses van meer dan 10 gram) en bij wie sprake was van andere risicofactoren (bijv. uitdroging, bedlegerigheid). Dit kan asymptomatisch of symptomatisch optreden en kan ook leiden tot ureterobstructie en postrenaal acuut nierfalen, maar is gewoonlijk reversibel na stopzetting van ceftriaxon (zie rubriek 4.4).

Neerslag van ceftriaxon-calciumzout in de galblaas is waargenomen, voornamelijk bij patiënten die werden behandeld met hogere doses dan de aanbevolen standaarddosis. Bij kinderen hebben prospectieve onderzoeken een variabele incidentie van neerslag aangetoond bij intraveneuze toediening; in sommige onderzoeken meer dan 30 %. De incidentie lijkt lager te zijn bij trage infusie (20-30 minuten). Dit effect is meestal asymptomatisch, maar in zeldzame gevallen ging de neerslag gepaard met klinische symptomen zoals pijn, misselijkheid en braken. In die gevallen wordt symptomatische behandeling aanbevolen. Neerslag is meestal reversibel na stopzetting van ceftriaxon (zie rubriek 4.4).

Injectieplaatsreacties

I.m. injectie en i.v. toediening zijn klinisch pijnlijk. Andere reacties op de injectieplaats zijn onder meer erytheem, extravasatie, zwelling, uitslag, pruritus, ontsteking, verharding en hematoom. Complicaties, waaronder infectie op de injectieplaats en abces op de injectieplaats, zijn zelden gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Bij overdosering kunnen symptomen als misselijkheid, braken en diarree optreden. Ceftriaxonconcentraties kunnen niet worden verlaagd met hemodialyse of peritoneale dialyse. Er is geen specifiek tegengif. Behandeling van overdosering dient symptomatisch te gebeuren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, andere bètalactamantibiotica, cefalosporines van de derde-generatie, ATC-code: J01DD04

Werkingsmechanisme

Ceftriaxon remt de bacteriële celwandsynthese na hechting aan penicilline-bindende proteïnen (PBP's). Dit resulteert in de onderbreking van de biosynthese van de celwand (peptidoglycaan), wat leidt tot cellyse en sterfte van bacteriën.

Resistentie

Bacteriële resistentie tegen ceftriaxon kan het gevolg zijn van een of meer van de volgende mechanismen:

- hydrolyse door bètalactamases, waaronder extended-spectrum bèta-lactamases (ESBL's), carbapenemases en Amp C-enzymen die kunnen worden geïnduceerd of stabiel kunnen worden onderdrukt in bepaalde aerobe gramnegatieve bacteriesoorten,
- verminderde affiniteit van penicilline-bindende proteïnen voor ceftriaxon,
- ondoordringbaarheid van de buitenmembraan in gramnegatieve organismen,
- bacteriële effluxpompen.

Breekpunten bij gevoeligheidstests

De breekpunten voor de minimale remmende concentratie (minimum inhibitory concentration; MIC) voor ceftriaxon zijn door het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) vastgesteld en staan vermeld op: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en met de tijd variëren voor geselecteerde soorten. Lokale informatie over resistentie is wenselijk, met name bij de behandeling van ernstige infecties. Waar nodig moet deskundig advies worden ingewonnen wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat het nut van ceftriaxon bij ten minste een deel van de typen infecties twijfelachtig is.

Algemeen gevoelige soorten
<u>Grampositieve aeroben</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilline-gevoelig) ^f Staphylococci coagulase-negatief (meticilline-gevoelig) ^f <i>Streptococcus pyogenes</i> (Categorie A) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Categorie B) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococci</i> uit de viridans-groep <u>Gramnegatieve aeroben</u> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Treponema pallidum</i>
Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn
<u>Grampositieve aeroben</u> <i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ <i>Staphylococcus hominis</i> ⁺ <u>Gramnegatieve aeroben</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> [%] <i>Klebsiella pneumoniae</i> [%] <i>Klebsiella oxytoca</i> [%] <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i> <u>Anaeroben</u> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Clostridium perfringens</i>
Inherent resistente organismen
<u>Grampositieve aeroben</u> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> Gramnegatieve aeroben <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Anaeroben</u> <i>Clostridioides difficile</i> <u>Overige:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp.

<i>Legionella</i> spp. <i>Ureaplasma urealyticum</i>

‡ Alle meticilline-resistente stafylokokken zijn resistent tegen ceftriaxon.

+ Resistentiepercentages > 50 % in ten minste één regio

% ESBL-producerende stammen zijn altijd resistent

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Intramusculaire toediening

Na intramusculaire injectie zijn de gemiddelde piekplasmaconcentraties ceftriaxon ongeveer de helft van die welke zijn waargenomen na intraveneuze toediening van een equivalente dosis. De maximale plasmaconcentratie na een enkele intramusculaire dosis van 1 g is ongeveer 81 mg/l en wordt binnen 2-3 uur na toediening bereikt.

Het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdcurve na intramusculaire toediening is equivalent aan dat na intraveneuze toediening van een equivalente dosis.

Intraveneuze toediening

Na intraveneuze bolustoediening van 500 mg en 1 g ceftriaxon zijn de gemiddelde maximale plasmaconcentraties ceftriaxon respectievelijk circa 120 en 200 mg/l. Na intraveneuze infusie van 500 mg, 1 g en 2 g ceftriaxon zijn de plasmaconcentraties ceftriaxon respectievelijk circa 80, 150 en 250 mg/l.

Distributie

Het distributievolume van ceftriaxon is 7-12 l. Concentraties ruim boven de minimale remmende concentraties van de meest relevante pathogenen zijn detecteerbaar in weefsel zoals long-, hart-, galweg/lever-, tonsil-, middenoor- en neusslijmvliezen, botten en in cerebrospinale, pleurale, prostaat- en synoviale vloeistoffen. Bij herhaalde toediening wordt een verhoging van de gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) met 8-15 % gezien; 'steady state' wordt in de meeste gevallen binnen 48-72 uur bereikt, afhankelijk van de toedieningsroute.

Penetratie in bepaalde weefsels

Ceftriaxon dringt door in de hersenvliezen. De penetratie is het grootst wanneer de hersenvliezen ontstoken zijn. In hersenruggenmergvocht van patiënten met bacteriële meningitis zijn gemiddelde piekconcentraties ceftriaxon van wel 25 % van de plasmaconcentraties gemiddeld. Ter vergelijking: bij patiënten met niet-ontstoken hersenvliezen was dit 2 % van de plasmaconcentraties. Piekconcentraties ceftriaxon in hersenruggenmergvocht worden ongeveer 4-6 uur na intraveneuze injectie bereikt. Ceftriaxon passeert de placentabarrière en wordt in lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 4.6).

Eiwitbinding

Ceftriaxon bindt zich reversibel aan albumine. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 95 % bij plasmaconcentraties beneden 100 mg/l. De binding is verzadigbaar en het gebonden deel neemt af met stijgende concentratie (tot 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 totaal ceftriaxon (gebonden en ongebonden) is 10-22 ml/min. De nierklaring is 5-12 ml/min. 50-60 % van ceftriaxon wordt ongewijzigd in de urine uitgescheiden, voornamelijk door glomerulaire filtratie; 40-50 % wordt ongewijzigd in de gal uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd van totaal ceftriaxon bij volwassenen is ongeveer 8 uur.

Patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis is de farmacokinetiek van ceftriaxon slechts minimaal gewijzigd, met een licht (minder dan tweevoudig) verlengde halfwaardetijd, zelfs bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie.

De relatief lichte toename van de halfwaardetijd bij een verminderde nierfunctie wordt verklaard door een compenserende toename van de niet-renale klaring, als gevolg van een afname van de eiwitbinding en de daarbij behorende toename van de niet-renale klaring van totaal ceftriaxon.

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie is de eliminatiehalfwaardetijd van ceftriaxon niet verlengd, als gevolg van een compenserende toename van de renale klaring. Dit komt ook door een toename van de vrije fractie van ceftriaxon in plasma, wat bijdraagt aan de waargenomen paradoxale toename van de totale geneesmiddelklaring, met een daaraan parallel lopende toename van het distributievolume.

Ouderen

Bij ouderen ouder dan 75 jaar is de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd meestal twee tot drie keer langer dan bij jongvolwassenen.

Pediatrische patiënten

De halfwaardetijd van ceftriaxon is langer bij pasgeborenen. Vanaf de geboorte tot 14 dagen daarna kan het gehalte aan vrij ceftriaxon verder zijn verhoogd door factoren zoals een verminderde glomerulaire filtratie en een gewijzigde eiwitbinding. In de kinderjaren is de halfwaardetijd korter dan bij pasgeborenen of volwassenen.

De plasmaklaring en het distributievolume van totaal ceftriaxon zijn hoger bij pasgeborenen, zuigelingen en kinderen dan bij volwassenen.

Lineariteit/niet-lineariteit

De farmacokinetiek van ceftriaxon is niet-lineair en alle fundamentele farmacokinetische parameters, behalve de eliminatiehalfwaardetijd, zijn dosisafhankelijk indien gebaseerd op de totale geneesmiddelconcentraties en stijgen minder dan evenredig met de dosis. De niet-lineariteit is toe te schrijven aan verzadiging van de plasma-eiwitbinding en wordt daarom waargenomen voor totaal ceftriaxon in plasma, maar niet voor vrij (ongebonden) ceftriaxon.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Net als bij andere bètalactamantibiotica is de farmacokinetisch-farmacodynamische parameter die de beste correlatie vertoont met de werkzaamheid *in vivo* het percentage van het doseringsinterval dat de ongebonden concentratie boven de minimale remmende concentratie (minimum inhibitory concentration; MIC) van ceftriaxon voor de individuele doelsoort blijft (d.w.z. % T > MIC).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit dieronderzoeken is gebleken dat hoge doses ceftriaxon-calciumzout tot de vorming van concrementen en neerslag in de galblaas van honden en apen leidden, die reversibel bleken te zijn. Dieronderzoeken leverden geen aanwijzingen op voor reproductietoxiciteit en genotoxiciteit. Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken naar ceftriaxon uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In de literatuur wordt gemeld dat ceftriaxon niet verenigbaar is met amsacrine, vancomycine, fluconazol en aminoglycosiden.

Oplossingen die ceftriaxon bevatten mogen niet worden gemengd met of toegevoegd aan andere middelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6. Met name verdunningsmiddelen die calcium bevatten (zoals Ringer-oplossing of Hartmann-oplossing) mogen niet worden gebruikt om de inhoud van injectieflacons met ceftriaxon te reconstitueren of om de inhoud van een gereconstitueerde injectieflacon verder te verdunnen voor intraveneuze toediening, omdat er dan neerslag kan ontstaan. Ceftriaxon-calciumzout kan ook neerslaan wanneer ceftriaxon wordt gemengd met calcium-bevattende oplossingen in dezelfde intraveneuze toedieningslijn. Ceftriaxon mag niet worden gemengd of gelijktijdig worden toegediend met calcium-bevattende oplossingen, zoals totale parenterale voeding via een Y-site (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.4 en 4.8). Bij andere patiënten dan pasgeborenen kunnen ceftriaxon en calcium-bevattende oplossingen wel opeenvolgend worden toegediend, als de infusielijnen tussen de infusies door grondig worden gespoeld met een compatibele vloeistof.

Als behandeling met een combinatie van een ander antibioticum met Ceftriaxon hameln wordt beoogd, mag toediening niet plaatsvinden via dezelfde spuit of dezelfde infusieoplossing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Houdbaarheid na reconstitutie/verdunding:

Ceftriaxon hameln na reconstitutie/verdunding voor intramusculaire injectie, intraveneuze injectie en infusies is chemisch en fysiek stabiel in alle aanbevolen oplosmiddelen (zie rubriek 6.6):

- gedurende 6 uur bij een temperatuur beneden 25 °C,
- gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C (in de koelkast).

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het middel onmiddellijk gebruikt worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de bewaartijden en -condities voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zouden normaal gesproken niet langer mogen zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de reconstitutie/verdunding heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Het gereconstitueerde middel hoeft niet tegen licht beschermd te worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ceftriaxon hameln wordt geleverd in injectieflacons van kleurloos glas van hydrolytische klasse III, afgesloten met een broombutylrubberen stop met aluminium verzegeling of aluminium verzegeling met plastic flip-off dop.

Elke injectieflacon bevat respectievelijk 1 of 2 g ceftriaxon.

Elke verpakking bevat 10 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Eventueel resterende oplossing moet worden weggegooid.

Nadat het oplosmiddel aan de inhoud van de injectieflacon is toegevoegd, moet de injectieflacon worden geschud totdat het poeder is opgelost; de oplossing moet na 1-2 minuten helder zijn.

Vóór toediening moet de oplossing worden geïnspecteerd op helderheid en onoplosbare deeltjes. Als de oplossing troebel is en deeltjes bevat, moet deze worden weggegooid. De oplossing kan kleurloos tot geel zijn; de kleurintensiteit hangt af van de concentratie ceftriaxon en het gebruikte verdunningsmiddel.

Na toediening wordt aanbevolen om de intraveneuze lijn te spoelen met infusievloeistof, om toediening van de volledige dosis te garanderen.

Intramusculaire injectie

Het middel moet worden verdund met het juiste volume aan:

- water voor injectie,
- 10 mg/ml (1 %) lidocaïneoplossing,
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorideoplossing.

Dosis	Volume aan oplosmiddel	Geschatte oplossingsconcentratie
1 g	3,5 ml	238 mg/ml
2 g	7 ml	238 mg/ml

Het geneesmiddel dient door middel van diepe intramusculaire injectie te worden toegediend. Het geneesmiddel mag niet in dezelfde spuit worden gemengd met een ander geneesmiddel dan 10 mg/ml (1 %) lidocaïnehydrochlorideoplossing.

Dien geen intraveneuze oplossing van het middel toe met lidocaïne.

Doses hoger dan 1 g moeten worden verdeeld en geïnjecteerd op meer dan één plaats.

Doses hoger dan 2 g moeten intraveneus worden toegediend.

Intraveneuze injectie (5 minuten)

De inhoud van de injectieflacon moet worden opgelost met een van de volgende vloeistoffen voor injectie:

- water voor injectie,
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorideoplossing,
- 50 mg/ml (5 %) glucoseoplossing.

Dosis	Volume aan oplosmiddel	Geschatte oplossingsconcentratie
1 g	10 ml	93,5 mg/ml
2 g	20 ml	93,5 mg/ml

Dien geen intraveneuze oplossing van het middel toe met lidocaïne.

Intraveneuze infusie (minimaal 30 minuten)

Voor de bereiding van intraveneuze infusieoplossingen van ceftriaxon in concentraties van 10 mg/ml tot 50 mg/ml, moet het poeder worden opgelost in 10 ml van een van de volgende oplossingen:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorideoplossing,
- 50 mg/ml (5 %) glucoseoplossing,
- 50 mg/ml (5 %) glucoseoplossing met 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorideoplossing 1:1,
- 50 mg/ml (5 %) glucoseoplossing met 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorideoplossing 2:1.

De aldus verkregen oplossing moet verder worden verdund met dezelfde oplossing als die welke is gebruikt voor het oplossen.

Dosis	Totaal volume aan oplosmiddel	Geschatte oplossingsconcentratie
1 g	20 ml	50 mg/ml
1 g	25 ml	40 mg/ml
1 g	100 ml	10 mg/ml
2 g	40 ml	50 mg/ml
2 g	50 ml	40 mg/ml
2 g	200 ml	10 mg/ml

Dien geen intraveneuze oplossing van het middel toe met lidocaine.

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

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Duitsland

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

Ceftriaxon hameln 1 g: BE664767
Ceftriaxon hameln 2 g: BE664768

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04/08/2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 08/2025