Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

BSMC01175.01/ augustus 2021

Ceftriaxon Medcor 1 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie

ceftriaxon

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven.
- Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter:
1. Wat is Ceftriaxon Medcor 1 g en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ceftriaxon Medcor 1 g en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
Ceftriaxon Medcor 1 g is een antibioticum dat gegeven kan worden aan volwassenen en kinderen (ook aan pasgeboren baby's). Het werkt door bacteriën te doden die infecties veroorzaken. Het behoort tot een groep van geneesmiddelen die 'cefalosporinen' worden genoemd.

Ceftriaxon Medcor 1 g wordt gebruikt voor de behandeling van infecties van:
- de hersenen (hersenvliesontsteking);
- de longen;
- het middenoor;
- de buik en de buikwand (buikvliesontsteking);
- de urinewegen en de nieren;
- de botten en gewrichten;
- de huid of weke delen;
- het bloed;
- het hart.

Het kan gegeven worden:
- voor de behandeling van bepaalde seksueel overdraagbare infecties (gonorroe en syfilis);
- voor het behandelen van patiënten met weinig witte bloedcellen (neutropenie) die koorts hebben gekregen als gevolg van een bacteriële infectie;
- om infecties van de borstkas te behandelen bij volwassenen met chronische bronchitis;
- voor de behandeling van de ziekte van Lyme (die veroorzaakt wordt door een tekenbeet) bij volwassenen en kinderen, waaronder pasgeboren baby's vanaf een leeftijd van 15 dagen;
- om infecties tijdens een operatie te voorkomen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft wel eens een plotseling optredende of ernstige allergische reactie gehad op penicilline of een vergelijkbaar antibioticum (zoals cefalosporines, carbapenems of monobactams). Verschijnselen hiervan zijn onder andere plotselinge zwelling van de keel of het gezicht die het ademhalen of het slikken kan bemoeilijken, plotselinge zwelling van de handen, voeten en enkels, en een hevige huiduitslag die zich snel ontwikkelt.
- U bent allergisch voor lidocaïne en aan u is voorgeschreven dat Ceftriaxon Medcor 1g bij u in een spier dient te worden geïnjecteerd.

Wanneer mogen baby's dit middel niet gebruiken?
- De baby is prematuur (te vroeg geboren).
- De baby is pasgeleden geboren (jonger dan 28 dagen) en heeft bepaalde bloedproblemen of geelzucht (geel worden van de huid of het oogwit) of dient te worden behandeld met een calciumhoudend product dat in een ader moet worden toegediend.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat dit middel aan u wordt toegediend:
- als u kortgeleden behandeld bent of binnenkort behandeld dient te worden met een product dat calcium bevat;
- als u kortgeleden diarree heeft gekregen nadat u een antibioticum had gebruikt; als u ooit darmproblemen heeft gehad, in het bijzonder colitis (darmontsteking);
- als u nier- of leverproblemen heeft (zie rubriek 4);
- als u galstenen of nierstenen heeft;
- als u andere ziekten heeft, zoals hemolytische anemie (een vermindering van het aantal rode bloedcellen, waardoor uw huid lichtgeel kan worden en die zwakte of kortademigheid kan veroorzaken);
- als u een natriumarm dieet volgt.
- als u een of verschillende van de volgende verschijnselen krijgt of eerder heeft gehad: huiduitslag, rode huid, blaren op de lippen, ogen en mond, loslating van de huid, hoge koorts, griepachtige verschijnselen, verhoogde leverenzymwaarden aangetoond met bloedtesten en een verhoogd aantal witte bloedcellen (eosinofielen) en opgezette lymfeklieren (mogelijk zijn dit verschijnselen van hevige huidreacties, zie ook rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen").

Als uw bloed of urine onderzocht moet worden
Als u langdurig met Ceftriaxon Medcor behandeld wordt, kan het nodig zijn om geregeld uw bloed te onderzoeken. Bij urineonderzoek naar suiker en bij bloedonderzoek naar antiglobuline zou Ceftriaxon Medcor 1 g de uitslag kunnen beïnvloeden. Als er bij u zulke onderzoeken gedaan worden:
- vertel dan degene die het monster afneemt dat u Ceftriaxon Medcor 1 g heeft gebruikt.

Als u een diabetespatiënt bent of een monitoring van uw bloedglucosespiegel nodig heeft, dan mag u bepaalde bloedglucosemonitoring systemen die verkeerde bloedglucosewaarden kunnen geven niet gebruiken terwijl u ceftriaxone krijgt. Raadpleeg de gebruiksaanwijzingen en zeg het aan uw arts, apotheker of verpleegkundige indien u dergelijke systemen gebruikt. Indien nodig moeten alternatieve testmethodes worden gebruikt.

Kinderen
Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat dit middel aan uw kind wordt toegediend:
- als uw kind pasgeleden is behandeld of binnenkort dient te worden behandeld met een calciumhoudend product dat in een ader wordt toegediend.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Ceftriaxon Medcor 1 g nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.
U moet het met name aan uw arts of apotheker vertellen als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:
- een type antibioticum dat een aminoglycoside wordt genoemd;
- een antibioticum met de naam chlooramfenicol (dit wordt gebruik voor de behandeling van infecties, vooral bij ooginfecties).

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid
Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding?
Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Uw arts zal het voordeel van de behandeling met Ceftriaxon Medcor 1 g afwegen tegen het risico voor uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Ceftriaxon Medcor 1 g kan duizeligheid veroorzaken. Bestuur geen auto en gebruik geen gereedschap of machines als u zich duizelig voelt. Overleg met uw arts als u last krijgt van duizeligheid.

Ceftriaxon Medcor 1 g bevat natrium
Dit middel bevat 82,3 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 4,1% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?
Ceftriaxon Medcor 1 g wordt normaal gesproken toegediend door een arts of verpleegkundige. Het kan worden toegediend als een druppelinfuus (intraveneus infuus) of als een injectie rechtstreeks in een ader of een spier. Ceftriaxon Medcor 1 g wordt door de arts, apotheker of verpleegkundige klaargemaakt voor gebruik, en wordt niet gemengd of gelijktijdig toegediend met een te injecteren middel dat calcium bevat.

De aanbevolen dosering
Uw arts zal bepalen wat voor u de juiste dosis Ceftriaxon Medcor 1 g is. Welke dosis u krijgt, zal afhangen van de volgende factoren: de ernst van uw infectie en het type infectie dat u heeft; of u al andere antibiotica gebruikt; uw gewicht en leeftijd; hoe goed uw nieren en lever werken. Hoeveel dagen of weken u behandeld moet worden met Ceftriaxon Medcor 1 g, zal afhangen van het type infectie dat u heeft.

Volwassenen, ouderen en kinderen vanaf 12 jaar met een lichaamsgewicht van 50 kg of meer:
- Eenmaal daags 1 tot 2 g, afhankelijk van het type en de ernst van de infectie. Als u een ernstige infectie heeft, zal uw arts u een hogere dosis geven (van maximaal 4 g eenmaal daags). Als uw dagelijkse dosis hoger is dan 2 g, kunt u het als een enkele dosis per dag krijgen of als twee afzonderlijke doses.

Pasgeboren baby's, zuigelingen en kinderen in de leeftijd van 15 dagen tot 12 jaar met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg:

- Eenmaal daags 50-80 mg Ceftriaxon Medcor 1 g per kilo lichaamsgewicht van het kind, afhankelijk van het type en de ernst van de infectie. Als het kind een ernstige infectie heeft, zal uw arts het kind een hogere dosis geven tot een maximum van 100 mg per kilo lichaamsgewicht, met een maximum van 4 g eenmaal daags. Als de dagelijkse dosis van uw kind hoger is dan 2 g, kan uw kind het als een enkele dosis per dag krijgen of als twee afzonderlijke doses.
- Bij kinderen met een lichaamsgewicht van 50 kg of meer dient de aanbevolen volwassenendosis te worden gebruikt.

Pasgeboren baby's in de leeftijd van 0 tot 14 dagen
- Eenmaal daags 20-50 mg Ceftriaxon Medcor 1 g per kilo lichaamsgewicht van de baby, afhankelijk van het type en de ernst van de infectie.
- De dagelijkse dosering mag niet hoger zijn dan 50 mg per kilo lichaamsgewicht van de baby.

Mensen met nier- en/of leverproblemen
Als u nier- en/of leverproblemen heeft, kan de dosis die u krijgt afwijken van de gebruikelijke dosis. Uw arts zal bepalen hoeveel Ceftriaxon Medcor 1 g u nodig heeft, en hij of zij zal u goed controleren afhankelijk van de ernst van uw nier- en leverproblemen.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?
Wanneer u per ongeluk meer dan de voorgeschreven dosis krijgt toegediend, neem dan direct contact op met uw arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?
Als u een injectie bent vergeten, dient u deze injectie zo snel mogelijk alsnog te laten toedienen. Als het echter al bijna tijd is voor uw volgende injectie, dient u de vergeten injectie over te slaan. Neem geen dubbele dosis (twee injecties tegelijk) om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel
Stop pas met het gebruik van Ceftriaxon Medcor 1g als uw arts zegt dat u dat moet doen.
Heeft u nog vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen
Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bij gebruik van dit geneesmiddel kunnen de volgende bijwerkingen optreden:

Ernstige allergische reacties (de frequentie is niet bekend; deze kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Als u last krijgt van een ernstige allergische reactie, vertel dat dan onmiddellijk aan een arts. Verschijnselen van een ernstige allergische reactie zijn onder andere:
- plotselinge zwelling van het gezicht, de keel, de lippen of de mond. Deze zwelling kan de ademhaling of het slikken bemoeilijken;
- plotselinge zwelling van de handen, voeten en enkels.

Hevige huidreacties (de frequentie is niet bekend; deze kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Als u last krijgt van hevige huidreacties; vertel dat dan onmiddellijk aan een arts.

Verschijnselen kunnen bestaan uit
- een hevige uitslag die zich snel ontwikkelt en die gepaard gaat met blaren op of loslating van de huid en mogelijk met blaren in de mond(stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse, die ook wel SJS en TEN worden genoemd).
- een of een combinatie van de volgende verschijnselen: uitgebreide huiduitslag, verhoogde lichaamstemperatuur, verhoogde leverenzymwaarden, afwijkende bloedwaarden (eosinofielen), opgezette lymfeklieren en andere organen (geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen, wat ook wel DRESS of geneesmiddelovergevoeligheidssyndroom wordt genoemd).
- jarisch-herxheimerreactie, die koorts, rillingen, hoofdpijn, spierpijn en huiduitslag kan veroorzaken en die meestal vanzelf weer verdwijnt. Deze reactie kan optreden vlak na het starten van de behandeling met ceftriaxon Medcor voor spirocheetinfecties zoals de ziekte van Lyme.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Vaak (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen)
- Afwijkingen die betrekking hebben op uw witte bloedcellen (zoals een afname van het aantal leukocyten en een toename van het aantal eosinofielen) en bloedplaatjes (afname van het aantal trombocyten)
- Dunne ontlasting of diarree
- Veranderingen in de uitslag van bloedonderzoek ter controle van de leverfunctie
- Huiduitslag

Soms (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen)
- Schimmelinfecties (zoals candidiasis)
- Afname van het aantal witte bloedcellen (granulocytopenie)
- Verlaagd aantal rode bloedcellen (bloedarmoede)
- Problemen met de stolling van het bloed. Verschijnselen van zulke problemen zijn onder andere het snel krijgen van blauwe plekken en pijnlijke en gezwollen gewrichten
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Misselijkheid of overgeven
- Jeuk
- Pijn of een branderig gevoel rond de ader waarin Ceftriaxon Medcor 1 g is toegediend. Pijn op de plaats waar de injectie is toegediend
- Een hoge temperatuur (koorts)
- Afwijkende uitslag van een test van de nierfunctie (een verhoogde creatinineconcentratie in het bloed)

Zelden (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 personen)
- Ontsteking van de dikke darm (colon). Verschijnselen hiervan zijn onder andere diarree, meestal met bloed en slijm in de ontlasting, buikpijn en koorts
- Moeite met ademhalen (bronchospasme)
- Bobbelige huiduitslag (netelroos) die een groot deel van het lichaam kan bedekken, jeuk en zwelling
- Bloed of suiker in de urine
- Oedeem (vochtophoping)
- Rillingen

- Behandeling met ceftriaxon, vooral bij oudere patiënten met ernstige problemen met de nieren of het zenuwstelsel, kan in zeldzame gevallen leiden tot een verminderd bewustzijn, abnormale bewegingen, opwinding (agitatie) en verkrampen van uw spieren en schokken door uw hele lichaam (convulsies).

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- Een tweede infectie die mogelijk niet reageert op de eerder voorgeschreven antibiotica
- Een vorm van bloedarmoede waarbij de rode bloedcellen vernietigd worden (hemolytische anemie)
- Sterke afname van het aantal witte bloedcellen (agranulocytose)
- Toevallen
- Een draaierig gevoel (vertigo)
- Ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis). Verschijnselen hiervan zijn onder andere pijn in de buik die uitstraalt naar de rug
- Ontsteking van het mondslijmvlies (stomatitis)
- Ontsteking van de tong (glossitis). Verschijnselen hiervan zijn onder andere een gezwollen, rode en pijnlijke tong
- Problemen met de galblaas en/of lever. Dit kan leiden tot pijn, misselijkheid, overgeven, gele verkleuring van de huid, jeuk, plas (urine) die donkerder is dan anders en ontlasting met dezelfde kleur als klei.
- Een neurologische aandoening die kan optreden bij pasgeboren baby's met ernstige geelzucht (kernicterus)
- Nierproblemen die veroorzaakt worden door neerslag van calcium-ceftriaxon. Deze problemen kunnen gepaard gaan met pijn bij het plassen of met verminderde uitscheiding van urine
- Een fout-positieve uitslag bij een antiglobulinetest (een test op bepaalde bloedproblemen)
- Een fout-positieve uitslag bij een test op galactosemie (abnormale stapeling van de suiker galactose)
- Ceftriaxon Medcor 1 g kan een verstorend effect hebben op enkele bloedglucosebepalingen; neem voor meer informatie contact op met uw arts.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?
Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket. Daar staat een maand en jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Zodra ceftriaxon poeder gemaakt wordt tot een oplossing, moet het onmiddellijk gebruikt worden. Het is ook mogelijk de oplossingen te bewaren tot 12 uur bij 25°C of gedurende 2 dagen tussen 2°C en 8°C.

Gebruik de oplossing niet als u merkt dat die troebel is; de oplossing moet volledig helder zijn. Gooi een ongebruikte oplossing weg.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
Welke stoffen zitten er in dit middel?
De werkzame stof in dit middel is natrium-ceftriaxon, overeenkomend met 1,0 g ceftriaxon.

Hoe ziet Ceftriaxon Medcor 1 g eruit en wat zit er in een verpakking?
Oplossingen kunnen kleurloos tot lichtgeel van kleur zijn.

Ceftriaxon Medcor 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie is verkrijgbaar in 10 glazen injectieflacons met poeder, gesloten met een rubberen stop en een aluminium dop.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant
Vergunninghouder/ompakker
Medcor Pharmaceuticals B.V.
Artemisweg 232
8239 DE Lelystad

Fabrikant:
Labesfal – Laboratorios Almiro,
S.A.Lagedo, 3465-157
Santiago de Besteiros, Portugalsko

In het register ingeschreven onder:
Ceftriaxon Medcor 1 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie
RVG 132605//100048 L.v.h.: Tsjechië

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in december 2023

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Ceftriaxon Medcor 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

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

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

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

Er mogen geen calciumhoudende verdunningsmiddelen (zoals Ringer-oplossing of Hartmann- oplossing) gebruikt worden voor het reconstitueren van injectieflacons met ceftriaxon of voor het verder verdunnen van een gereconstitueerde injectieflacon voor intraveneuze toediening, aangezien zich dan een neerslag zou kunnen vormen. Er kan ook een neerslag van ceftriaxon-calcium worden gevormd als ceftriaxon in dezelfde intraveneuze toedieningslijn met een calciumhoudende oplossing wordt gemengd. Daarom mogen ceftriaxon en calciumhoudende oplossingen niet gemengd of gelijktijdig toegediend worden (zie rubriek 4.3, 4.4 en 6.2 in de Samenvatting van de Productkenmerken).

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

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

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

Compatibiliteit is aangetoond met de volgende oplossingen:
- 0,9% NaCl oplossing (0,9 mg/ml)
- 1% Lidocaïne hydrochloride oplossing (10 mg/ml)
- 5% Glucose (50 mg/ml)
- Water voor injectie

Slechts de oplosmiddelen zoals vermeld in de tabellen mogen gebruikt worden voor reconstitutie voor de betreffende toedieningsweg.

Intramusculaire injectie:

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

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

Intraveneuze injectie:

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

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

De gereconstitueerde oplossingen voor injectie hebben een lichtgele verkleuring, dit heeft geen invloed op de doeltreffendheid of de tolerantie van Ceftriaxon Medcor 1 g.
Intraveneuze infusie:

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

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

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

Het infuus dient gegeven te worden in minimaal 30 minuten.

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

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

Alle ongebruikte producten moeten worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.
Op grond van vermeldingen in de literatuur blijkt ceftriaxon niet verenigbaar te zijn met amsacrine, vancomycine, fluconazol en aminoglycosiden.

Onverenigbaarheden
Oplossingen die ceftriaxon bevatten mogen niet gemengd worden met of toegevoegd worden aan andere middelen, uitgezonderd degene die gemeld zijn in rubriek 6.6. Vooral calciumhoudende oplossingen (bv ringer- of hartmann-oplossing) mogen niet gebruikt worden om injectieflacons met ceftriaxon te reconstitueren of om een gereconstitueerde injectieflacon 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).

Oplossing na reconstitutie:
De oplossing blijft gedurende 12 uur chemisch en fysisch stabiel bij 25°C en gedurende 2 dagen bij 2°C tot 8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt wordt het aanbevolen het product onmiddellijk te gebruiken.
Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de in-use bewaartijden en condities. Deze zouden niet langer mogen zijn dan 24 uur bij 2 - 8°C, tenzij de reconstitutie plaatsvond in gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek “Oplossing na reconstitutie”.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL
Ceftriaxon Medcor 1 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING
Iedere injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie/infusie bevat natrium-ceftriaxon overeenkomend met 1 g ceftriaxon.
Natriumgehalte: 83 mg (overeenkomend met 3,6 mmol)
Dit product bevat geen hulpstoffen of bewaarmiddelen.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS
4.1Therapeutische indicaties

Ceftriaxon Medcor 1 g is geïndiceerd voor de behandeling van de onderstaande infecties bij volwassenen en kinderen, inclusief voldragen neonaten (vanaf de geboorte):
- Bacteriële meningitis
- Longontsteking opgelopen buiten het ziekenhuis
- Longontsteking opgelopen tijdens een verblijf in het ziekenhuis
- Acute otitis media
- Intra-abdominale infecties
- Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis)
- Infecties van de botten en gewrichten
- Gecompliceerde infecties van de huid en weke delen
- Gonorroe
- Syfilis
- Bacteriële endocarditis

Ceftriaxon Medcor 1g kan gebruikt worden:
- Voor de behandeling van acute exacerbaties van chronische obstructieve longziekte bij volwassenen.
- Voor de behandeling van gedissemineerde lyme-borreliose (vroege [stadium II] en late [stadium III]) bij volwassenen en kinderen inclusief neonaten vanaf 15 dagen oud.
- Voor pre-operatieve preventie van wondinfecties tijdens een operatie.
- Bij de behandeling van neutropene patiënten met koorts met een vermoedelijke bacteriële infectie als oorzaak.
- Bij de behandeling van patiënten met bacteriemie die optreedt als gevolg van, of vermoed wordt het gevolg te zijn van, een van de bovenstaande infecties.

Ceftriaxon Medcor 1 g dient in combinatie met andere antibacteriële middelen te worden toegediend indien het mogelijke scala van veroorzakende bacteriën niet binnen het werkingsspectrum van ceftriaxon valt (zie rubriek 4.4).

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

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

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

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

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

* Bij gedocumenteerde bacteriemie moet de dosis aan de hoge kant van het aanbevolen dosisbereik worden overwogen.
** Tweemaal daagse toediening (eenmaal per 12 uur) kan worden overwogen wanneer hogere doses dan 2 g per dag worden toegediend.

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

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

Gonorroe
500 mg als een enkele intramusculaire dosis

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

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

*Bij gedocumenteerde bacteriemie 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 Medcor van 50 mg/kg worden toegediend. Beperkte gegevens suggereren dat bij een ernstig ziek kind of na falen van de initiële behandeling, Ceftriaxon Medcor effectief kan zijn wanneer het wordt toegediend als een intramusculaire dosis van 50 mg/kg per dag dagelijks gedurende 3 dagen.

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

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

Gedissemineerde lyme-borreliose (vroege [stadium II] en late [stadium III])
50-80 mg/kg eenmaal daags gedurende 14-21 dagen. De aanbevolen behandelingsduur varieert en nationale of lokale richtlijnen moeten in aanmerking worden genomen.

Neonaten in de leeftijd van 0 tot 14 dagen
Ceftriaxon is gecontra-indiceerd voor gebruik bij premature neonaten tot een postmenstruele leeftijd van 41 weken (aantal weken zwangerschap + aantal weken vanaf de geboorte).

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

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

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

Acute otitis media
Voor de initiële behandeling van acute otitis media kan een enkele intramusculaire dosis Ceftriaxon Medcor van 50 mg/kg worden toegediend.

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

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

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

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

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

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

Patiënten met een verminderde nierfunctie
Bij patiënten met een verminderde nierfunctie bestaat geen noodzaak tot verlaging van de ceftriaxondosis indien er niet tevens sprake is van een verminderde leverfunctie. Alleen voor patiënten met preterminale nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min) geldt dat de ceftriaxondosis niet hoger mag zijn dan 2 g per dag.
Bij patiënten die gedialyseerd worden hoeft na de dialyse geen extra aanvullende dosis te worden toegediend. Ceftriaxon wordt niet door peritoneale of hemodialyse uit het lichaam verwijderd. Nauwlettende klinische controle gericht op de veiligheid en werkzaamheid wordt aangeraden.

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

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

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

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

Calciumhoudende oplossingen (bv Ringer- of Hartmann-oplossing) mogen niet gebruikt worden om injectieflacons met ceftriaxon te reconstitueren of om een gereconstitueerde injectieflacon 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 tegelijkertijd 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.

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

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

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

Ceftriaxon is gecontra-indiceerd voor gebruik bij:
- Premature neonaten tot een postmenstruele leeftijd van 41 weken (aantal weken zwangerschap + aantal weken vanaf de geboorte)*
- Voldragen neonaten (tot een leeftijd van 28 dagen):
  - 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 in dit verband de Samenvatting van de Productkenmerken van lidocaïne, en in het bijzonder de informatie over contra-indicaties. Ceftriaxonoplossingen die lidocaïne bevatten mogen nooit intraveneus worden toegediend.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik
Overgevoeligheidsreacties
Voor alle bèta-lactam-antibiotica geldt dat er ernstige en soms dodelijke overgevoeligheidsreacties zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Bij ernstige overgevoeligheidsreacties moet de behandeling met ceftriaxon onmiddellijk worden stopgezet en moeten er passende noodmaatregelen getroffen worden.

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

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

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

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

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

producten hebben ondergaan. Bij in-vitro-onderzoek is aangetoond dat de kans op neerslag van ceftriaxon-calcium bij neonaten groter is dan bij andere leeftijdsgroepen.

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

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

Ceftriaxon Medcor 1 g 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 Medcor (zie rubriek 4.8). Bij zowel volwassenen als kinderen is melding gemaakt van ernstige, waaronder dodelijke, gevallen van hemolytische anemie tijdens het gebruik van Ceftriaxon Medcor 1 g.

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

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

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

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

Verstoring bij serologisch onderzoek
Bij een antiglobulinetest (Coombs test) kan verstoring optreden, aangezien het gebruik van Ceftriaxon Medcor 1 g tot een fout-positieve uitslag kan leiden. Ook kan gebruik van Ceftriaxon Medcor tot een fout-positieve uitslag leiden bij het testen op galactosemie (zie rubriek 4.8).
Gebruik van een niet-enzymatische meetmethode voor het bepalen van de hoeveelheid glucose in de urine zou ook een fout-positieve uitslag kunnen opleveren. Tijdens de behandeling met Ceftriaxon Medcor dient voor het bepalen van de hoeveelheid glucose in de urine een enzymatische meetmethode te worden gebruikt (zie rubriek 4.8).

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

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

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

Galstenen
Wanneer op echobeelden schaduwen worden waargenomen, dient de aanwezigheid van calcium-ceftriaxonneerslag te worden overwogen. Op echobeelden van de galblaas zijn schaduwen waargenomen die ten onrechte werden aangezien voor galstenen. Deze werden vaker waargenomen bij gebruik van ceftriaxondoses 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 Medcor 1 g werden behandeld (zie rubriek 4.8). Het merendeel van deze patiënten presenteerde zich met risicofactoren voor cholestase en sludgevorming, zoals eerdere intensieve behandeling, ernstige ziekte en gebruik van totale parenterale voeding. Het bestaan van een aanleiding of cofactor voor het ontstaan van Ceftriaxon Medcor-gerelateerde neerslag in de galblaas of galwegen kan niet worden uitgesloten.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 van het gebruik de risico's overtreffen.

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

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

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

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

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

Bij het classificeren van de frequenties is de volgende conventie gehanteerd:
Zeer vaak (≥ 1/10) Vaak (≥ 1/100, < 1/10) Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)
Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/ orgaanklasse	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Niet bekend[a]**
Infecties en parasitaire aandoeningen		Genitale schimmelinfectie	Pseudo-membraneuze colitis[b]	Superinfectie[b]
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Eosinofilie Leukopenie Trombocyto-penie	Granulocytopenie Anemie Coagulopathie		Hemolytische anemie[b] Agranulocytose
Immuunsysteem-aandoeningen				Anafylactische shock Anafylactische reactie Anafylactoïde reactie Overgevoeligheid[b] Jarisch-herxheimerreactie (JHR) (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn Duizeligheid	Encefalopatie	Convulsie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				Vertigo
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Broncho-spasme	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree[b] Dunne ontlasting	Misselijkheid Braken		Pancreatitis[b] Stomatitis Glossitis
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde concentraties van leverenzy-men			Neerslag in de galblaas[b] Kernicterus Hepatitis[c] Cholestatische hepatitis[b,c]
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Huiduitslag	Pruritus	Urticaria	Stevens-Johnson syndroom [b] Toxische epidermale necrolyse [b] Erythema multiforme Acute gegeneraliseerde Exanthe-mateuze pustulose Geneesmiddelexan-theem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4)
Nier- en urinewegaandoeningen			Hematurie Glycosurie	Oligurie Neerslag in de nieren
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Flebitis Pijn op de injectieplaats Pyrexie	Oedeem Koude rillingen	
Onderzoeken		Verhoogde creatinineconcentratie in het bloed		Fout-positieve uitslag bij anti-globulinetest [b] Fout-positieve uitslag bij test op galactosemie [b] Fout-positieve uitslag bij glucose-bepaling met behulp van een niet-enzymatische meet methode [b]

[a] Gebaseerd op postmarketingmeldingen. Aangezien de melding van deze bijwerkingen vrijwillig plaatsvond en betrekking had op een populatie van onbekende omvang, is het niet mogelijk om een betrouwbare schatting te doen van de frequentie van deze bijwerkingen, en daarom zijn de frequenties van deze bijwerkingen aangemerkt als 'niet bekend'.
[b] Zie rubriek 4.4.
[c] Meestal reversibel na stopzetting van de behandeling met ceftriaxon

Omschrijving van enkele bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen
Bij melding van diarree na het gebruik van ceftriaxon kunnen de klachten veroorzaakt zijn door Clostridium difficile. Er dient passende behandeling met vocht en elektrolyten te worden ingesteld (zie rubriek 4.4).

Neerslag van ceftriaxon-calciumzout
In zeldzame gevallen zijn ernstige, en soms dodelijke, bijwerkingen gemeld bij premature en voldragen neonaten (leeftijd < 28 dagen) die behandeling met intraveneuze ceftriaxon en calcium hadden ondergaan. Na overlijden werd neerslag van ceftriaxon-calciumzout waargenomen in de
longen en nieren. Het verhoogde risico op neerslagvorming bij neonaten is toe te schrijven aan het feit dat bij neonaten sprake is van een kleiner bloedvolume en een langere halfwaardetijd van ceftriaxon dan bij volwassenen (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

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

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN
5.1 Farmacodynamische eigenschappen
Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, derde-generatie-cefalosporinen, ATC-code: J01DD04.

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

Resistentie
Resistentie van bacteriën tegen ceftriaxon kan het gevolg zijn van een of meer van de volgende mechanismen:
- hydrolyse door bèta-lactamasen, waaronder 'extended-spectrum beta-lactamases' (ESBL's), carbapenemasen en AmpC-enzymen, die bij bepaalde aerobe gramnegatieve bacteriesoorten geïnduceerd of stabiel gederepresseerd kunnen worden;
- verminderde affiniteit tussen penicillinebindende eiwitten en ceftriaxon;
- ondoordringbaarheid van de buitenmembraan bij gramnegatieve organismen;

- aanwezigheid van bacteriële effluxpompen.

Gevoeligheidstestcriteria

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

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

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

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

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

Doorgaans gevoelige soorten

Grampositieve aerobe bacteriën

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

Gramnegatieve aerobe bacteriën

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

Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan vormen

Grampositieve aerobe bacteriën

Staphylococcus epidermidis[+]
Staphylococcus haemolyticus[+]
Staphylococcus hominis[+]

Gramnegatieve aerobe bacteriën

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

Anaerobe bacteriën

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Clostridium perfringens

Inherent resistente organismen

Grampositieve aerobe bacteriën
Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Gramnegatieve aerobe bacteriën
Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobe bacteriën
Clostridium difficile

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

[£] Alle stafylokokken die resistent zijn tegen methicilline zijn ook resistent tegen ceftriaxon.
[+] Resistentiepercentages >50% in ten minste één regio
[%] ESBL-producerende stammen zijn altijd resistent

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

Doordringing in specifieke weefsels
Ceftriaxon dringt door in de hersenvliezen. De mate van doordringing is het grootst wanneer de hersenvliezen ontstoken zijn. Bij patiënten met bacteriële meningitis bedraagt de gemiddelde piekconcentratie van ceftriaxon in het hersenvocht naar verluidt tot wel 25% van de plasmaspiegel, terwijl deze concentratie bij patiënten zonder ontstoken hersenvliezen slechts 2% van de plasmaspiegel bedraagt. De piekconcentratie van ceftriaxon in het hersenvocht wordt ongeveer 4-6 uur na intraveneuze injectie bereikt. Ceftriaxon passeert de placentabarrière en wordt in lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 4.6).

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrische patiënten
Bij neonaten heeft ceftriaxon een langere halfwaardetijd. Vanaf de geboorte tot een leeftijd van 14 dagen zou de concentratie ongebonden ceftriaxon onder invloed van factoren zoals een verminderde glomerulaire filtratie en een afwijkende eiwitbinding verder kunnen toenemen. In de kinderleeftijd is de halfwaardetijd korter dan bij neonaten en volwassenen.
De plasmaklaring en het distributievolume van het totaal aan ceftriaxon zijn bij neonaten, zuigelingen en kinderen groter dan bij volwassenen.

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

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

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.

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.

Oplossingen die ceftriaxon bevatten mogen niet gemengd worden met of toegevoegd worden aan andere middelen, uitgezonderd degene die gemeld zijn in rubriek 6.6. Vooral calciumhoudende oplossingen (bv ringer- of hartmann-oplossing) mogen niet gebruikt worden om injectieflacons met ceftriaxon te reconstitueren of om een gereconstitueerde injectieflacon 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).

6.3 Houdbaarheid
Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket.
Daar staat een maand en jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking
15 ml glazen injectieflacon van hydrolytische klasse 2 of 3 (Ph. Eur.), stop uit butylrubber met aluminium dop. Verpakkingsgrootte 10 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies
Ceftriaxon mag niet gemengd worden met dezelfde injectiespuit van een ander geneesmiddel behalve met een 1%-oplossing van lidocaïne hydrochloride (enkel voor intramusculaire injectie).

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

Compatibiliteit is aangetoond met de volgende oplossingen:
- 0,9% NaCl oplossing (0,9 mg/ml)
- 1% Lidocaïne hydrochloride oplossing (10 mg/ml)
- 5% Glucose (50 mg/ml)
- Water voor injectie

Slechts de oplosmiddelen zoals vermeld in de tabellen mogen gebruikt worden voor reconstitutie voor de betreffende toedieningsweg.

Intramusculaire injectie:

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

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

Intraveneuze injectie:

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

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

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

Intraveneuze infusie:

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

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

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

Het infuus dient gegeven te worden in minimaal 30 minuten.

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

(Zie rubriek 4.2 voor meer informatie).

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

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
Medcor Pharmaceuticals B.V.
Artemisweg 232
8239 Lelystad

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
Ceftriaxon Medcor 1 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie
RVG 132605//100048

9. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Deze laatste bijsluiter voor het laatst goedgekeurd in december 2023