

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ceftriaxon Venus Pharma 1 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Ceftriaxon Venus Pharma 2 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ceftriaxon Venus Pharma 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Elke flacon bevat ceftriaxon natrium gelijkwaardig aan Ceftriaxon 1 g

Ceftriaxon Venus Pharma 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Elke flacon bevat ceftriaxon natrium gelijkwaardig aan Ceftriaxon 2 g

Elke gram ceftriaxon natrium bevat ongeveer 3,6 mmol (82,8 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

Een bijna witte of gelige, kristallijne poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ceftriaxon Venus Pharma is geïndiceerd bij de behandeling van onderstaande infecties bij volwassenen en kinderen, waaronder voldragen pasgeborenen (vanaf de geboorte):

- Bacteriële meningitis
- Longontsteking opgelopen buiten het ziekenhuis
- Longontsteking opgelopen tijdens een verblijf in het ziekenhuis
- Acute middenoorontsteking:
- Intra-abdominale infectie
- Gecompliceerde urineweginfectie (waaronder pyelonefritis)
- Bot- en gewrichtsinfecties
- Gecompliceerde huidinfecties en infecties van de weke delen
- Gonorrhoe
- Syfilis
- Bacteriële endocarditis

Ceftriaxon kan gebruikt worden bij:

- De behandeling van een acute exacerbatie van COPD (chronische obstructieve longziekte) bij volwassenen
- De behandeling van de ziekte van Lyme (vroeg fase (fase II) en late fase (fase III)) bij volwassenen en kinderen, waaronder pasgeboren baby's vanaf 15 dagen oud
- Als een preoperatief profylaxe tegen postoperatieve wondinfecties
- De behandeling van patiënten met neutropenie en met koorts die vermoedelijk veroorzaakt wordt door een bacteriële infectie
- De behandeling van patiënten met bacteriëmie die veroorzaakt wordt door een van de bovenstaande infecties of waarvan verondersteld wordt dat de besmetting ermee samenhangt

Waar mogelijk moet ceftriaxon gelijktijdig worden toegediend met andere antibacteriële middelen, als de onderliggende reeks bacteriën mogelijk buiten het behandelingspectrum vallen (zie rubriek 4.4).

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen die betrekking hebben op het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering is afhankelijk van de ernst, gevoeligheid, locatie en soort infectie en de leeftijd en lever- of nierfunctie van de patiënt.

De aanbevolen doseringen in onderstaande tabellen zijn de algemene aanbevolen doseringen voor deze indicaties. In bijzonder ernstige gevallen, wordt aangeraden de hogere aanbevolen doseringen te overwegen.

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

| Ceftriaxon Dosering* | Behandelfrequentie** | Indicatie |
|---------------------------------|-----------------------------|---|
| 1-2 g | Eenmaal daags | Longontsteking opgelopen buiten het ziekenhuis |
| | | Acute exacerbatie van COPD (chronische obstructieve longziekte) |
| | | Intra-abdominale infectie |

| | | |
|-------|---------------|--|
| | | Gecompliceerde urineweginfectie (waaronder pyelonefritis) |
| 2 g | Eenmaal daags | Longontsteking opgelopen tijdens een verblijf in het ziekenhuis |
| | | Gecompliceerde huidinfecties en infecties van de weke delen |
| | | Bot- en gewrichtsinfecties |
| 2-4 g | Eenmaal daags | Bij de behandeling van patiënten met neutropenie en koorts die vermoedelijk veroorzaakt wordt door een bacteriële infectie |
| | | Bacteriële endocarditis |
| | | Bacteriële meningitis |

* Bij vastgestelde bacteriëmie, wordt aanbevolen de hogere aanbevolen doseringen te overwegen.

** Het tweemaal daags (per 12 uur) toedienen kan in overweging worden genomen als de dagelijkse dosering hoger dan 2 g ligt.

Indicaties voor volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder (≥ 50 kg) die een specifiek doseringsschema behoeven:

Acute middenoorontsteking

Een eenmalige intramusculaire dosis ceftriaxon 1-2 g kan toegediend worden.

Uit analyse van de beperkte gegevens blijkt dat in gevallen waar de patiënt ernstig ziek is, of waar een andere behandeling mislukt is, ceftriaxon misschien effectief kan zijn als het wordt toegediend gedurende 3 dagen als een intramusculaire injectie van 1-2 g.

Preoperatief profylaxe tegen postoperatieve wondinfecties

Preoperatief een eenmalige dosis van 2 g.

Gonorrhoe

Eenmalig een dosis van 500 mg intramusculair toegediend.

De 1 g/2 g poeder voor oplossing/injectie is niet geschikt bij de behandeling van gonorrhoe. De beschikbaarheid van andere producten die minder ceftriaxon bevatten moet onderzocht worden.

Syfilis

De aanbevolen doseringen zijn 500 mg - 1 g eenmaal daags tot 2 g eenmaal daags bij neurosyfilis gedurende 10-14 dagen. De aanbevolen dosering voor syfilis, waaronder neurosyfilis, is gebaseerd op beperkte gegevens. Nationale of lokale regelgeving moet bij de

behandeling in overweging worden genomen.

De ziekte van Lyme (de vroege fase [Fase II] en de latere fase [Fase III])

2 g eenmaal daags gedurende 14-21 dagen. De aanbevolen duur van de behandeling kan verschillen en nationale of lokale regelgeving moet in overweging worden genomen.

Pediatrische populatie

Pasgeboren baby's, zuigelingen en kinderen in de leeftijd van 15 dagen tot 12 jaar (< 50 kg)

Kinderen met een lichaamsgewicht van 50 kg of meer, schrijf de gebruikelijke dosis voor volwassenen voor.

| Ceftriaxon dosering* | Behandelfrequentie** | Indicaties |
|--------------------------------|-----------------------------|--|
| 50-80 mg/kg | Eenmaal daags | Intra-abdominale infectie |
| | | Gecompliceerde urineweginfectie (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 huidinfecties en infecties van de weke delen |
| | | Bot- en gewrichtsinfecties |
| | | Bij de behandeling van patiënten met neutropenie en met koorts die vermoedelijk veroorzaakt wordt door een bacteriële infectie |
| 80-100 mg/kg (Maximaal 4 g) | Eenmaal daags | Bacteriële meningitis |
| 100 mg/kg (Maximaal 4 g) | Eenmaal daags | Bacteriële endocarditis |

* Bij vastgestelde bacteriëmie, wordt aanbevolen de hogere aanbevolen doseringen te overwegen.

** Het tweemaal daags (per 12 uur) toedienen kan in overweging worden genomen als de dagelijkse dosering hoger dan 2 g ligt.

Indicaties voor pasgeboren baby's, zuigelingen en kinderen van tussen de 15 dagen oud en 12 jaar

(*< 50 kg*) die een specifiek doseringsschema behoeven:

Acute otitis media

Enmalig een intramusculaire dosis ceftriaxon van 50 mg/kg kan gegeven worden bij de start van een behandeling van een acute otitis media. Uit analyse van de beperkte gegevens blijkt dat in gevallen waar het kind ernstig ziek is, of waar een andere behandeling mislukt is, ceftriaxon misschien effectief kan zijn als het wordt toegediend gedurende 3 dagen als een intramusculaire injectie van 50 mg/kg.

Preoperatief profylaxe tegen postoperatieve wondinfecties

Preoperatief een eenmalige dosis van 50-80 mg/kg.

Syfilis

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 75/100 mg/kg (maximaal 4 g) gedurende 10-14 dagen. De aanbevolen dosering voor syfilis, waaronder neurosyfilis, is gebaseerd op zeer beperkte gegevens. Nationale of lokale regelgeving moet in overweging worden genomen.

De ziekte van Lyme (de vroege fase [Fase II] en de latere fase [Fase III])

50-80 mg/kg eenmaal daags gedurende 14-21 dagen. De aanbevolen duur van de behandeling kan verschillen en nationale of lokale regelgeving moet in overweging worden genomen.

Pasgeboren baby's 0-14 dagen

Het gebruik van ceftriaxon wordt afgeraden bij vroeggeboorte tot een postmenstruele leeftijd van 41 weken (zwangerschapsduur + chronologische leeftijd).

| Ceftriaxon dosering* | Behandelfrequentie | Indicaties |
|-----------------------------|---------------------------|---|
| 20-50 mg/kg | Eenmaal daags | Intra-abdominale infectie |
| | | Gecompliceerde huidinfecties en infecties van de weke delen |
| | | Gecompliceerde urineweginfectie (waaronder pyelonefritis) |
| | | Longontsteking opgelopen buiten het ziekenhuis |
| | | Longontsteking opgelopen tijdens een verblijf in het ziekenhuis |
| | | Bot- en gewrichtsinfecties |

| | | |
|----------|---------------|--|
| | | Bij de behandeling van patiënten met neutropenie en met koorts die vermoedelijk veroorzaakt wordt door een bacteriële infectie |
| 50 mg/kg | Eenmaal daags | Bacteriële meningitis |
| | | Bacteriële endocarditis |

* Bij vastgestelde bacteriëmie, wordt aanbevolen de hogere aanbevolen doseringen te overwegen. De maximum dosering van 50 mg/kg mag niet overschreden worden.

Indicaties voor pasgeboren baby's 0-14 dagen die een specifiek doseringsschema behoeven:

Acute otitis media

Eenmalig een intramusculaire dosis ceftriaxon van 50 mg/kg kan gegeven worden bij de start van een behandeling van een acute otitis media.

Preoperatief profylaxe tegen postoperatieve wondinfecties

Preoperatief een eenmalige dosis van 20-50 mg/kg.

Syfilis

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 50 mg/kg gedurende 10-14 dagen. De aanbevolen dosering voor syfilis, waaronder neurosyfilis, is gebaseerd op zeer beperkte gegevens. Nationale of lokale regelgeving moet in overweging worden genomen.

Behandelingsduur

De behandelingsduur is afhankelijk van het verloop van de ziekte. Zoals gebruikelijk bij een behandeling met een antibioticum, moet de behandeling met ceftriaxon pas gestaakt worden na 48 - 72 uur na het zakken van de koorts of bewijs dat de bacterie succesvol is bestreden.

Ouderen

De aanbevolen dosering voor volwassenen hoeft niet aangepast te worden voor ouderen als de lever- en nierwaarden in orde zijn.

Patiënten met een leveraandoening

Uit de beschikbare gegevens blijkt dat de dosering voor patiënten met een lichte tot matige leveraandoening niet aangepast hoeft te worden als de nierfunctie in orde is.

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot patiënten met een ernstige leveraandoening

(zie rubriek 5.2).

Patiënten met een nieraandoening

De dosering van ceftriaxon hoeft niet aangepast te worden bij de behandeling van patiënten met een nieraandoening, als de leverwaarde in orde is. Alleen in gevallen van ernstige nierinsufficiëntie (een creatinineklaring van < 10 ml/min) moet de dosering van ceftriaxon beperkt worden tot 2 g per dag.

Een aanvullende dosis na het dialyseren is niet nodig in patiënten die dialyse ondergaan. Ceftriaxon wordt niet verwijderd door peritoneale dialyse of hemodialyse. Een nauwlettende klinische controle wordt aangeraden om de veiligheid en de werkzaamheid te controleren.

Patiënten met een ernstige lever- en nieraandoening

Een nauwlettende klinische controle wordt aangeraden bij patiënten met zowel een ernstige leveraandoening als een ernstige nieraandoening om de veiligheid en werkzaamheid te controleren.

Wijze van toediening

Intramusculaire toediening

2 g ceftriaxon dient opgelost te worden in 7,0 ml 1% lidocaïne injectie. De oplossing dient toegediend te worden door middel van een diepe intramusculaire injectie. Intramusculaire injecties dienen toegediend te worden in het dikste gedeelte van een redelijk grote spier en er mag niet meer dan 1 g toegediend worden op een priklocatie.

Doseringen van meer dan 1 g dienen verspreid te worden over meerdere priklocaties.

De oplossing mag nooit intraveneus toegediend worden omdat het oplosmiddel uit lidocaïne bestaat (zie rubriek 4.3). De informatie in de samenvatting van de productkenmerken voor lidocaïne dienen in overweging te worden genomen.

Intraveneuze toediening

Ceftriaxon kan ook intraveneus toegediend worden tijdens een infusie van minstens 30 minuten (voorkeursbehandeling) of via een langzame intraveneuze injectie gedurende 5 minuten. Een intermitterende intraveneuze infusie dient gedurende 5 minuten gegeven te worden in een van de grote aderen. Een intraveneuze dosis van 50 mg/kg of meer in zuigelingen en kinderen tot 12 jaar oud, dient per infuus gegeven te worden. In pasgeboren kinderen dient een intraveneuze dosering gedurende 60 minuten gegeven te worden om het risico op bilirubine-encefalopathie

te verminderen (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.4). Het intramusculair toedienen van dit middel moet overwogen worden als een intraveneuze toediening niet mogelijk is of niet geschikt is voor de patiënt. Doseringen van ruim 2 g dienen intraveneus toegediend te worden.

Het gebruik van ceftriaxon wordt afgeraden bij pasgeboren baby's (≤ 28 dagen) als ze behandeld worden met calcium-houdende intraveneuze oplossingen, waaronder doorlopende calcium-houdende intraveneuze oplossingen zoals parenterale voeding of als het vermoeden bestaat dat dit gaat gebeuren, omdat er een kans op ceftriaxon-calciumzout neerslag bestaat (zie rubriek 4.2).

Calcium-houdende oplosmiddelen, (zoals een Ringer-oplossing of Hartmann-oplossing), mogen niet gebruikt worden bij de reconstitutie van ceftriaxon flacons of om ze verder te verdunnen bij de intraveneuze toediening omdat er een kans op neerslag bestaat. De neerslag van ceftriaxon-calciumzout kan ook voorkomen als ceftriaxon gemixt wordt met calcium-houdende oplossingen via dezelfde infuuslijn. Daarom mogen ceftriaxon en calcium-houdende oplossingen niet gemixt worden of tegelijkertijd toegediend worden (zie rubriek 4.3, rubriek 4.4 en rubriek 6.2).

Bij het gebruik als preoperatief profylaxe tegen postoperatieve wondinfecties, dient ceftriaxon 30 tot 90 minuten voor de operatie toegediend worden.

Voor meer informatie over de reconstitutie van het geneesmiddel voor toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor ceftriaxon of andere soorten cefalosporines.

Een voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheid (waaronder een anafylactische schok) op een andere beta-lactam antibacterieel middel (penicillines, monobactams en carbapenems).

Het gebruik van ceftriaxon wordt afgeraden:

Bij vroeggeboorte tot een postmenstruele leeftijd van 41 weken (zwangerschapsduur + chronologische leeftijd)*

Voldragen pasgeboren baby's (tot een leeftijd van 28 dagen):

- met hyperbilirubinemie, geelzucht, of die hypoalbuminemie of acidose hebben omdat dit aandoeningen zijn waar de binding met bilirubine waarschijnlijk aangetast is*
- als ze intraveneus een calcium behandeling ontvangen (of zullen ontvangen) of een intraveneuze infusie met calcium omdat er een risico op ceftriaxon-calciumzout bestaat (zie rubriek 4.4, rubriek 4.8 en rubriek 6.2).

* Uit in vitro studies is gebleken dat ceftriaxon bilirubine kan verplaatsen van de serumalbumine bindingsplaatsen met mogelijk een verhoogd risico op het ontstaan van bilirubine-encefalopathie

bij deze patiënten.

Contra-indicaties met betrekking tot lidocaïne moeten uitgesloten worden voor het toedienen van een ceftriaxon injectie waar het oplosmiddel uit lidocaïne bestaat (zie rubriek 4.4). Raadpleeg de informatie in de samenvatting van de productkenmerken voor lidocaïne, vooral de gedeeltes die betrekking hebben op contra-indicaties.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoelighedsreacties

Zoals bij alle beta-lactam antibacteriële middelen, kunnen ernstige en soms fatale overgevoelighedsacties plaatsvinden (zie rubriek 4.8). In het geval van een overgevoelighedsreactie, staak onmiddellijk het gebruik van ceftriaxon en start met het toedienen van adequate noodmaatregelen. Voor aanvang van de behandeling moet er vastgesteld worden of de patiënt een voorgeschiedenis van ernstige overgevoelighedsreacties heeft met ceftriaxon, andere cefalosporines of andere beta-lactam middelen. Wees voorzichtig met het gebruik van ceftriaxon bij het behandelen van patiënten die een voorgeschiedenis van milde overgevoelighedsreacties hebben bij andere beta-lactam middelen.

Ernstige huidreacties (zoals het syndroom van Stevens-Johnson of Toxische epidermale necrolyse en het DRESS-syndroom (geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen) die levensbedreigend of fataal kunnen zijn worden vermeld bij het gebruik van ceftriaxon; helaas, is de frequentie waarmee deze verschijnselen voorkomen onbekend (zie rubriek 4.8).

Interactie met calcium-houdende producten

Gevallen van fatale reacties met ceftriaxon-calciumzout neerslag in de longen en nieren van prematuren en volgroeiende baby's van minder dan 1 maand oud zijn vastgelegd. Minstens een hiervan ontving zowel ceftriaxon en calcium op verschillende momenten en via verschillende infuusslangen. In de beschikbare literatuur zijn er geen vermeldingen van bevestigde intravasculaire neerslag in patiënten, behalve bij pasgeborenen, die behandeld werden met ceftriaxon en calcium-houdende oplossingen of andere calcium-houdende producten. *Uit in vitro* onderzoeken blijkt dat pasgeborene baby's een verhoogde risico op ceftriaxon-calciumzout neerslag lopen dan andere leeftijdscategorieën.

Ceftriaxon dient niet gemengd te worden of tegelijk toegediend te worden met andere calcium-

houdende intraveneuze oplossingen, zelfs als er andere infuusslangen worden gebruikt of op verschillende infuuslocaties bij patiënten uit alle leeftijdscategorieën. Toch mag er bij patiënten van boven de 28 dagen ceftriaxon en calcium-houdende oplossingen na elkaar toegediend worden als er verschillende infuusslangen gebruikt worden, of op verschillende plekken, of als de infuusslangen tussendoor vervangen of grondig gespoeld worden met een fysiologische zoutoplossingen tussen de verschillende infusies door om neerslag te voorkomen. Bij patiënten die continu behandeld moeten worden met calcium-houdende totale parenterale voeding (TPV), kan het voorkomen dat de gezondheidswerker overweegt om voor een andere antibacteriële behandeling te kiezen, waar er niet dezelfde kans bestaat op neerslag. Als het gebruik van ceftriaxon als noodzakelijk wordt beschouwd voor een patiënt die TPV ontvangt, kan ervoor gekozen worden om ceftriaxon tegelijkertijd toe te dienen als er een andere infuuslang gebruikt wordt op een andere locatie. Verder kan een TPV-oplossing tijdelijk gestopt worden gedurende de tijd dat de ceftriaxoninfusie plaatsvindt en kan de infuuslag tussendoor gespoeld worden (zie rubriek 4.3, rubriek 4.8, rubriek 5.2 en rubriek 6.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en effectiviteit van ceftriaxon in pasgeboren baby's, zuigelingen en kinderen zijn bewezen voor de doseringen beschreven in Dosering en Toedieningswijze (zie rubriek 4.2). Uit onderzoek blijkt dat ceftriaxon, zoals een aantal andere cefalosporines, bilirubine kan verplaatsen uit serumalbumine.

Het gebruik van ceftriaxon wordt afgeraden bij vroeggeboren en bij voldragen neonaten die het risico lopen om bilirubine-encefalopathie te ontwikkelen (zie rubriek 4.3).

Immuun-gemedieerde hemolytische anemie

Immuun-gemedieerde hemolytische anemie is vastgesteld bij patiënten die antibacteriële middelen ontvingen uit cefalosporine groep, waaronder ceftriaxon (zie rubriek 4.8). Ernstige gevallen van hemolytische anemie, waaronder doden, zijn vastgelegd bij zowel de behandeling van volwassenen en kinderen met ceftriaxon.

Bij het bepalen van een diagnose in patiënten die anemie ontwikkelen tijdens het gebruik van ceftriaxon moet de diagnose cefalosporine-gerelateerde anemie meegenomen worden, staak het gebruik van ceftriaxon tot de onderliggende oorzaak vastgesteld is.

Gebruik op de lange termijn

Regelmatige bloedonderzoeken worden aangeraden bij langdurig gebruik.

Colitis/Wildgroei van niet-gevoelige micro-organismen

Colitis als gevolg van het gebruik van een antibacterieel middel en colitis pseudomembranacea worden beschreven bij bijna alle antibacteriële middelen, waaronder ceftriaxon, en lopen uiteen van zeer mild tot levensbedreigend. Daarom is het belangrijk om deze diagnoses mee te nemen bij patiënten die diarree ontwikkelen tijdens of na de toediening van ceftriaxon (zie rubriek 4.8). Het staken van de behandeling met ceftriaxon en de toediening van een middel ter bestrijding van een *Clostridioides Difficile*-infectie moet overwogen worden. Medicatie die de stoelgang vertraagt mag niet gebruikt worden.

Superinfecties met niet-gevoelige micro-organismen kunnen voorkomen, net zoals bij het gebruik van andere antibacteriële middelen.

Ernstige nierinsufficiëntie en leverinsufficiëntie

Een nauwlettende klinische controle wordt aangeraden bij een ernstige leverinsufficiëntie en een ernstige nierinsufficiëntie om de veiligheid en werkzaamheid te controleren (zie rubriek 4.2).

Interferentie met serologische tests

Interferentie met antiglobulinetests (Coombs tests) kan optreden, ceftriaxon kan een vals-positief resultaat opleveren. Ceftriaxon kan ook een vals-positief resultaat opleveren voor galactosemie (zie rubriek 4.8).

Niet-enzymatische methodes voor de bepaling van het glucosegehalte in de urine kan vals-positieve resultaten opleveren. Het bepalen van het glucosegehalte in de urine tijdens het gebruik van ceftriaxon dient enzymatisch te gebeuren (zie rubriek 4.8).

De aanwezigheid van ceftriaxon kan de geschatte bloedglucosewaarden ten onrechte verlagen bij het gebruik van bepaalde bloedglucose controlesystemen. Controleer de gebruiksaanwijzing voor ieder systeem voor gebruik. Zo nodig, dienen andere testmethodes gebruikt te worden.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 82,8 mg natrium per gram, dit staat gelijk aan 4,14% van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid van 2 g natrium voor een volwassene van de WGO.

Antibacterieel spectrum

De antibacteriële effectiviteit van ceftriaxon is beperkt tot een bepaald spectrum infecties, daardoor kan het ongeschikt zijn als een enkelvoudige behandeling bij bepaalde types ontstekingen, tenzij

de ziekteverwekker al vaststaat (zie rubriek 4.2). Bij polymicrobiële infecties, waar de organismes vermoedelijk resistent zijn tegen ceftriaxon, moet de toediening van aanvullende antibiotica overwogen worden.

Het gebruik van lidocaïne

Ceftriaxon mag alleen intramusculair toegediend worden, als een lidocaïne oplossing als oplosmiddel wordt gebruikt. Contra-indicaties voor lidocaïne, waarschuwingen en andere relevante informatie, zoals beschreven in samenvatting van de productkenmerken van lidocaïne moeten in overweging worden genomen voor gebruik (zie rubriek 4.3). Een lidocaïne oplossing mag nooit intraveneus toegediend worden.

Biliaire neerslag

Een schaduw die tijdens een echo wordt waargenomen kan eventueel een ceftriaxon-calciumzout afzetting zijn. Schaduwen, die vaak verkeerd als galstenen worden beoordeeld, zijn waargenomen op echo's van de galblaas en zijn vaker gesignaleerd bij een dosering van 1 g of meer ceftriaxon. Voorzichtigheid is geboden, vooral bij pediatrische patiënten. De neerslag verdwijnt na het staken van de behandeling met ceftriaxon. In zeldzame gevallen zijn er klachten gerapporteerd bij het ontdekken van ceftriaxon-calciumzout neerslag. Bij het optreden van klachten wordt een conservatieve en niet-operatieve behandeling aangeraden en dient de arts het stoppen van de behandeling met ceftriaxon te overwegen op basis van een aangepaste risico-batenanalyse (zie rubriek 4.8).

Biliaire stagnatie

Gevallen van een alveesklierontsteking, misschien als gevolg van een galwegobstructie, worden vermeld bij patiënten die met ceftriaxon behandeld zijn (zie rubriek 4.8). Bij de meeste patiënten was er sprake van risicofactoren voor biliaire stagnatie en neerslag in de galblaas, bijvoorbeeld een ingrijpende behandeling, ernstige ziekte en totale parenterale voeding. Ceftriaxon-gerelateerde biliaire neerslag als opwekker of cofactor kan niet worden uitgesloten.

Nierstenen

Er worden gevallen van nierstenen vermeld, deze klachten hielden op bij het staken van ceftriaxon (zie rubriek 4.8). Blij klachten dient een echo te worden uitgevoerd. Het gebruik bij patiënten met een voorgeschiedenis van nierstenen of hypercalciurie is afhankelijk van een risico-baten

analyse uitgevoerd door de arts.

De reactie van Jarisch-Herxheimer (JHR)

Sommige patiënten met een spirocheten infectie kunnen een reactie van Jarisch-Herxheimer (JHR) ervaren kort na de start van een behandeling met ceftriaxon. JHR vereist meestal geen behandeling of kan symptomatisch behandeld worden. Een antibioticumkuur hoeft niet gestaakt te worden als een dergelijke reactie optreedt.

Encefalopathie

Encefalopathie wordt vermeld bij het gebruik van ceftriaxon (zie rubriek 4.8), er is hier vooral sprake van bij oudere patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2) of een aandoening van het centrale zenuwstelsel. Als er een vermoeden bestaat dat er sprake is ceftriaxon-gerelateerde encefalopathie (b.v. verminderde bewustzijn, veranderde geestelijke toestand, myoclonus, toevallen), moet het staken van ceftriaxon overwogen worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Calcium-houdende oplosmiddelen, (zoals een Ringer-oplossing of Hartmann-oplossing), mogen niet gebruikt worden bij de reconstitutie van ceftriaxon flacons of om ze verder te verdunnen bij de intraveneuze toediening omdat er een kans op neerslag bestaat. De neerslag van ceftriaxon-calciumzout kan ook voorkomen als ceftriaxon gemixt wordt met calcium-houdende oplossingen via dezelfde infuuslijn. Ceftriaxon mag niet gelijktijdig worden toegediend met calcium-houdende intraveneuze oplossingen, waaronder continu lopende calcium-houdende infusies zoals parenterale voeding via een Y-site. Let op, bij patiënten die geen pasgeboren baby zijn, mogen ceftriaxon en calcium-houdende oplossingen na elkaar worden toegediend als de infuuslangen grondig gespoeld worden tussen de behandelingen door met een geschikte vloeistof. *In-vitro* onderzoeken met het bloed van volwassenen en plasma van pasgeborenen afkomstig uit de navelstreng toont aan de pasgeboren baby's een verhoogd risico op ceftriaxon-calciumzout neerslag lopen (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 en 6.2).

Het gelijktijdig gebruik samen met orale antistollingsmiddelen kunnen het anti-vitamine K effect versterken en het risico op een bloeding verhogen. Er wordt aangeraden de *International Normalised Ratio* regelmatig bij te houden en de dosering van het anti-vitamine K middel daarop aan te passen, zowel tijdens als na een behandeling met ceftriaxon (zie rubriek 4.8).

Er bestaat tegenstrijdig bewijs omtrent een mogelijke toename van de nefrotoxiciteit van

aminoglycoside tijdens het gebruik van cefalosporinen. Het aanbevolen monitoring van aminoglycosidespiegels (en de nierfunctie) in de klinische praktijk dient nauwkeurig gevolgd te worden in deze gevallen.

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

Er worden geen gevallen vermeld van een interactie tussen ceftriaxon en orale calcium-houdende producten of een interactie tussen intramusculaire ceftriaxon en calcium-houdende producten (zowel intraveneus of oraal).

Een antiglobulinetest (Cooms test) kan vals-positief uitvallen bij patiënten die behandeld worden met ceftriaxon.

Net zoals andere antibiotica kan ceftriaxon ook een vals-positieve uitslag opleveren voor galactosemie.

Eveneens kunnen niet-enzymatische methodes voor de bepaling van het glucosegehalte in de urine vals-positieve resultaten opleveren. Daarom wordt aangeraden het glucosegehalte van de urine enzymatisch te controleren tijdens het gebruik van ceftriaxon.

Er wordt geen nierinsufficiëntie gemeten bij het gelijktijdig gebruik van grote doses ceftriaxon en krachtige, vochtafdrijvende middelen (bijvoorbeeld furosemide).

Het gelijktijdig toedienen van probenecide remt de uitscheiding van ceftriaxon niet.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ceftriaxon passeert de placentabarière. Er zijn maar beperkte gegevens beschikbaar die betrekking hebben op het gebruik van ceftriaxon in zwangere vrouwen. Dierenproeven wijzen niet op directe of indirecte schadelijke gevolgen op de ontwikkeling van een embryo/foetus, de perinatale ontwikkeling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Ceftriaxon mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als de baten zwaarder wegen dan de risico's, dit is vooral het geval tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding

Ceftriaxon wordt afgescheiden via de moedermelk in een lage concentratie, een therapeutische dosering van ceftriaxon zal vermoedelijk geen effect hebben op kinderen die borstvoeding ontvangen. Toch kan het risico op diarree of een schimmelinfectie van de slijmvliezen niet worden uitgesloten. Er moet rekening worden gehouden met de kans op sensibilisatie. Er dient een

afweging te worden gemaakt tussen het stopzetten van de borstvoeding of het stopzetten/vermijden van een behandeling met ceftriaxon, hierbij moeten de voordelen van de borstvoeding voor het kind worden afgewogen tegen de voordelen van de behandeling voor de vrouw.

Fertiliteit

Voortplantingsonderzoeken hebben geen bewijs geleverd voor het vaststellen van nadelige effecten op zowel de mannelijke of vrouwelijke fertiliteit.

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

Tijdens een behandeling met ceftriaxon kunnen ongewenste bijwerkingen ontstaan (bijvoorbeeld duizeligheid), waardoor de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen wordt aangetast (zie rubriek 4.8). Patiënten moet voorzichtig zijn tijdens het rijden of tijdens het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen bij het gebruik van ceftriaxon zijn eosinofilie, leukopenie, trombocytopenie, diarree, huiduitslag en een verhoging het aantal leverenzymen.

Voor de bepaling van de frequentie van de bijwerkingen van ceftriaxon werd gebruik gemaakt van klinische studies.

De volgende classificatie wordt gehanteerd om de frequentie weer te geven:

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 niet bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens)

| Systeem/orgaanklasse | Vaak | Soms | Zelden | Niet bekend a |
|---------------------------------------|--|---|--|--|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | Genitale schimmelinfectie | Colitis pseudomembranacea ^b | Superinfectie ^b |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Eosinofilie Leukopenie Trombocytopenie | Granulocytopenie Anemie Coagulopathie | | Hemolytische anemie ^b Agranulocytose |

| | | | | |
|---|---|---------------------------|----------------|---|
| Aandoeningen van het immuunsysteem | | | | Anafylactische shock Anafylactische reactie Anafylactoïde reactie Overgevoeligheid ^b Reactie van Jarisch-Herxheimer ^b |
| Aandoeningen van het zenuwstelsel | | Hoofdpijn Duizeligheid | Encefalopathie | Toevallen |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | | | | Vertigo |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | | Bronchospasme | |
| Aandoeningen van het maag-/darmstelsel | Diarree ^b Zachte ontlasting | Misselijkheid Braken | | Alveesklierontsteking ^b Stomatitis Glossitis |
| Lever- en galaandoeningen | Verhoogde leverenzymen | | | Neerslag in de galblaas ^b Kernicterus |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Huiduitslag | Jeuk | Netelroos | Het syndroom van Stevens-Johnson ^b Toxische epidermale necrolyse ^b Erythema multiforme Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose Geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) ^b |
| Nier- en | | | Hematurie | Oligurie |

| | | | | |
|--|--|--|---------------------|---|
| urinewegaandoeningen | | | Glucosurie | Nierstenen (omkeerbaar) |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen | | Flebitis Pijn op de plek van de prik Pyrexie | Oedeem Rillingen | |
| Onderzoeken | | Verhoogde creatinine waarde | | Vals-positief uitslag Coombs test ^b Vals-positief galactosemietest ^b Vals-positief bij het gebruik van niet-enzymatische methodes voor de bepaling van het glucosegehalte ^b |

a Gebaseerd op post-marketing gegevens. De frequentie van de bijwerkingen die zijn waargenomen worden als niet bekend aangeduid, aangezien de bijwerkingen op vrijwillige basis werden gemeld door een populatie van onduidelijke omvang

b Zie rubriek 4.4

Omschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen

Meldingen van diarree na het gebruik van ceftriaxon kunnen geassocieerd worden met *Clostridioides Difficile-infecties*. Een gepaste behandeling met vocht en elektrolyten moet gestart worden (zie rubriek 4.4).

Ceftriaxon-calciumzout neerslag

Erg zeldzaam, ernstig en, in sommige gevallen, fatale bijwerkingen zijn vermeld bij vroeggeboren neonaten en volgroeide neonaten (<28 dagen oud) die behandeld zijn met intraveneuze ceftriaxon en calcium. Bij een lijkschouwing werd ceftriaxon-calciumzout neerslag waargenomen in de longen en de nieren. De verhoogde risico op neerslag in pasgeboren baby's wordt veroorzaakt door een laag bloedvolume en de langere halveringstijd van ceftriaxon in vergelijking met volwassenen (zie rubriek 4.3, rubriek 4.4. en rubriek 5.2).

Er worden gevallen van ceftriaxon neerslag in de urinewegen vermeld, deze komen het vaakst voor bij kinderen die met een hoge dosering (bijvoorbeeld ≥ 80 mg/kg/dag of een totale dosis van ruim

10 gram) behandeld worden en die ook onderhevig zijn aan andere risicofactoren (bijvoorbeeld uitdroging, bedlegerigheid). Dit kan asymptomatisch of symptomatisch zijn, het kan een verstopping van de urineleider veroorzaken en postrenale acute nierinsufficiëntie, maar is meestal omkeerbaar na het staken van het gebruik van ceftriaxon (zie rubriek 4.4).

Neerslag van ceftriaxon-calciumzout is waargenomen in de galblaas, dit is vooral het geval bij patiënten die behandeld worden met een dosis die hoger ligt dan de aangeraden standaarddosering. Langlopende onderzoeken bij kinderen hebben aangetoond dat de vorming van neerslag bij het intraveneus toedienen kan verschillen - ruim 30 % bij bepaalde onderzoeken. Het lijkt minder vaak voor te komen als een langzame infusie wordt toegepast (20 - 30 minuten). Dit effect is meestal asymptomatisch, maar neerslag kan in zeldzame gevallen ook gepaard gaan met klinische klachten zoals pijn, misselijkheid en braken. In deze gevallen wordt een behandeling van de symptomen aangeraden. De neerslag is meestal omkeerbaar na het staken van het gebruik van ceftriaxon (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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Klachten als misselijkheid, braken en diarree kunnen het gevolg van een overdosis zijn. Een Ceftriaxonspiegel kan niet verminderd worden door hemodialyse of peritoneale dialyse. Er is geen tegengif bekend. De behandeling van een overdosis moet zich richten op de symptomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, derde generatie cefalosporines.

ATC-code: J01DD04.

Werkingsmechanisme

Ceftriaxon remt de celwandsynthese van de bacteriën na aanhechting aan penicilline-bindende eiwitten (PBPs). Dit leidt tot een onderbreking van de biosynthese van de celwand

(peptidoglycaan), waardoor de bacteriële cellen stagneren en afsterven.

Resistentie

Bacteriële resistentie tegen ceftriaxon kan veroorzaakt worden door een of meer van de volgende mechanismen:

- hydrolyse door bèta-lactamasen, waaronder de zogeheten "extended-spectrum beta-lactamases" ook wel ESBLs genoemd, carbapenemasen en AmpC-enzymen die geïnduceerd of evenwichtig gederepreseerd kunnen worden in bepaalde aerobe Gram-negatieve bacteriën.
- verminderde affiniteit van penicilline-bindende eiwitten voor ceftriaxon.
- het ondoordringbaar worden van de buitenmembraan van gram-negatieve organismes.
- bacteriële effluxpomp

Drempelwaarde gevoeligheidstesten

De Drempelwaarden voor de Minimum Inhiberende Concentratie (MIC), vastgesteld door het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) zijn als volgt:

| Ziekteverwekker | Verdunningsproef (MIC, mg/L) | |
|--|---|------------------|
| | Ontvankelijk | Resistent |
| <i>Enterobacteriaceae</i> (indicaties die geen hersenvliesontsteking zijn) | ≤ 1 | > 2 |
| <i>Enterobacterales</i> (hersenvliesontsteking) | ≤ 1 | > 1 |
| <i>Staphylococcus</i> spp. ^{a,b} | a. | a. |
| <i>Streptococcus</i> spp. (Groep A, B, C en G) | c. | c. |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (indicaties die geen hersenvliesontsteking zijn) | ≤ 0,5 | > 2 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (hersenvliesontsteking) | ≤ 0,5 | > 0,5 |
| Viridans streptokokken | ≤ 0,5 | > 0,5 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ^d | ≤ 0,125 | > 0,125 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | ≤ 1 | > 2 |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | ≤ 0,125 | > 0,125 |

| | | |
|-------------------------------|-----------|---------|
| <i>Neisseria meningitidis</i> | ≤ 0,125 e | > 0,125 |
| Niet soort gerelateerd | ≤ 1 | > 2 |

- a. Ontvankelijkheid afgeleid van cefoxitine ontvankelijkheid.
- b. De ontvankelijkheid van methicille-ontvankelijke staphylococcus moet vermeld worden als "ontvankelijk, verhoogde blootstelling (I)".
- c. Ontvankelijkheid afgeleid van benzylpenicilline ontvankelijkheid.
- d. De drempelwaarden zijn ook van toepassing op een hersenvliesontsteking.
- e. Isolaten met een ceftriaxon MIC (minimale remmende concentratie) boven de vatbare drempelwaarde zijn zeldzaam en moeten, indien gevonden, opnieuw getest worden. Bij vaststelling moet ze doorgestuurd moeten worden naar een referentie laboratorium.
- f. De drempelwaardes voor cefalosporinen voor Enterobacterales zullen alle klinisch belangrijke resistentie mechanismen (waaronder ESBL en plasmidaal AmpC). Sommige isolaten die beta-lactamases produceren zijn gevoelig voor 3e of 4e generatie cefalosporines met deze drempelwaardes en moeten gemeld worden als getest, m.a.w. de aanwezigheid of afwezigheid van een ESBL heeft an sich geen invloed op de categorisatie van ontvankelijkheid. ESBL-detectie en typering wordt aanbevolen ten behoeve van infectiepreventie en de volksgezondheid.

De klinische werkzaamheid tegen bepaalde ziekteverwekkers

De prevalentie van verworven resistentie kan per gebied verschillen en met de tijd zal er meer informatie beschikbaar worden omtrent de resistentie van bepaalde soorten in bepaalde gebieden, dit is vooral wenselijk bij het behandelen van ernstige infecties. Zo nodig, win het advies van een expert in als de lokale prevalentie van resistentie dusdanig hoog is dat de werkzaamheid van ceftriaxon bij sommige infecties in twijfel kan worden getrokken.

| |
|---|
| Algemeen gevoelige soorten |
| <u>Grampositieve aërobe bacteriën</u> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (gevoelig voor methicilline)£ |
| Coagulase-negatieve stafylokokken (gevoelig voor methicilline)£ |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> (Groep A) |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> (Groep B) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| Viridans streptokokken |

Gram-negatieve aërobe bacteriën

Borrelia burgdorferi

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Providencia spp.

Treponema pallidum

Soort waar verworven resistentie problematisch kan zijn

Grampositieve aërobe bacteriën

Staphylococcus epidermidis+

Staphylococcus haemolyticus+

Staphylococcus hominis+

Aerobe Gramnegatieve micro-organismen

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli%

Klebsiella pneumoniae%

Klebsiella oxytoca%

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Anaëroben

Bacteroides spp.

Fusobacterium spp.

Peptostreptococcus spp.

Clostridium perfringens

Inherent resistente organismen

Grampositieve aërobe bacteriën

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Gram-negatieve aërobe bacteriën

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Stenotrophomonas maltophilia

Anaëroben

Clostridioides difficile

Overige:

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

Ureaplasma urealyticum

£ Methicilline-resistente staphylokokken dienen steeds als resistent tegen ceftriaxon te worden beschouwd.

+ Het percentage resistentie >50% in minstens een regio

% ESBL-producerende bacteriën zijn altijd resistent

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Intramusculaire toediening

Na het toedienen van een intramusculaire injectie is de mediane piek in de plasmaconcentratie van ceftriaxon ongeveer de helft van die gemeten na het intraveneus toedienen van dezelfde dosis. De maximale plasmaconcentratie na een eenmalige intramusculaire dosis van 1 g is ongeveer 81 mg/l en wordt bereikt 2 - 3 uur na toediening.

De oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd-curve na het intramusculair toedienen is gelijk aan die na het intraveneus toedienen van een gelijke dosis.

Intraveneuze toediening

Na het toedienen van een intraveneuze bolus van ceftriaxon 500 mg en 1 g, zijn de mediane pieken in de plasmaconcentratie respectief ongeveer 120 en 200 mg/l. Na het intraveneus toedienen van ceftriaxon 500 mg, 1 g en 2 g, zijn de plasmaspiegels respectief ongeveer 80, 150 en 250 mg/l.

Verdeling

De volumeverdeling van ceftriaxon is 7 - 12 l. Concentraties boven de minimale remmende concentraties voor de meest relevante ziekteverwekkers worden teruggevonden in weefsels, waaronder long, hart, galwegen/lever, amandelen, middenoor en neusslijmvlies, botten en in hersenvocht, longvocht, prostaatvocht en synoviale vocht. Een toename van 8 - 15% in de mediane piek in de plasmaconcentratie (C_{max}) wordt vastgesteld na herhaalde toediening; steady-state wordt meestal binnen 48 tot 72 uur bereikt, afhankelijk van de toedieningswijze.

Doordringbaarheid bij bepaalde weefsels

Ceftriaxon dringt door het hersenvlies heen. De doordringbaarheid is het grootst als het hersenvlies ontstoken is. De gemiddelde piek van ceftriaxon concentraties in het liquor cerebrospinalis van patiënten met een bacteriële hersenvliesontsteking worden vermeld als tot wel 25% plasmaspiegel in vergelijking met 2 % van de plasmaspiegel in patiënten zonder een ontstoken hersenvlies. De maximale concentratie ceftriaxon in het liquor cerebrospinalis werd ongeveer 4-6 uur na een intraveneuze injectie bereikt. Ceftriaxon kan de placentabarrière passeren en wordt uitgescheiden via de moedermelk in lage concentraties (zie rubriek 4.6)

Eiwitbinding

Ceftriaxon bindt reversibel aan serumalbumine. De plasma-eiwit binding is ongeveer 95% bij een plasmaconcentratie van minder dan 100 mg/l. De binding is verzadigbaar en het gebonden percentage neemt af bij de verhoging van de concentratie (tot 85% bij een plasmaconcentratie van 300 mg/l).

Biotransformatie

Ceftriaxon wordt niet systematisch gemetaboliseerd, maar wordt omgezet in actieve metabolieten door de darmflora.

Uitscheiding

De plasmaklaring van ceftriaxon in zijn geheel (gebonden en niet gebonden) is 10 - 22 ml/min. De renale klaring is 5 - 12 ml/min. 50 - 60 % van ceftriaxon wordt via de urine uitgescheiden, vooral door middel van glomerulaire filtratie, terwijl 40 - 50 % wordt uitgescheiden via de galwegen. De eliminatiehalfwaardetijd van totale ceftriaxon in volwassenen bedraagt 8 uur.

Patiënten met een nier- of leveraandoening

Bij patiënten met een nier- of leveraandoening, de farmacokinetiek van ceftriaxon zijn minimaal anders met een ietwat verhoogde halfwaardetijd (minder dan vertweevoudigd), zelfs bij patiënten met een ernstige nieraandoening.

De relatief lage toename van de halfwaardetijd bij een nieraandoening kan worden verklaard door een compenserende toename van niet-renale klaringen, als gevolg van een afname van de eiwitbinding en overeenkomstige toename van de niet-renale klaring van de totale hoeveelheid ceftriaxon.

De halfwaardetijd van ceftriaxon bij patiënten met een leveraandoening ligt niet hoger, omdat er een compensatoire toename van de renale klaring plaatsvindt. Dit is ook het gevolg van een toename van de vrije fractie van ceftriaxon in het plasma die bijdraagt aan de waargenomen paradoxale toename van de totale klaring van het middel, terwijl het volume van de verspreiding toeneemt in verhouding tot de totale klaring.

Ouderen

De halfwaardetijd in patiënten boven de 75 jaar ligt meestal twee tot drie keer hoger dan bij jongvolwassenen.

Pediatrische populatie

De halfwaardetijd van ceftriaxon in pasgeboren baby's ligt hoger. Vanaf de geboorte tot een leeftijd van 14 dagen kan de spiegel van vrije ceftriaxon verder verhoogd worden door factoren zoals een verminderde glomerulaire filtratie en afwijkende eiwitbinding. Tijdens de kindertijd ligt de halfwaarde tijd lager dan bij pasgeboren baby's of volwassenen.

De plasmaklaring en het distributievolume van ceftriaxon ligt hoger bij pasgeboren baby's, zuigelingen en kinderen dan bij volwassenen.

De lineariteit/niet-lineariteit

De farmacokinetiek van ceftriaxon is niet-lineair en alle basis farmacokinetische parameters, behalve de eliminatiehalfwaarde, zijn afhankelijk van de dosering als ze gebaseerd worden op de totale concentratie van het middel, en nemen minder dan evenredig toe met de dosering. De niet-lineariteit is het gevolg van de saturatie van de eiwitbinding van het plasma en wordt daarom waargenomen voor de totale plasmaconcentratie van ceftriaxon, maar niet voor de vrije (niet-gebonden) ceftriaxon.

Farmacokinetisch/farmacodynamische verhouding

Net zoals bij andere beta-lactams, demonstreert de farmacokinetische-farmacodynamische index dat de beste correlatie met de *in vivo* werkzaamheid, het percentage van het doseringsinterval is, waarbij de ongebonden concentratie boven de minimale remmende concentratie (MIC) blijft voor ceftriaxon voor het soort waarvoor het bestemd is (m.a.w. %T > MIC).

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Dierenproeven hebben aangetoond dat een hoge dosis ceftriaxon-calciumzout kan leiden tot de vorming van concrementen en neerslag in de galblazen van honden en apen, die omkeerbaar bleken te zijn. Dierenproeven leverden geen bewijs op van toxiciteit voor de voorplanting of genotoxiciteit. Carcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd voor ceftriaxon.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Op basis van de literatuur is ceftriaxon niet verenigbaar met amsacrine, vancomycine, fluconazol, aminoglycosiden en labetalol.

Oplossingen die ceftriaxon bevatten dienen niet gemixt te worden met middelen behalve de oplosmiddelen genoemd in de rubriek 6.6. Vooral calcium-houdende oplosmiddelen (zoals een Ringer-oplossing, Hartmann-oplossing), mogen niet gebruikt worden bij de reconstitutie van een ceftriaxon flacon of fles of om ze verder te verdunnen bij de intraveneuze toediening omdat er een kans op neerslag bestaat. Ceftriaxon mag niet gemixt worden met of tegelijk worden toegediend met calcium-houdende oplossingen, waaronder volledig parenterale voeding (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.4 en 4.8).

Als er een behandeling met Ceftriaxon plaatsvindt in combinatie met een ander antibioticum, dan dient de toediening niet met dezelfde naald of gelijktijdige met dezelfde infusieoplossing te worden gegeven.

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

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Houdbaarheid na reconstitutie en verdunning:

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van gereconstitueerde oplossingen is bewezen voor 6 uur bij 25 °C en 24 uur bij 2-8 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt, tenzij het risico op microbiële infecties door de reconstitutiemethode wordt uitgesloten. Indien niet onmiddellijk gebruikt zijn de bewaartijden en condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mag deze de bovenstaande tijden met betrekking op de chemische en fysisch stabiliteit niet overschrijden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ceftriaxon Venus Pharma 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

20 ml glazen injectieflacon type II; met 20 mm grijze broombutyl-rubberen stop en 20 mm afneembare aluminium sluiting (blauw) met daarin in ceftriaxon natrium dat gelijk staat aan Ceftriaxon 1 g.

Ceftriaxon Venus Pharma 2 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

50 ml glazen injectieflacon type II; met 20 mm grijze broombutyl-rubberen stop en 20 mm afneembare aluminium sluiting (wit) met daarin in ceftriaxon natrium dat gelijk staat aan Ceftriaxon 2 g.

Dit geneesmiddel wordt geleverd in verpakkingen met 1, 5 of 10 injectieflacons.

Het kan zijn dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Afvalmaterialen dienen veilig verwijderd te worden. Eventuele resten antibiotica en alle materialen die bij de toediening gebruikt zijn, dienen verwijderd te worden overeenkomstig lokale voorschriften.

Het bereiden van oplossingen voor injectie en voor infusie

Het gebruik van een vers bereide oplossing wordt aanbevolen. Voor de bewaarcondities van het gerconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

Ceftriaxon mag niet gemixt worden in een injectiespuit met andere middelen dan een 1% Lidocaïne hydrochloride oplossing (alleen bij intramusculaire injecties).

Het infuus dient gespoeld te worden na toediening.

Intramusculaire injectie:

Ceftriaxon Venus Pharma 1 g poeder dient opgelost te worden in 3,5 ml 1% lidocaïne hydrochloride oplossing.

Ceftriaxon Venus Pharma 2 g poeder dient opgelost te worden in 7,0 ml 1% lidocaïne hydrochloride oplossing.

De oplossing dient toegediend te worden door middel van een diepe intramusculaire injectie.

Doseringen van meer dan 1 g dienen verspreid te worden over meerdere priklocaties.

Een lidocaïne oplossing mag niet intraveneus toegediend worden.

Intraveneuze injectie:

Ceftriaxon Venus Pharma 1 g poeder dient opgelost te worden in 10 ml water voor injectie.

De injectie dient gedurende 5 minuten toegediend te worden, direct via de ader of via de slangen van een intraveneuze infusie.

Het verplaatsingsvolume van 1 g Ceftriaxon is 0,71 ml in water voor injecties en 1% lidocaïne hydrochloride oplossing. Na reconstitutie met 10 ml water voor injectie, is de concentratie van de oplossing 93,37 mg/ml. Bij reconstitutie met 3,5 ml 1% lidocaïne hydrochloride oplossing, is de concentratie van de oplossing 237,53 mg/ml.

Het verplaatsingsvolume van 2 g Ceftriaxon is 1,4 ml in water voor injecties en 1% lidocaïne hydrochloride oplossing.

Bij reconstitutie met 7,0 ml 1% lidocaïne hydrochloride oplossing, is de uiteindelijke concentratie van de oplossing 238,09 mg/ml.

Intraveneuze infusie:

Ceftriaxon Venus Pharma 1 g poeder en Ceftriaxon Venus Pharma 2 g poeder

dient opgelost te worden in 20 tot 40 ml van een van de volgende calcium-vrije infusieoplossingen:

natriumchloride 0,9%, natriumchloride 0,45% + dextrose 2,5% dextrose 5%, dextrose 10%, dextraan 6% in dextrose 5%, hydroxyethylzetmeel 6 - 10%, water voor injectie.

De infusie dient gedurende minstens 30 minuten plaats te vinden.

Raadpleeg ook de informatie in rubriek 6.2.

Het verplaatsingsvolume van 2 g Ceftriaxon is 1,37 ml in water voor injecties. Na reconstitutie met 40 ml water voor injectie, is de concentratie van de oplossing 48,34 mg/ml.

In pasgeboren kinderen dient een intraveneuze dosering gedurende 60 minuten gegeven te worden om het risico op bilirubine-encefalopathie te verminderen.

Na de toediening wordt aangeraden het infuus te spoelen met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om ervoor te zorgen dat er een volledige dosis toegediend wordt.

Dit is noodzakelijk omdat het totale volume van een korte infusie (40-50 ml) maar iets hoger ligt dan de dode ruimte van een volumetrische pomp of een druppelinfuus waar het bereik tussen de 20 en 30 ml ligt (voor meer informatie, raadpleeg <https://nivas.org.uk/contentimages/main/NIVAS-Infusion-flushing-guidelines-2021-Version-3-2-FINAL.pdf>). Hierdoor blijft er na de toediening van een korte infusie een aanzienlijk deel van de oplossing in de infusieset of slangen. Dit restvolume kan de behandeling van de patiënt op het spel zetten omdat een volledige dosering ceftriaxon toegediend dient te worden.

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

Venus Pharma GmbH

Am-Bahnhof 1-3,

59368, Werne,

Duitsland

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

Ceftriaxon Venus Pharma 1 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie – RVG 128205

Ceftriaxon Venus Pharma 2 g, poeder voor oplossing voor injectie/infusie – RVG 128206

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 januari 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST