

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ceftriaxone Fresenius Kabi 2 g poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere injectieflacon met poeder voor oplossing voor infusie bevat natrium-ceftriaxone overeenkomend met 2 g ceftriaxone.

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

Dit product bevat geen hulpstoffen of bewaarmiddelen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.
Injectieflacons bevatten een wit of gelig poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ceftriaxone Fresenius Kabi 2 g is aangewezen voor de behandeling van de volgende infecties veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor ceftriaxone (zie rubriek 5.1) en wanneer parenterale behandeling nodig is:

- Oor-, neus- en keelinfecties
- Infecties van de lagere luchtwegen
- Infecties van de nieren en urinewegen
- Infecties van de huid en zachte weefsels, inclusief wonden
- Infecties van de genitaliën, inclusief gonorrhoe
- Buik-infecties (peritonitis)
- Infecties van botten en gewrichten
- Sepsis
- Meningitis
- Peri-operatieve profylaxe bij patiënten met een verhoogd risico op infecties
- Lyme-borreliose (stadia II en III)
- Behandeling van neutropenische koorts

Men moet rekening houden met de officiële lokale richtlijnen in verband met het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ceftriaxone Fresenius Kabi 2 g poeder voor oplossing voor infusie wordt toegediend door middel van een trage intraveneuze infusie na reconstitutie van de oplossing volgens de hieronder beschreven richtlijnen (zie ook rubriek 6.6).

Dosering en wijze van toediening moeten worden bepaald door de ernst en de plaats van de infectie, de vatbaarheid voor causatieve micro-organismen en de leeftijd en conditie van de patiënt.

Normale dosering

Volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar met een lichaamsgewicht ≥ 50 kg:

De normale dosis bedraagt 1 tot 2 g ceftriaxone, toegediend eenmaal daags (om de 24 uur). Bij ernstige infecties of infecties veroorzaakt door matig gevoelige micro-organismen kan de dosis verhoogd worden tot 4 g, eenmaal daags intraveneus toegediend.

Pasgeborenen (0 – 14 dagen):

20 – 50 mg per kg lichaamsgewicht, eenmaal daags intraveneus (om de 24 uur). Zelfs bij ernstige infecties mag de dagelijkse dosis van 50 mg per kg lichaamsgewicht niet overschreden worden.

Kinderen (15 dagen – 12 jaar met een lichaamsgewicht < 50 kg):

20 – 80 mg per kg lichaamsgewicht, eenmaal daags intraveneus (om de 24 uur).

Bij ernstige infecties mag de dagelijkse dosis van 80 mg per kg lichaamsgewicht niet overschreden worden, behalve bij meningitis (zie: Speciale doseringsaanbevelingen).

Kinderen met een lichaamsgewicht van 50 kg of meer ontvangen de normale eenmalige dagelijkse dosering voor volwassenen (zie boven).

Ouderen:

Bij oudere patiënten moet de aanbevolen dosering voor volwassenen niet aangepast worden.

Leeftijdsgroep	Normale dosering	Frequentie
Pasgeborenen (0 – 14 dagen)	20 – 50 mg/kg maximum: 50 mg/kg	eenmaal daags
Kinderen (15 dagen - 12 jaar, < 50 kg)	20 - 80 mg/kg maximum: 80 mg/kg (- 100 mg/kg in meningitis)	eenmaal daags
Adolescenten (12 - 17 jaar, >50 kg)	1 – 2 g maximum: 4 g	eenmaal daags
Volwassenen (> 17 jaar)	1 – 2 g maximum: 4 g	eenmaal daags
Ouderen	1 – 2 g maximum: 4 g	eenmaal daags

Speciale doseringsaanbevelingen

Meningitis:

Men begint de behandeling met 100 mg per kg lichaamsgewicht eenmaal daags (zonder 4 g te overschrijden). Zodra de gevoeligheid van het pathogeen bepaald is, mag de dosis in verhouding verlaagd worden.

Bij pasgeborenen van 0 tot 14 dagen mag de dosering de 50 mg/kg/24 u niet overschrijden.

Peri-operatieve profylaxe:

De normale dagelijkse dosis ceftriaxone moet 30 tot 90 minuten voor de operatie toegediend worden. Meestal is eenmalige toediening voldoende.

Gonorrhoe:

Bij niet-gecompliceerde gonorrhoe bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar of die meer dan 50 kg wegen moet een eenmalige dosis van 250 mg ceftriaxone intramusculair toegediend worden.

Het is mogelijk dat deze dosis verhoogd moet worden bij minder gevoelige micro-organismen. Voor deze aanbevolen dosering zijn andere doseringsvormen beschikbaar.

Een co-incidentiële infectie met *Treponema pallidum* (syfilis) moet uitgesloten worden alvorens men start met ceftriaxone.

Lyme-borreliose (stadia II en III):

Bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar bedraagt de dosis voor behandeling 2 g/d ceftriaxone en dit gedurende ten minste 14 dagen. In ernstige gevallen zijn er voorbeelden van doses tot 4 g per dag.

Bij kinderen tot 12 jaar bedraagt de dosis 50 tot 100 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal daags, zonder 2 g te overschrijden en dit gedurende ten minste 14 dagen.

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie en een creatinineklaring > 10 ml/min dient de dagelijkse dosis ceftriaxone niet aangepast te worden indien de leverfunctie intact is. Bij nierinsufficiëntie met

een creatinineklaring ≤ 10 ml/min mag de dosis van 2 g ceftriaxone per dag niet worden overschreden bij volwassen patiënten.

Leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met een leveraandoening dient de dagelijkse dosis ceftriaxone niet veranderd te worden indien de nierfunctie intact is (zie rubriek 4.8).

Nier- en leverinsufficiëntie:

In geval van gelijktijdige ernstige nier- en leverinsufficiëntie moeten de serumconcentraties van ceftriaxone op regelmatige tijdstippen worden gemeten en, indien nodig, dient de dosering aangepast te worden voor kinderen en volwassenen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Hemodialyse of peritoneale dialyse

Aangezien ceftriaxone slechts in zeer beperkte mate dialyseerbaar is, is er geen supplementaire dosis ceftriaxone nodig na een dialyse. Serumconcentraties moeten echter op regelmatige tijdstippen gemeten worden om na te gaan of de dosis moet aangepast worden, omdat de eliminatiesnelheid bij deze patiënten verlaagd kan zijn.

Bij patiënten met een continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) kan ceftriaxone intraveneus worden toegediend of bij met CAPD geassocieerde infecties kan het onmiddellijk toegevoegd worden aan de dialyseoplossing (bv. 1-2 g ceftriaxone in de eerste dialysevloeistof op de respectievelijke dag van de behandeling) (zie rubriek 6.6).

Wijze van toediening

Calciumhoudende oplossingen (bv Ringer- of Hartmann-oplossing) mogen niet gebruikt worden om injectieflacons met ceftriaxone te reconstitueren of om een gereconstitueerde injectieflacon verder op te lossen voor IV-toediening omdat neerslag kan ontstaan. Precipitatie van calcium-ceftriaxone kan ook gebeuren wanneer ceftriaxone gemengd wordt met calciumhoudende oplossingen in dezelfde infusielijn. Daarom mogen ceftriaxone en calciumhoudende oplossingen niet gemengd of tegelijkertijd toegediend worden (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 6.2).

Voor de toediening door een kortdurende infusie wordt Ceftriaxone Fresenius Kabi 2 g opgelost in 40-50 ml natriumchloride 0,9% infusieoplossing of glucose 5% infusieoplossing. Voor informatie betreffende incompatibiliteit met andere infusieoplossingen zie rubriek 6.2. De infusie dient te worden toegediend gedurende ten minste 30 minuten.

Gereconstitueerde oplossingen moeten visueel geïnspecteerd worden. Alleen heldere oplossingen, vrij van zichtbare deeltjes mogen gebruikt worden.

Het gereconstitueerde product is voor éénmalig gebruik en elke ongebruikte oplossing moet worden vernietigd.

Duur van de behandeling

De normale duur van de behandeling hangt af van het type infectie. In het algemeen dient de behandeling met ceftriaxone voortgezet te worden minstens 48 tot 72 uren na normalisatie van de lichaamstemperatuur en na aangetoonde eradicatie van de bacteriën. Er moet rekening gehouden worden met aanbevelingen voor dosering bij speciale indicaties.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor ceftriaxone, het werkzame bestanddeel, of voor andere cefalosporinen.

Vroegere onmiddellijke en/of ernstige overgevoeligheidsreactie op penicillines of andere beta-lactam-geneesmiddelen (zie rubriek 4.4).

Ceftriaxone is gecontra-indiceerd bij:

- prematuren tot een gecorrigeerde leeftijd van 41 weken (weken van zwangerschap + weken van leven),
- a terme pasgeborenen (tot 28 levensdagen)

- met geelzucht of met hypoalbuminemie of acidose omdat dit aandoeningen zijn waarbij bilirubinebinding waarschijnlijk gehinderd wordt
- indien zij een intraveneuze calciumbehandeling of calciumhoudende infusies nodig hebben (of men verwacht dat zij dit nodig hebben), vanwege het risico op calcium-ceftriaxone precipitatie (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 6.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties kunnen optreden in alle gradaties van ernst tot en met anafylactische shock (zie rubriek 4.8).

Een bijzondere waarschuwing is vereist om elk type van voorafgaande overgevoeligheidsreactie op penicilline of andere beta-lactam-geneesmiddelen te bepalen vanwege mogelijke kruisallergie.

Overgevoeligheidsreactie op ceftriaxone is meer waarschijnlijk bij patiënten met elk ander type van overgevoeligheidsreactie of bronchiaal astma.

Injecties met ceftriaxone dienen met bijzondere voorzorg toegediend te worden bij patiënten met allergische diathese, omdat er sneller een overgevoeligheidsreactie optreedt die ernstiger wordt na intraveneuze injectie (zie rubriek 4.8).

Ernstige acute overgevoeligheidsreacties en anafylactische shock vereisen onmiddellijke stopzetting van het toedienen van ceftriaxone en het starten van de adequate spoedeisende maatregelen.

Bij ernstige nieraandoeningen gecombineerd met leverinsufficiëntie, dient men de dosering te verlagen zoals vermeld in rubriek 4.2.

In het geval van gelijktijdige insufficiëntie van nier- en leverfunctie moeten de serumspiegels van ceftriaxone op regelmatige tijdstippen bepaald worden.

Elke toediening van antibiotica kan leiden tot multiplicatie van pathogenen die resistent zijn tegen het gebruikte actief bestanddeel. Men dient te letten op tekenen van opeenvolgende secundaire infecties bij deze pathogenen (inclusief candida en schimmels). Secundaire infecties moeten dienovereenkomstig behandeld worden (zie rubriek 5.1). Men dient rekening te houden met pseudomembraneuze colitis, voornamelijk veroorzaakt door *clostridium difficile*, een mogelijk levensbedreigende complicatie bij patiënten die ernstige, persistente en hemorrhagische diarree ontwikkelen tijdens of na een behandeling met ceftriaxone (zie rubriek 4.8).

Het is mogelijk dat de behandeling met ceftriaxone dient te worden stopgezet, afhankelijk van de onderliggende indicatie en dat men dient te starten met een geschikte behandeling: inname van specifieke antibiotica/chemotherapeutica met aangetoonde klinische doeltreffendheid. Antiperistaltiek vormt een contra-indicatie.

Interactie met calciumhoudende geneesmiddelen

Er zijn meldingen van reacties met fatale afloop bij premature en a terme pasgeborenen die jonger dan 1 maand zijn, veroorzaakt door calcium-ceftriaxone precipitaten in de longen en de nieren. Ten minste één van hen had ceftriaxone en calcium op verschillende tijdstippen gekregen en via verschillende intraveneuze lijnen. Volgens de beschikbare wetenschappelijke gegevens, zijn er geen vermeldingen van bevestigde intravasculaire precipitaties bij patiënten, behalve dan bij pasgeborenen, die behandeld werden met ceftriaxone en calciumhoudende oplossingen of andere calciumhoudende geneesmiddelen. *In vitro* onderzoeken toonden aan dat pasgeborenen een verhoogd risico hebben op calcium-ceftriaxone precipitatie in vergelijking met andere leeftijdsgroepen.

Bij patiënten van alle leeftijden mag ceftriaxone niet gemengd of gelijktijdig toegediend worden met calciumhoudende IV-oplossingen, zelfs niet via verschillende infusielijnen of op verschillende infusieplaatsen.

Bij patiënten ouder dan 28 dagen mogen ceftriaxone en calciumhoudende oplossingen echter na elkaar toegediend worden als de infusielijnen op verschillende plaatsen gebruikt worden of als de infusielijnen vervangen of zorgvuldig gespoeld worden tussen de infusies met een fysiologische zoutoplossing om precipitatie te vermijden. Bij patiënten bij wie continue infusie met calciumhoudende totale parenterale voedingsoplossingen nodig is, kan het zijn dat de behandelaars het gebruik willen overwegen van alternatieve antibacteriële behandelingen die geen risico op precipitatie met zich meebrengen. Indien het gebruik van ceftriaxone als noodzakelijk wordt beschouwd bij patiënten die continue voeding nodig hebben, kunnen de totale parenterale voedingsoplossingen en de

ceftriaxone gelijktijdig toegediend worden, hoewel dit via verschillende infusielijnen op verschillende plaatsen moet gebeuren. Het is ook mogelijk om de infusie met de totale parenterale voedingsoplossing stop te zetten gedurende de periode van de ceftriaxone infusie, rekening houdend met het advies om de infusielijnen te spoelen tussen de oplossingen. (zie rubrieken 4.3, 4.8, 5.2 en 6.2).

Vanwege het risico op fysische en chemische incompatibiliteiten mag Ceftriaxone Fresenius Kabi 2 g enkel gereconstitueerd en gemengd worden met de oplossingen en geneesmiddelen gespecificeerd in rubriek 4.2.

Het is mogelijk dat ceftriaxone neerslaat in de galblaas en de nieren en dat het detecteerbaar is als schaduwen op een echografie (zie rubriek 4.8). Dit kan gebeuren bij patiënten van alle leeftijden, maar vooral bij zuigelingen en kleine kinderen die meestal een grotere dosis ceftriaxone krijgen op basis van hun lichaamsgewicht.

Bij kinderen moeten doses groter dan 80 mg/kg lichaamsgewicht vermeden worden – behalve voor meningitis – vanwege het verhoogde risico op galprecipitaten. Er is in feite geen duidelijke aanwijzing dat er zich galstenen of acute cholecystitis vormen bij kinderen of zuigelingen die behandeld zijn met ceftriaxone. Conservatieve (niet-chirurgische) behandeling van ceftriaxone neerslag in de galblaas wordt aanbevolen (zie ook rubriek 4.8).

Patiënten met risicofactoren voor biliaire stasis/sludgevorming, bv. voorafgaand aan belangrijke therapie, ernstige ziekte en volledige parenterale voeding, hebben een verhoogd risico op pancreatitis (zie ook rubriek 4.8). Een triggereffect van met ceftriaxone verband houdende biliaire precipitatie kan niet worden uitgesloten.

Cefalosporines als klasse hebben de neiging om geabsorbeerd te worden aan de oppervlakte van het rode celmembraan en te reageren met antilichamen tegen het geneesmiddel zodat er een positieve Coombs test is en soms ook een milde vorm van hemolytische anemie. Wat dit betreft is er soms kruisreactie met penicillines mogelijk.

In sommige Europese landen dient men rekening te houden met hoge resistentiewaarden (> 60%) tegen ceftriaxone bij mogelijke of aangetoonde infecties met *Pseudomonas aeruginosa* (zie rubriek 5.1). Bij infecties veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa* met aangetoonde gevoeligheid voor ceftriaxone, vermijdt men secundaire resistentie door combinatie met aminoglycosiden.

Bij infecties veroorzaakt door andere bacteriën bij patiënten met neutropenische koorts moet de behandeling met ceftriaxone gecombineerd worden met een aminoglycoside.

In het geval van gelijktijdige toediening van cefalosporines en aminoglycosiden dient men rekening te houden met fysische en chemische incompatibiliteit en een verhoogd risico op oto- en nefrotoxiciteit.

Men dient de nier- en leverfuncties en de hematologische parameters op regelmatige tijdstippen te controleren tijdens een langdurige behandeling (zie rubriek 4.8).

Dit geneesmiddel bevat 7,2 mmol (of 166 mg) natrium per dosis. Hier dient rekening mee gehouden te worden voor patiënten die op een natriumarm dieet staan.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bacteriostatische antibiotica:

Bacteriostatische antibiotica, zoals chloramphenicol en tetracycline, kunnen de werking van de bactericide antibiotica zoals ceftriaxone antagoniseren, vooral bij acute infecties met snelle proliferatie van de micro-organismen.

Dus gelijktijdig gebruik van ceftriaxone en bacteriostatische antibiotica wordt afgeraden.

Ceftriaxone / probenecid:

In tegenstelling tot andere cefalosporines, verhindert probenecid de tubulaire secretie van ceftriaxone niet.

Orale anticonceptie:

Ceftriaxone kan de doeltreffendheid van hormonale anticonceptie nadelig beïnvloeden. Daarom is het aan te raden om supplementaire niet-hormonale anticonceptie te gebruiken.

Andere:

Laboratorium-diagnostische testen

Het is mogelijk dat de Coombs-test vals-positief is tijdens een behandeling met ceftriaxone (zie rubriek 4.4).

Niet-enzymatische methoden voor glucosebepaling in urine kunnen vals-positieve testresultaten opleveren. Daarom dient urine-glucosebepaling tijdens een behandeling met ceftriaxone enzymatisch uitgevoerd te worden.

Ceftriaxone kan vals-positieve resultaten opleveren van galactosebepaling in het bloed.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Ceftriaxone bereikt het embryo/de foetus via de placenta. Er is onvoldoende ervaring met het gebruik van ceftriaxone bij mensen: gegevens uit dierproeven tonen geen bijwerkingen op de reproductie (zie rubriek 5.3 preklinische data).

Uit voorzorg mag ceftriaxone alleen tijdens de zwangerschap gebruikt worden na een risico-baten analyse, vooral tijdens het eerste trimester.

Ceftriaxone wordt uitgescheiden in de moedermelk in lage concentraties. Ceftriaxone mag alleen gebruikt worden na risico-baten analyse.

Diarree en een schimmelinfectie van de slijmvliezen kunnen zich voordoen bij de zuigeling die borstvoeding krijgt. Het is mogelijk dat de borstvoeding stopgezet moet worden. Men dient rekening te houden met mogelijke sensibilisatie.

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

Ceftriaxone heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Men dient echter rekening te houden met bijwerkingen zoals hypotensie of vertigo (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Er zijn meldingen van ernstige bijwerkingen die zelden voorkomen, in sommige gevallen met fatale afloop, bij premature en a terme pasgeborenen (jonger dan 28 levensdagen) die behandeld werden met intraveneuze ceftriaxone en calcium. Post-mortem werden er calcium-ceftriaxone precipitaten gevonden in de longen en de nieren. Het hoge risico op precipitatie bij pasgeborenen heeft te maken met hun lage bloedvolume en de langere halfwaardetijd van ceftriaxone in vergelijking met volwassenen (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

De volgende bijwerkingen werden waargenomen bij gebruik van ceftriaxone.

De evaluatie van de bijwerkingen is gebaseerd op volgende definitie van frequentie:

Zeer vaak ($> 1/10$)

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

Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: Eosinofilie, leukopenie, granulocytopenie

Zeer zelden:

- Agranulocytosis ($<500/\text{mm}^3$), meestal na 10 dagen behandeling en een totale dosis van 20 g ceftriaxone en meer
- Stollingsstoornissen, trombocytopenie. Kleine verlenging van de protrombinetijd werd beschreven.
- Anemie (inclusief hemolytische anemie)

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: Hoofdpijn, draaierigheid, vertigo.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms: Stomatitis, glossitis, anorexie, nausea, emesis, abdominale pijn, zachte ontlasting of diarree. Deze bijwerkingen zijn meestal mild en verdwijnen tijdens ofwel na het stopzetten van de behandeling.

Zeer zelden:

Pseudomembraneuze enterocolitis (zie rubriek 4.4).

Indien er sprake is van ernstige, aanhoudende diarree tijdens of na de behandeling, kan dit wijzen op pseudomembraneuze colitis; een ernstige, zelfs levensbedreigende complicatie die vooral veroorzaakt wordt door *clostridium difficile* (zie ook rubriek 4.4).

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: Oligurie, verhoging van serumcreatinine.

Zelden:

Precipitaten van ceftriaxone in de nieren van pediatrische patiënten, vooral bij kinderen ouder dan 3 jaar die ofwel behandeld worden met hoge dagelijkse doses (bv. 80 mg/kg LG per dag en meer) of met totale doses boven 10 g ceftriaxone (wat boven de maximum dagelijkse dosis ligt van 4 g) en die verscheidene risicofactoren vertonen (bv. beperkte vochttoediening). Dit symptoom is echter reversibel na de stopzetting met ceftriaxone.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms:

- Schimmelinfecties van de genitaliën.
- Superinfecties met niet-gevoelige micro-organismen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak:

- Flebitis na intraveneuze toediening. Dit kan geminimaliseerd worden door langzame injectie (gedurende 2-4 minuten).
- Pijn op de toedieningsplaats.

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: Allergische huidreacties (bv. dermatitis, urticaria, exantheem), pruritus, oedemateuze zwelling van de huid en de gewrichten.

De behandeling van spirochetose zoals lymeborreliose kan leiden tot 'Herxheimer-reacties' zoals koorts, rillingen, hoofdpijn en gewrichtspijn. Dit is een gevolg van de bactericide werking van ceftriaxon op de *Borrelia burgdorferi*. Patiënten moeten ervan op de hoogte gebracht worden dat dit een veel voorkomend gevolg is van de behandeling met antibiotica van lymeborreliose, dat meestal vanzelf weggaat.

Symptomen zoals cutane reacties, pruritus, koorts, leukopenie, verhoging van de leverenzymen, ademhalingsstoornissen en gewrichtspijn werden vaak gemeld na langdurige behandeling van lymeborreliose met ceftriaxon. Deze stoornissen komen gedeeltelijk overeen met de symptomen van lymeborreliose.

Geneesmiddelkoorts, rillingen.

Zelden:

- Ernstige acute overgevoeligheidsreacties tot anafylactisch shock.
- Syndroom van Lyell /toxische epidermolysis, syndroom van Stevens-Johnson of Erythema multiforme.
- Voor spoedeisende maatregelen zie rubriek 4.4.

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: Symptomatische precipitatie van ceftriaxone-calciumzout in de galblaas van kinderen/reversibele cholelithiasis bij kinderen. Deze stoornis is zeldzaam bij volwassenen (zie onder).

Vaak: Verhoogde leverenzymen in serum (AST, ALT, alkalische fosfatase).

Zelden: Pancreatitis (zie rubriek 4.4).

Er zijn meldingen van echografische abnormaliteiten in de galblaas bij patiënten die behandeld werden met ceftriaxone; sommige patiënten hadden ook symptomen van galblaasaandoeningen. Deze abnormaliteiten verschijnen op echografie als een echo zonder of met akoestische schaduw wat sludgevorming suggereert en ten onrechte geïnterpreteerd kan worden als galstenen. Er werd bepaald dat de chemische aard van het echografisch gedetecteerd materiaal voornamelijk een ceftriaxone-calciumzout is. De situatie blijkt voorbijgaand en reversibel te zijn bij het stoppen van ceftriaxone en het opstarten van een conservatieve (niet-chirurgische) behandeling.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

Symptomen van intoxicatie

Men mag verwachten dat de typische tekenen van overdosis overeenkomen met het profiel van de bijwerking. Koliëken kwamen zeer zelden voor in de aanwezigheid van nefropathie of cholelithiasis wanneer hoge doses meer en sneller werden toegediend dan aanbevolen.

Therapie bij intoxicatie

Excessieve serumconcentratie van ceftriaxone kan niet gereduceerd worden door hemodialyse of peritoneale dialyse. Er is geen specifiek antidotum. Symptomatische therapeutische maatregelen zijn aangewezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Ceftriaxone is een β -lactam-antibioticum dat bactericide werkt en parenteraal wordt toegediend. Het behoort tot de farmacotherapeutische groep van cefalosporines.

ATC-code: J01DD04

Werkingsmechanisme:

De bactericide werking van ceftriaxone is het gevolg van de inhibitie van de synthese van de bacteriële celmembraan (tijdens de groeiperiode) veroorzaakt door een inhibitie van penicillinegebonden eiwitten (PBPs) zoals transpeptidasen.

Link tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek:

De omvang van de bactericide activiteit is afhankelijk van de tijdsperiode waarin het serumgehalte de MIC van het pathogeen overschrijdt.

Resistentiemechanisme

- inactivatie door β -lactamasen. Ceftriaxone kan door sommige β -lactamasen gehydrolyseerd worden, vooral door extended-spectrum β -lactamasen (ESBLs) die gevonden worden in stammen van *Escherichia coli* of *Klebsiella pneumoniae*, of door chromosomaal geëncodeerde induceerbare of constitutieve β -lactamasen van het AmpC type die gedetecteerd kunnen worden in *Enterobacter cloacae*. Daarom mogen infecties die veroorzaakt worden door pathogenen met induceerbare, chromosomaal geëncodeerde AmpC- β -lactamasen niet behandeld worden met ceftriaxone: zelfs in het geval van aangetoonde *in-vitro susceptibiliteit* vanwege het risico op de selectie van mutanten met constitutieve, niet-onderdrukte AmpC- β -lactamasen-expressie.
- verminderde affiniteit van PBPs tegen ceftriaxone. De verworven resistentie van *Pneumococcus* en andere *Streptococcus* wordt veroorzaakt door modificaties van reeds bestaande PBPs als resultaat van een mutatieproces. In tegenstelling hiermee, wat betreft de Methicillin-(Oxacillin-) resistente *Staphylococcus*, is de ontwikkeling van een bijkomende PBP met gereduceerde affiniteit tegen ceftriaxone verantwoordelijk voor de resistentie.
- inadequate penetratie van ceftriaxone in het buitenste celmembraan van de gram-negatieve bacteriën zodat de inhibtie van de PBPs insufficiënt is.
- de aanwezigheid van een transportmechanisme (efflux pompen) dat in staat is om de ceftriaxone uit de cel te transporteren.

Meer dan één van de hierboven vermelde resistentiemechanismen kunnen optreden in een enkele bacteriecel, op om het even welk moment.

Een gedeeltelijke of gehele kruisresistentie van ceftriaxone komt voor met andere cefalosporines zoals cefotaxim of ceftazidim.

Gevoeligheid

De normale dilutie serie wordt gebruikt voor het testen van ceftriaxone. De volgende minimale inhibitorische concentraties werden gedefinieerd voor gevoelige en resistente kiemen:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) breekpunten:

Pathoog	Gevoelig	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	--*	--*
<i>Streptococcus (serolog. Gr. A, B, C, G)</i>	$\leq 0,5$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,5$ mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,12$ mg/l	$> 0,12$ mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,12$ mg/l	$> 0,12$ mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,12$ mg/l	$> 0,12$ mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	$\leq 0,12$ mg/l	$> 0,12$ mg/l
Niet soorten-specifieke breek punten**	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

*Voor *Stafylococcus* zijn de testresultaten van oxacilline gebruikt. Oxacillin-resistente *Stafylococcus* geldt als resistent tegen cefalosporinen

** algemeen gebaseerd op serumfarmacokinetiek

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en in tijd verschillen voor bepaalde soorten. Lokale informatie omtrent resistentie is wenselijk, vooral bij het behandelen van ernstige infecties. Indien nodig, moet deskundig advies gevraagd worden, als de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat vraagtekens worden geplaatst bij de bruikbaarheid van de stof bij minstens een aantal typen infecties. In het bijzonder bij ernstige infecties of bij het falen van de behandeling, moet een microbiologische diagnose gesteld worden, inclusief verificatie van de ziekteverwekker en de gevoeligheid daarvan.

Meest gevoelige soorten

Gram-positieve aëroben

*Staphylococcus aureus** MSSA

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

Gram-negatieve aëroben

Borrelia burgdorferi

*Escherichia coli**¹

*Haemophilus influenzae**

*Moraxella catarrhalis**

*Morganella morganii*¹

Neisseria gonorrhoeae

*Neisseria meningitidis**

*Proteus mirabilis**¹

Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn

Gram-positieve aëroben

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis⁺

Staphylococcus haemolyticus⁺

Staphylococcus hominis⁺

Gram-negatieve aëroben

Acinetobacter baumannii^{S+}

*Citrobacter freundii*¹

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

*Klebsiella pneumoniae**¹

Klebsiella oxytoca

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Aëroben

Bacteroides fragilis

Inherent resistente soorten

Gram-positieve aëroben

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus MRSA

Gram-negatieve aëroben

Pseudomonas aeruginosa

Stenotrophomonas maltophilia

Aëroben

Clostridium difficile

Andere

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Legionella pneumophila
Mycoplasma spp.
Treponema pallidum

* Klinische doeltreffendheid werd aangetoond voor gevoelige geïsoleerde micro-organismen in goedgekeurde klinische indicaties

[§] Soorten met een natuurlijke matige gevoeligheid

¹ Sommige stammen produceren induceerbare of stabiel niet-onderdrukte chromosomaal-geëncodeerde cefalosporinases en ESBLs (extended-spectrum β -lactamases) en zijn dus klinisch resistent voor cefalosporines.

⁺ Soorten waarbij een resistentie van 50% is waargenomen in één of meerdere regio's/landen binnen de EU.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ceftriaxone is een cefalosporine voor parenterale, intraveneuze en intramusculaire toediening.

Ceftriaxone wordt niet geabsorbeerd na orale toediening.

Na een dosis van 1-2 g blijken de concentraties boven de MIC waarden te blijven na 24 uur van de meeste infectie-veroorzakende pathogenen in meer dan 60 verschillende weefsels (waaronder longen, hart, galwegen, lever, amandelen, middenoor, neusslijmvlies en beenderen) en in veel weefselvocht (waaronder het cerebrospinaal, pleura-, prostaat- en synoviaal vocht).

Absorptie

Ceftriaxone is volledig biologisch beschikbaar na intramusculaire toediening met uitgestelde piekplasmaconcentraties (ongeveer 80 mg/l) tussen 2 en 3 uren na toediening.

Distributie

Ceftriaxone verdeelt zich goed in verscheidene compartimenten en gaat tevens door de placenta-barrière. Het gemiddelde distributievolume in gezonde volwassenen bedraagt 0,13 l/kg.

Ceftriaxone wordt reversibel gebonden aan albumine. Het bindingspercentage vermindert met de toename van de serumconcentraties, van 95% voor concentraties lager dan 100 mg/l naar 85% bij 300 μ g/ml.

Serumspiegels

Onmiddellijk na intraveneuze infusie van 1 g ceftriaxone gedurende 30 minuten, was de serumspiegel 123,2 μ g/ml. Na 1,5 uur bedroegen de spiegels nog 94,81 μ g/ml, na 4 uur 57,8 μ g/ml, na 12 uur 20,2 μ g/ml en na 24 uur nog 4,6 μ g/ml.

Na een intramusculaire injectie van 1 g ceftriaxone bedroegen de serumconcentraties 79,2 μ g/ml na 1,5 uur, 58,2 μ g/ml na 4 uur, 35,5 μ g/ml na 12 uur en 7,8 μ g/ml na 24 uur.

Ceftriaxone dringt door in de ontstoken hersenvliezen van pasgeborenen, zuigelingen en kinderen. In CSV worden piekconcentraties van 18 mg/l bereikt, na een intraveneuze dosis van 50-100 mg/kg, in ongeveer vier uren. Bij volwassen patiënten met meningitis worden therapeutische concentraties binnen 2-24 uur bereikt met een dosis van 50 mg/kg.

Ceftriaxone passeert de placenta en wordt in lage concentraties afgescheiden in de moedermelk.

Biotransformatie

Ceftriaxone wordt niet systemisch gemetaboliseerd, maar het wordt afgebroken in de dunne darm door bacteriën.

Eliminatie

Bij een dosis range van 0,15 tot 3 g bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd 6 tot 9 uur. De totale plasmaklaring bedraagt 0,6 – 1,4 l/u en de renale klaring bedraagt 0,3 – 0,7 l/u.

Ceftriaxone wordt voor 50 – 60 % onveranderd als actief bestanddeel uitgescheiden in de urine en de rest via de gal in de feces als microbiologische inactieve metabolieten.

Ceftriaxone concentreert zich in de urine. De urineconcentraties zijn vijf- tot tienmaal hoger dan de plasmaconcentraties.

Ceftriaxone kan niet verwijderd worden door dialyse. Dit geldt zowel voor hemodialyse als voor peritoneale dialyse.

Urinaire excretie gebeurt via glomerulaire filtratie. Er vindt geen tubulaire secretie plaats. Daarom treedt er geen toename op in de serumspiegels bij gelijktijdige toediening van probenecid, zelfs bij een hogere dosering bv. met 1-2 g probenecid.

Niet-lineariteit

De farmacokinetiek van ceftriaxone is niet lineair met de dosis. Dit wordt verklaard door een concentratieafhankelijke afname van binding aan plasma-eiwitten, wat leidt tot een respectievelijke toename in distributie en eliminatie.

Met uitzondering van de eliminatiehalfwaardetijd zijn alle farmacokinetische parameters dosisafhankelijk.

Herhaaldelijke toedieningen van 0,5 tot 2 g resulteren in 15% tot 36% accumulatie bovenop de eenmalige dosiswaarden.

Bijzondere patiëntengroepen

Ouderen boven 75 jaar:

De plasma eliminatiehalfwaardetijd van ceftriaxone is ongeveer twee- tot driemaal zo hoog in vergelijking met jonge volwassenen.

Pasgeborenen:

Bij pasgeborenen van 3 dagen bedraagt de halfwaardetijd van ceftriaxone in het serum ongeveer 16 uur, bij pasgeborenen van 9 tot 30 dagen is dit ongeveer 9 uur.

Patiënten met verminderde nier- en/of leverfunctie:

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is de excretie van ceftriaxone in de gal verhoogd.

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie is de renale excretie verhoogd. De plasma eliminatiehalfwaardetijd van ceftriaxone is slechts licht verhoogd bij deze patiëntengroepen.

Patiënten met een verminderde nier- en leverfunctie kunnen een verhoogde plasma eliminatiehalfwaardetijd van ceftriaxone hebben.

In het geval van terminale nierinsufficiëntie is de halfwaardetijd aanzienlijk hoger en wordt bereikt na ongeveer 14 uur.

Farmacokinetiek in speciale klinische situaties

In de eerste levensweek wordt 80% van de dosis in de urine uitgescheiden; in de eerste maand daalt dit naar dezelfde waarden als die van volwassenen. Bij zuigelingen jonger dan 8 dagen is de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd meestal twee- tot driemaal langer dan die bij jong volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Aangetoond werd dat de bijwerkingen (bv. gastro-intestinale stoornissen en nefrotoxiciteit) bij hoge parenterale doses cefalosporines bij dieren reversibel waren na herhaalde toedieningen.

Na hoge doses ceftriaxone werd diarree, vorming van biliaire calculi in de galblaas en nefropathie vastgesteld bij apen en honden.

Ceftriaxone heeft geen effect op fertiliteit of reproductie. Mutagene activiteit werd niet aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ceftriaxone Fresenius Kabi 2 g bevat geen hulpstoffen of bewaarmiddelen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Het geneesmiddel Ceftriaxone Fresenius Kabi 2 g mag niet gereconstitueerd worden met andere oplossingen dan die vermeld zijn onder rubriek 4.2 en 6.6.

Oplossingen die ceftriaxone bevatten mogen niet gemengd worden met of toegevoegd worden aan andere middelen. Vooral calciumhoudende oplossingen (bv ringer- of hartmann-oplossing) mogen niet gebruikt worden om injectieflacons met ceftriaxone te reconstitueren of om een gereconstitueerde injectieflacon verder op te lossen voor IV-toediening omdat er precipitatie kan vormen. Ceftriaxone mag niet gemengd of gelijktijdig toegediend worden met calciumhoudende oplossingen (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.4 en 4.8).

De gereconstitueerde oplossing mag niet worden gemengd of gelijktijdig worden toegediend met de volgende geneesmiddelen wegens incompatibiliteit:

- Aminoglycosiden. Vanwege de fysisch-chemische incompatibiliteit met alle aminoglycosiden, mag ceftriaxone niet toegediend worden in één injectiespuit of infusieoplossing samen met aminoglycosiden. Beide antibiotica moeten op verschillende plaatsen geïnjecteerd worden met aparte toedieningskits.
- Oplossingen die andere antimicrobiële producten bevatten; indien ze gelijktijdig gebruikt worden moeten deze producten apart toegediend worden. Er zijn rapporten van incompatibiliteit van ceftriaxone met amsacrine, vancomycine en fluconazol.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

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 standpunt wordt 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

50 ml glazen injectieflacon van hydrolytische klasse 2 of 3 (Ph. Eur.), stop uit butylrubber met aluminium dop.

Verpakkingsgrootten: 5, 7, 10 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Intraveneuze infusie:

Ceftriaxone Fresenius Kabi 2 g dient te worden opgelost in 40-50 ml natriumchloride 0,9% infusieoplossing of glucose 5% infusieoplossing. Voor informatie betreffende incompatibiliteit met andere infusieoplossingen zie rubriek 6.2. De infusie dient te worden toegediend gedurende ten minste 30 minuten.

Gereconstitueerde oplossingen moeten visueel geïnspecteerd worden. Uitsluitend 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

Fresenius Kabi Nederland BV
Molenberglei 7
2627 Schelle
België

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

RVG 100046

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

29 januari 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Oktober 2010