

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ceftriaxon Sandoz 0,5, poeder voor oplossing voor injectie 0,5 g  
Ceftriaxon Sandoz 1, poeder voor oplossing voor injectie/infusie 1,0 g  
Ceftriaxon Sandoz 2, poeder voor oplossing voor injectie/infusie 2,0 g

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ceftriaxon Sandoz 0,5, poeder voor oplossing voor injectie 0,5 g  
1 flacon bevat: Ceftriaxon (als dinatrium-3,5-hydraat) 0,5 g

Ceftriaxon Sandoz 1, poeder voor oplossing voor injectie/infusie 1,0 g  
1 flacon bevat: Ceftriaxon (als dinatrium-3,5-hydraat) 1,0 g

Ceftriaxon Sandoz 2, poeder voor oplossing voor injectie/infusie 2,0 g  
1 flacon bevat: Ceftriaxon (als dinatrium-3,5-hydraat) 2,0 g

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

0,5 g: poeder voor oplossing voor injectie  
1,0 g: poeder voor oplossing voor injectie/infusie  
2,0 g: poeder voor oplossing voor injectie/infusie

De flacons bevatten een wit tot geelachtig poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Ceftriaxon is geïndiceerd voor gebruik bij ernstige infecties, indien veroorzaakt of waarschijnlijk veroorzaakt door voor ceftriaxon gevoelige micro-organismen en waarbij parenterale behandeling noodzakelijk is (zie rubriek 5.1):

- Bacteriële meningitis
- Pneumonie
- Abdominale infecties: voornamelijk peritonitis en infecties van de galwegen. Ceftriaxon dient gebruikt te worden in combinatie met een antibioticum dat tegen anaëroben werkt
- Infecties van de huid en weke delen
- Infecties aan botten en gewrichten
- Patiënten met late manifestatie van de ziekte van Lyme (fase II en III)
- Gonorrhoe
- Ceftriaxon kan alleen of in combinatie met andere antibiotica worden gebruikt als profylaxe voor post-operatieve infecties bij cardiovasculaire operaties, urologische ingrepen en colorectale operaties. Bij colorectale operaties dient ceftriaxon gebruikt te worden met een antibioticum dat tegen anaëroben werkt.

Er dient aandacht te zijn voor officiële richtlijnen ten aanzien van de juiste toepassing van antibacteriële middelen.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### **Dosering**

De dosering en de wijze van toediening dienen te worden bepaald op basis van de ernst en de plaats van de infectie, van de gevoeligheid van de ziekteveroorzakende organismen en de leeftijd en toestand van de patiënt. De normale duur van de therapie is afhankelijk van de respons. Zoals in het algemeen bij therapie met antibiotica, dient de toediening van ceftriaxon te worden voortgezet tot ten minste 48 tot 72 uur nadat de patiënt koortsvrij is of nadat is aangetoond dat bacteriële eradication is bereikt.

*Volwassenen en jongvolwassenen ouder dan 12 jaar met een lichaamsgewicht  $\geq 50$  kg:*

De standaarddosering bedraagt 1-2 g ceftriaxon eenmaal daags (iedere 24 uur). Bij ernstige infecties en in gevallen waarin de pathogenen slechts matig gevoelig zijn voor ceftriaxon, kan de dosis worden verhoogd tot 4 g eenmaal daags.

Bij een ongecompliceerde gonorrhoe bij volwassenen en jongvolwassenen ouder dan 12 jaar met een lichaamsgewicht  $\geq 50$  kg dient een enkele dosis van 250 mg ceftriaxon intramusculair te worden toegediend.

### *Meningitis:*

De startdosering is 100 mg per kg lichaamsgewicht eenmaal per dag; het maximum van 4 g mag niet overschreden worden. Na bepaling van de gevoeligheid van het veroorzakende micro-organisme is een verlaging van de dosis mogelijk. Bij pasgeborenen van 0-14 dagen oud dient de dosis niet hoger te zijn dan 50 mg/kg per 24 uur.

### *Ziekte van Lyme (fase II en III):*

Bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar is de dosering 50 mg/kg, met een maximum van 2 g ceftriaxon eenmaal daags gedurende 14 dagen.

Kinderen: 50-100 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal daags, tot een maximale dosering van 2 g per dag gedurende 14 dagen.

### *Peri-operatieve profylaxe:*

Ter voorkoming van een postoperatieve infectie bij een gecontamineerde of een potentieel gecontamineerde operatieve ingreep, wordt een enkele dosis van 1-2 g aanbevolen, afhankelijk van het risico op infectie, die 30 tot 90 minuten vóór de operatie toegediend wordt. Bij een colorectale operatie dient ceftriaxon te worden gegeven in combinatie met een antibioticum tegen anaëroben.

### *Ouderen:*

Indien de nier- en leverfunctie voldoende zijn, hoeft de dosis voor volwassenen niet te worden aangepast.

### *Neonaten (0-14 dagen):*

20-50 mg/kg lichaamsgewicht, intraveneus toegediend één keer per dag (24-uur interval). Bij ernstige infecties mag de dagelijkse dosering nooit de 50 mg/kg lichaamsgewicht overschrijden

### *Kinderen van 15 dagen tot 12 jaar met een lichaamsgewicht minder dan 50 kg:*

20-80 mg per kg lichaamsgewicht, intraveneus toegediend één keer per dag (24-uur interval).

Bij ernstige infecties mag de dagelijkse dosering van 80 mg/kg niet worden overschreden, behalve bij meningitis (zie rubriek 4.2: Speciale doseringsaanbevelingen).

Voor kinderen met een lichaamsgewicht van 50 kg of meer, wordt de standaarddosering voor volwassenen aanbevolen (zie boven).

#### *Nierfunctiestoornissen:*

Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie bestaat er geen noodzaak de dosering van ceftriaxon te veranderen mits de leverfunctie normaal is. Alleen wanneer er sprake is van extreem nierfalen (creatinineklaring < 10 ml/min) dient de dagelijkse dosering beperkt te worden tot maximaal 2 g. . Bij een ernstige nierfunctiestoornis gepaard gaande met leverinsufficiëntie dient de plasmaconcentratie van ceftriaxon met regelmatige tussenpozen bepaald te worden en dient de dosering indien nodig aangepast te worden. Patiënten die hemodialyse of peritoneaaldialyse ondergaan, hoeven geen aanvullende dosis ceftriaxon na de dialyse. Er wordt wel aangeraden de plasmaspiegels te controleren om na te gaan of doseringsaanpassing nodig is, omdat de eliminatiesnelheid bij deze patiënten verlaagd kan zijn.

#### *Leverfunctiestoornissen:*

Er bestaat geen noodzaak de dosering te veranderen als de nierfunctie normaal is. Bij een ernstige nierfunctiestoornis gepaard gaande met leverinsufficiëntie dient de plasmaconcentratie van ceftriaxon met regelmatige tussenpozen bepaald te worden en dient de dosering indien nodig aangepast te worden.

#### **Toedieningswijze**

Ceftriaxon kan als intraveneuze bolusinjectie, als intraveneus infuus of als intramusculaire injectie worden toegediend, na reconstitutie van de oplossing volgens de aanwijzingen in rubriek 6.6.

Oplosmiddelen die calcium bevatten (zoals Ringer's oplossing of Hartmann's oplossing), mogen niet gebruikt worden om ceftriaxon te reconstituëren of om een gereconstitueerde flacon verder te verdunnen voor i.v. toediening, omdat zich dan een neerslag kan vormen. Ceftriaxon-calcium kan ook neerslaan wanneer ceftriaxon in dezelfde infuuslijn gemengd wordt met calcium bevattende oplossingen. Daarom mogen ceftriaxon en calcium bevattende oplossingen niet gemengd of gelijktijdig toegediend worden (zie rubriek 4.3, 4.4 en 6.2).

### **4.3 Contra-indicaties**

Ceftriaxon Sandoz is gecontra-indiceerd bij

- patiënten met een bekende overgevoeligheid voor bèta-lactam antibiotica. Bij patiënten die overgevoelig zijn voor penicilline moet de mogelijkheid van allergische kruisreacties in gedachten gehouden worden.
- Neonaten met hyperbilirubinemie en prematuren mogen niet behandeld worden met ceftriaxon. In vitro onderzoek heeft aangetoond dat ceftriaxon bilirubine kan verdrijven van zijn bindingsplaatsen aan serumalbumine, en bilirubine encefalopathie kan ontstaan bij deze patiënten.
- prematuren tot een gecorrigeerde leeftijd van 41 weken (zwangerschapsduur+levensduur)
- à terme geboren neonaten (tot een leeftijd van 28 dagen)
  - met geelzucht, hypoalbuminemie of acidose, omdat dit aandoeningen zijn waarbij de bilirubinebinding waarschijnlijk verminderd is
  - die (naar verwachting) behandeld moeten worden met i.v. calcium of een calcium bevattende infusie, vanwege het gevaar op neerslaan van ceftriaxon-calcium (zie rubriek 4.4, 4.8 en 6.2).

Er moet rekening gehouden worden met de contra-indicaties voor lidocaïne voordat ceftriaxon intramusculair geïnjecteerd wordt met lidocaïne (zie ook rubriek 4.4 en 6.6).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Net als bij andere cefalosporinen kan anafylactische shock niet uitgesloten worden, zelfs bij een zorgvuldige anamnese.

Elke gram Ceftriaxon Sandoz bevat 3,6 mmol (of 83 mg) natrium. Patiënten met een natriumbepert dieet dienen hier rekening mee te houden.

*Clostridium difficile* -geassocieerde diarree (CDAD) is gemeld bij het gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, waaronder Ceftriaxon Sandoz, en kan in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis. Behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale colonflora en leidt tot overgroei van *C. difficile*.

*C. difficile* produceert A- en B-toxines, die bijdragen aan de ontwikkeling van CDAD. Stammen van *C. difficile* die hypertoxine produceren, veroorzaken een toegenomen morbiditeit en mortaliteit, aangezien deze infecties ongevoelig kunnen zijn voor antimicrobiële behandeling en colectomie kunnen vereisen. Bij alle patiënten die diarree krijgen na gebruik van antibiotica moet rekening worden gehouden met CDAD. Een zorgvuldige anamnese is noodzakelijk aangezien CDAD meer dan twee maanden na de toediening van antibacteriële middelen op kan treden.

Als CDAD vermoed of bevestigd wordt, moet een lopende behandeling met antibiotica die niet gericht is op *C. difficile*, mogelijk gestaakt worden. Toepasselijke vocht- en elektrolytenbehandeling, eiwit-supplementatie, behandeling tegen antibiotica van *C. difficile* en chirurgische evaluatie dienen gestart te worden op klinische indicatie.

Superinfecties met ongevoelige micro-organismen kunnen net als met andere antibacteriële middelen optreden.

Schaduwen, abusievelijk aangezien voor galstenen, zijn op echogrammen van de galblaas gezien, meestal na doseringen die hoger waren dan de standaard aanbevolen dosering. Deze schaduwen zijn echter neerslagen van calcium-ceftriaxon die verdwijnen wanneer de behandeling met Ceftriaxon Sandoz klaar is of gestaakt wordt. Zelden gaan deze bevindingen gepaard met symptomen. In symptomatische gevallen wordt conservatieve, niet-chirurgische behandeling aanbevolen.

De arts is vrij om bij symptomatische gevallen te besluiten de behandeling met ceftriaxon te staken.

Er zijn meldingen van fatale reacties met calcium-ceftriaxon neerslagen in de longen en nieren van premature en à terme geboren zuigelingen jonger dan 1 maand. Minstens één van hen had op verschillende tijdstippen en via verschillende infuuslijnen ceftriaxon en calcium toegediend gekregen. Er zijn in de beschikbare wetenschappelijke gegevens geen meldingen van bevestigde intravasculaire neerslagen bij patiënten, behalve pasgeborenen, die met calcium of ceftriaxon bevattende oplossingen of andere calcium bevattende producten behandeld waren. In vitro onderzoek heeft aangetoond dat pasgeborenen een verhoogd risico lopen op neerslag van ceftriaxoncalcium vergeleken met andere leeftijdsgroepen.

Ceftriaxon mag bij geen enkele leeftijdsgroep worden gemengd of toegediend samen met calcium bevattende i.v.-oplossingen, zelfs niet via verschillende infuuslijnen of op verschillende infusieplaatsen.

Bij patiënten ouder dan 28 dagen kunnen ceftriaxon en calcium bevattende oplossingen wel na elkaar toegediend worden als er infuuslijnen op verschillende plaatsen worden gebruikt of als de infuuslijnen worden vervangen of tussen de infusies zorgvuldig worden doorgespoeld met een oplossing die fysiologisch zout bevat ter voorkoming van neerslagvorming. Bij patiënten die continue infusie van calciumhoudende, totale parenterale voeding (TPN-oplossingen) nodig hebben, kan de medicus overwegen andere antibacteriële middelen te gebruiken, die niet een dergelijk risico op neerslagvorming met zich meebrengen. Als het

gebruik van ceftriaxon noodzakelijk wordt geacht bij patiënten die continue voeding nodig hebben, kunnen TPN-oplossingen en ceftriaxon tegelijk toegediend worden, maar wel via verschillende infuuslijnen op verschillende plaatsen. Een andere mogelijkheid is de infusie van TPN-oplossing te staken zolang de ceftriaxon geïnfundeerd wordt; ook dan moeten de infuuslijnen tussen de oplossingen doorgespoeld worden (zie rubriek 4.3, 4.8, 5.2 en 6.2).

Er zijn zeldzame meldingen van gevallen van pancreatitis, mogelijk met een oorsprong in biliare obstructie, bij patiënten die behandeld werden met ceftriaxon. De meeste patiënten hadden risicofactoren voor biliare stase en biliare sludge, bijv. een voorafgaande grote operatie, ernstige ziekte en totaal parenterale voeding. Het kan niet uitgesloten worden dat dit fenomeen geactiveerd of beïnvloed wordt door galneerslag in verband met ceftriaxon.

Bij ernstige nier- en leverinsufficiëntie dient de dosering volgens de gegeven aanbevelingen verlaagd te worden.

De veiligheid en werkzaamheid van ceftriaxon zijn bij neonaten, zuigelingen en kinderen vastgesteld voor de doseringen beschreven in Dosering en wijze van toediening (rubriek 4.2). Onderzoek heeft aangetoond dat ceftriaxon, net als sommige andere cefalosporines, bilirubine kan verdrijven van serumalbumine.

Ceftriaxon Sandoz mag niet gebruikt worden bij neonaten (vooral prematuren), wegens het gevaar op de ontwikkeling van bilirubine-encefalopathie.

Tijdens langdurige behandeling dient regelmatig een volledig bloedonderzoek gedaan te worden.

Wanneer lidocaïne gebruikt wordt als oplosmiddel, mogen ceftriaxonoplossingen alleen gebruikt worden voor intramusculaire injectie.

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

Een verslechtering van de nierfunctie is tot nu toe niet gezien na gelijktijdige toediening van grote doses ceftriaxon en sterke diuretica (bijv. furosemide). Er zijn geen aanwijzingen dat ceftriaxon de renale toxiciteit van aminoglycosides verhoogt. Er is geen effect vergelijkbaar met dat van disulfiram aangetoond na inname van alcohol na toediening van ceftriaxon.

Ceftriaxon bevat geen N-methylthiotetrazol-deel, dat gepaard gaat met de mogelijke ethanolintolerantie en bloedingsproblemen van bepaalde andere cefalosporines. De eliminatie van ceftriaxon wordt niet veranderd door probenecide.

In een in vitro onderzoek zijn antagonistische effecten waargenomen bij de combinatie van chlooramfenicol en ceftriaxon.

Gebruik geen oplosmiddelen die calcium bevatten, zoals Ringer's of Hartmann's oplossing, om ceftriaxonampullen te reconstitueren of om een gereconstitueerde ampul verder te verdunnen voor i.v. toediening, omdat een neerslag gevormd kan worden. Er kan zich ook een neerslag van ceftriaxoncalcium vormen als Ceftriaxon Sandoz gemengd wordt met calcium bevattende oplossingen in dezelfde infuuslijn. Ceftriaxon Sandoz mag niet gelijktijdig met calcium bevattende i.v.-oplossingen gebruikt worden, waaronder continue calcium bevattende infusies zoals parenterale voeding via een Y-lijn. Met uitzondering van neonaten kunnen patiënten echter wel opeenvolgend Ceftriaxon Sandoz en calcium bevattende oplossingen toegediend krijgen, als de infuuslijnen tussendoor grondig doorgespoeld worden met een compatibele vloeistof. In vitro onderzoek met volwassen en neonat plasma uit navelstrengbloed heeft aangetoond dat neonaten een verhoogd risico hebben op neerslag van ceftriaxoncalcium.

Gebaseerd op meldingen in de literatuur is ceftriaxon incompatibel met amsacrine, vancomycine, fluconazol en aminoglycosides.

In zeldzame gevallen kan de Coombs test vals-positief zijn bij patiënten die met ceftriaxon behandeld worden. Net als andere antibiotica kan ceftriaxon in testen voor galactosemie een vals-positieve uitslag geven.

Ook niet-enzymatische methoden voor glucosebepaling in de urine kunnen vals-positieve resultaten geven. Daarom moeten glucosebepalingen in de urine tijdens een behandeling met Ceftriaxon Sandoz enzymatisch gedaan worden.

Ceftriaxon kan een negatief effect hebben op de werkzaamheid van orale hormonale anticonceptiva. Het is daarom aan te raden tijdens de behandeling en in de maand daarna aanvullende (niet-hormonale) contraceptie te gebruiken.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Ceftriaxon passeert de placenta. De veiligheid tijdens zwangerschap bij de mens is niet aangetoond. Reproductieonderzoek bij dieren heeft geen aanwijzingen opgeleverd voor embryotoxiciteit, fetotoxiciteit, teratogeniteit of nadelige gevolgen voor de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid, partus of peri- en postnatale ontwikkeling. Bij primaten is geen embryotoxiciteit of teratogeniteit gezien. Gezien de beperkte ervaring is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Ceftriaxon wordt in lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Ceftriaxon Sandoz aan vrouwen die borstvoeding geven.

In een niet-klinisch onderzoek is een vermindering van de kwaliteit van sperma waargenomen. De klinische relevantie van deze bevinding is onbekend.

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

Omdat Ceftriaxon soms duizeligheid veroorzaakt, kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen verminderd zijn.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen zijn meestal licht en kortdurend.

De volgende terminologie is gebruikt om het optreden van bijwerkingen te classificeren:

<i>Zeer vaak</i>	<i>&gt;1/10</i>
<i>Vaak</i>	<i>&gt;1/100, &lt;1/10</i>
<i>Soms</i>	<i>&gt;1/1000, &lt;1/100</i>
<i>Zelden</i>	<i>&gt;1/10000, &lt;1/1000</i>
<i>Zeer zelden, inclusief incidentele meldingen</i>	<i>&lt;1/10000</i>
<i>Niet bekend</i>	<i>kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald</i>

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zelden	Mycose van de genitale tractus
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Leukocytopenie, granulocytopenie, eosinofilie, hemolytische anemie, trombocytopenie
	Zeer zelden	Stollingsproblemen
	Onbekend	Agranulocytose (<500/mm <sup>3</sup> )*
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Anafylactische of anafylactoïde reacties (bijv. bronchospasmen) (zie rubriek 4.4) <sup>+</sup> , koorts, rillingen
Zenuwstelselaandoeningen	Zelden	Hoofdpijn, duizeligheid, vertigo
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Diarree, misselijkheid, braken, stomatitis, glossitis
	Zeer zelden	Pseudomembraneuze enterocolitis (zie rubriek 4.4), gastro-intestinale hemorragie
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Symptomatische neerslag van ceftriaxon-calciumzout in de galblaas/reversibele cholelithiasis, verhoging van leverenzymen
	Zeer zelden	Pancreatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Exantheem, allergische dermatitis, pruritus, urticaria en oedeem
	Onbekend	Stevens-Johnson-syndroom, Lyell-syndroom/toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Hematurie, oligurie, verhoogd serumcreatinine
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Flebitis <sup>o</sup>
	Onbekend	Pijn op de injectieplaats <sup>s</sup>
Onderzoeken	Zelden	Glucosurie <sup>#</sup> , vals-positieve Coombs test en galactosemietest
	Zeer zelden	Verlengde coagulatietijd

\* Meestal na 10 dagen behandeling of na een totale dosering van 20 g of meer.

<sup>+</sup> In geval van ernstige acute overgevoeligheidsreacties en anafylactische shock moet er direct gestopt worden met de toediening van ceftriaxon en moeten er noodmaatregelen genomen worden.

<sup>o</sup> Na intraveneuze toediening. Dit kan worden geminimaliseerd door langzaam te injecteren over een periode van 2-4 minuten.

<sup>s</sup> Intramusculaire injectie van ceftriaxon *zonder* lidocaïne is pijnlijk.

<sup>#</sup> Niet-enzymatische methoden voor de glucosebepaling in urine kan vals-positieve resultaten geven. Daarom moeten glucosebepalingen in de urine tijdens een behandeling met ceftriaxon enzymatisch gedaan worden.

Ceftriaxon mag niet gemengd of gelijktijdig toegediend worden met calcium bevattende oplossingen of producten. zelfs niet via verschillende infuuslijnen.

In zeldzame gevallen zijn ernstige en soms fatale bijwerkingen gemeld bij te vroeg geboren en à terme geboren kinderen (jonger dan 28 dagen) die behandeld waren met intraveneus ceftriaxon en calcium. Neerslagen van ceftriaxoncalcium zijn post mortem gezien in longen en nieren.

Het hoge risico op neerslag bij pasgeborenen wordt veroorzaakt door hun kleine bloedvolume en de langere halfwaardetijd van ceftriaxon vergeleken met volwassenen (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Er kan superinfectie ontstaan veroorzaakt door micro-organismen die niet gevoelig zijn voor ceftriaxon (candida, schimmels of andere resistente micro-organismen).

Pseudomembraneuze colitis is een zeldzame bijwerking veroorzaakt door infectie met *Clostridium difficile* tijdens behandeling met ceftriaxon. Daarom moet de mogelijkheid van deze aandoening in gedachten gehouden worden bij patiënten die diarree ontwikkelen na een behandeling met antibacteriële middelen.

Zeer zeldzame gevallen van neerslag in de nieren zijn gemeld, meestal bij kinderen ouder dan 3 jaar die behandeld waren met hoge dagelijkse doses (bijv.  $\geq 80$  mg/kg/dag) of met totale doses hoger dan 10 gram bij wie andere risicofactoren aanwezig waren (bijv. vochtbeperking, bedlegerigheid, enz.). Het risico op neerslagvorming is hoger bij geïmmobiliseerde of uitgedroogde patiënten. De neerslag kan symptomatisch of asymptomatisch zijn, kan leiden tot nierinsufficiëntie en anurie, en is reversibel na staken van Ceftriaxon Sandoz.

Neerslagen van ceftriaxoncalcium in de galblaas zijn gezien, voornamelijk bij patiënten die behandeld werden met doses die hoger waren dan de aanbevolen standaarddosering. Bij kinderen heeft prospectief onderzoek een variabele incidentie van neerslagvorming bij intraveneuze toediening te zien gegeven, in sommige onderzoeken tot meer dan 30%. De incidentie lijkt lager te zijn bij langzame infusie (20-30 minuten). Dit effect is meestal asymptomatisch, maar in zeldzame gevallen is de neerslag gepaard gegaan met klinische symptomen zoals pijn, misselijkheid en braken. Symptomatische behandeling wordt in deze gevallen aangeraden. De neerslag is meestal reversibel na staken van ceftriaxon.

#### **4.9 Overdosering**

Bij overdosering kunnen misselijkheid, braken en diarree optreden. De concentratie ceftriaxon kan niet verlaagd worden door hemodialyse of peritoneale dialyse. Er is geen specifiek antidotum. De behandeling is symptomatisch.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

#### **Algemene eigenschappen**

#### **ATC-classificatie:**

**J01DD04**

#### **Werkingsmechanisme:**

Ceftriaxon remt de synthese van de bacteriecelwand, wat resulteert in een bactericide werking.

### Relatie tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek:

De mate van bactericide werking hangt af van de tijdsduur dat de serumspiegel hoger is dan de minimaal remmende concentratie (MIC) van de pathoogeen.

### Resistentiemechanisme:

Ceftriaxon kan effectief zijn tegen organismen die bepaalde soorten bèta-lactamase produceren, bijvoorbeeld TEM-1. Het wordt echter geïnactiveerd door bèta-lactamases die effectief cefalosporine kunnen hydrolyseren, zoals veel van de extended-spectrum bèta-lactamases en chromosomale cefalosporinases, zoals van het AmpC type enzymen. Het mag niet van ceftriaxon worden verwacht dat het effectief is tegen de meeste bacteriën met penicilline-bindende eiwitten die een verminderde affiniteit hebben voor bèta-lactam middelen. Resistentie kan tevens worden veroorzaakt door bacteriële impermeabiliteit of door bacteriële effluxpompen. Meerdere van deze vier mechanismen van resistentie kunnen voorkomen in hetzelfde organisme.

### Gevoeligheid

Voor het testen van ceftriaxon worden de gebruikelijke oplosseries gebruikt. De volgende MIC's zijn vastgesteld voor gevoelige en resistente organismen:

EUCAST breekpunten

Pathoogeen	Gevoelig	Resistent
Enterobacteriaceae	≤1 mg/l	≥2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	—*	—*
<i>Streptococcus</i> (A, B, C, G)	≤0,5 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,5 mg/l	>2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,12 mg/l	>0,12 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,12 mg/l	>0,12 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,12 mg/l	>0,12 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤0,12 mg/l	>0,12 mg/l
Niet speciespecifieke breekpunten**	≤1 mg/l	≥2 mg/l

\* De gevoeligheid van *Staphylococci* voor ceftriaxon is geconcludeerd uit de gevoeligheid voor methicilline.

\*\* Over het algemeen gebaseerd op de serumfarmacokinetiek.

De resistentieprevalentie voor bepaalde soorten kan geografisch en in de tijd verschillen. Lokale informatie over resistentie is derhalve wenselijk, in het bijzonder wanneer ernstige infecties worden behandeld.

Indien noodzakelijk dient er advies van een expert te worden ingewonnen wanneer de lokale resistentie prevalentie zodanig is dat het gebruik van ceftriaxon voor sommige types infectie twijfelachtig is.

---

### Soorten

#### Meestal gevoelige soorten

##### **Gram-positieve aëroben**

Methicilline-gevoelige *Staphylococcus aureus*\*

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*\*

*Streptococcus pyogenes*\*

##### **Gram-negatieve aëroben**

*Borrelia burgdorferi*

*Escherichia coli*\*<sup>1</sup>

*Haemophilus influenzae*\*

*Moraxella catarrhalis*\*

*Neisseria gonorrhoeae*\*

*Neisseria meningitidis*\*

---

## Soorten

---

*Proteus mirabilis*\*<sup>1</sup>

### Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn

#### **Gram-positieve aëroben**

*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus epidermidis*\*

*Staphylococcus haemolyticus*<sup>+</sup>

*Staphylococcus hominis*<sup>+</sup>

#### **Gram-negatieve aëroben**

*Acinetobacter baumannii*<sup>§+</sup>

*Citrobacter freundii*<sup>1</sup>

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Klebsiella pneumoniae*\*<sup>1</sup>

*Klebsiella oxytoca*

*Morganella morganii*

*Proteus vulgaris*<sup>+</sup>

*Serratia marcescens*

#### **anaëroben**

*Bacteriodes fragilis*

### Inherent resistente soorten

#### **Gram-positieve aëroben**

*Enterococcus* spp.

*Listeria monocytogenes*

Methicilline-resistente *Staphylococcus aureus*

#### **Gram-negatieve aëroben**

*Pseudomonas aeruginosa*

*Stenotrophomonas maltophilia*

#### **Anaëroben**

*Clostridium difficile*

#### **Andere**

*Chlamydia* spp.

*Chlamydophila* spp.

*Legionella pneumophila*

*Mycoplasma* spp.

*Treponema pallidum*

\*Klinische effectiviteit is aangetoond bij erkende klinische indicaties met gevoelige geïsoleerde micro-organismen.

§ Soorten met van nature intermediaire gevoeligheid.

<sup>1</sup> Sommige stammen produceren induceerbare of stabiel gedereprimeerde chromosomaal gecodeerde cefalosporinases en ESBL's (extended spectrum bèta-lactamases) en zijn dus klinisch resistent tegen cefalosporines.

<sup>+</sup> In ten minste één regio is de mate van resistentie >50%.

## 5.2 Farmacokinetische gegevens

### Absorptie na intramusculaire toediening

De biologische beschikbaarheid van ceftriaxon na intramusculaire toediening bedraagt 100%.

### Distributie

Na intraveneuze toediening diffundeert ceftriaxon snel in het weefselvocht, waar – indien het in de aanbevolen dosering wordt toegepast - bactericide concentraties worden bereikt, die minstens 24 uur aanhouden.

Penetratie in liquor cerebrospinalis:

Bij kinderen en zuigelingen bedraagt de diffusie door de ontstoken meninges gemiddeld 17% van de plasmaspiegel. Dit is ca. 4 maal hoger dan de diffusie door niet-ontstoken meninges. In liquor cerebrospinalis zijn ceftriaxonconcentraties  $>1,4 \mu\text{g/ml}$  gemeten 24 uur na i.v. toediening van ceftriaxon in doses van 50-100 mg/kg.

Bij volwassen meningitispatiënten leidt de toediening van 50 mg per kg lichaamsgewicht tot liquorconcentraties die van 2 tot 24 uur na toediening verscheidene malen hoger zijn dan de concentraties die minimaal zijn vereist om de groei van de meest voorkomende verwekkers van meningitis te remmen. Na 24 uur is de liquorconcentratie gedaald tot  $1 \mu\text{g}$  per ml.

Ceftriaxon gaat snel over in de moedermelk, van waaruit het weer verdwijnt met een halfwaardetijd van 12-17 uur. De concentratie in de moedermelk bedraagt ongeveer 3-4% van de concentratie in het serum van de moeder ( $0,5\text{-}0,7 \mu\text{g}$  per ml na een dosis van 1 g).

De overgang van ceftriaxon in de moedermelk is van weinig klinische betekenis, vooral vanwege de slechte orale absorptie van deze stof.

Ceftriaxon gaat snel over in het bloed van de navelstreng en in het vruchtwater. De bereikte concentraties (ca.  $20 \mu\text{g}$  per ml resp. ca.  $15 \mu\text{g}$  per ml na een intraveneuze dosis van 2 g) zijn waarschijnlijk hoog genoeg voor de behandeling van materno-fetale infecties.

#### Eiwitbinding

Ceftriaxon wordt in het plasma reversibel gebonden aan plasma-eiwitten, met name albumine. Het bindingspercentage neemt af bij toenemende concentratie van ceftriaxon, dus van 95% binding bij concentraties lager dan  $100 \mu\text{g/ml}$  tot 85% binding bij  $300 \mu\text{g/ml}$ .

#### Metabolisme

Ceftriaxon wordt door de intestinale flora omgezet in inactieve metabolieten.

#### Eliminatie

Ceftriaxon wordt onveranderd uitgescheiden door de nieren (60%) en de lever (40%).

Eén tot drie uur na intraveneuze toediening van 1 g ceftriaxon bedraagt de ceftriaxonconcentratie in de gal  $600\text{-}900 \mu\text{g/ml}$ . In het weefsel van de galblaas is de concentratie dan  $80 \mu\text{g/ml}$ .

#### Speciale patiëntengroepen

De serumhalfwaardetijd bij gezonde volwassenen bedraagt ongeveer 6 tot 9 uur. In de eerste levensweek wordt 80% van de dosering uitgescheiden met de urine; gedurende de eerste maand vermindert dit tot niveaus vergelijkbaar met die bij volwassenen. Bij neonaten jonger dan 8 dagen is de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd meestal twee tot drie keer langer dan bij jongvolwassenen.

Bij ouderen boven de 75 jaar is de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd gewoonlijk 2 tot 3 maal langer dan bij jonge volwassenen.

Patiënten met terminaal nierfalen vertonen een significant verhoogde serumhalfwaardetijd van ongeveer 14 uur. In gevallen van gelijktijdig nier- en leverfalen of insufficiëntie dient de concentratie ceftriaxon regelmatig te worden gecontroleerd en dient de dosis te worden aangepast indien noodzakelijk.

*In vitro* studies hebben aangetoond dat ceftriaxon bilirubine kan verdringen van serum albumine. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer ceftriaxon overwogen wordt voor de behandeling van pasgeborenen met geelzucht, en zeker prematuren vanwege het risico op de ontwikkeling van een bilirubine encefalopathie (zie rubriek 4.4).

Bij een verminderde nierfunctie neemt secretie in de gal toe; bij een verminderde leverfunctie neemt excretie via de nieren toe. In beide gevallen wordt de eliminatiehalfwaardetijd slechts

enigszins verlengd. Bij patiënten met zowel een verminderde nierfunctie als een verminderde leverfunctie kan de halfwaardetijd verlengd zijn.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens uit conventionele studies met betrekking tot acute toxiciteit, toxiciteit bij herhaalde toediening, reproductietoxiciteit en genotoxiciteit vertoonden geen andere bijzondere risico's voor mensen dan die welke reeds elders in deze SmPC genoemd zijn. Bij ratten is een afname van de concentratie, het volume en de motiliteit van het sperma gezien bij doseringen lager of vergelijkbaar met de dosering bij de mens in mg/kg. Bij ratten werd bij een dosering van ongeveer 20 maal de menselijke dosering geen effect gezien op de fertiliteit of het reproductieve succes. Bij muizen, ratten en primaten werd bij doseringen van 20, 20 en 3 maal de menselijke dosering geen embryofetale toxiciteit of teratogeniteit gezien.

#### Voor intramusculaire toediening

Lidocaïne: zie productinformatie voor lidocaïne oplossingen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Geen

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Oplossingen die ceftriaxon bevatten, mogen niet gemengd worden met of toegevoegd worden aan andere middelen. In het bijzonder mogen calcium bevattende oplossingen (bijv. Ringer's oplossing of Hartmann's oplossing) niet gebruikt worden om, flacons ceftriaxon te reconstitueren of om een gereconstitueerde flacon verder te verdunnen voor i.v. toediening, omdat zich een neerslag kan vormen. Ceftriaxon mag niet worden gemengd of gelijktijdig toegediend worden met calcium bevattende oplossingen (zie rubriek 4.2, 4.3, 4.4 en 4.8). Gebaseerd op meldingen in de literatuur is ceftriaxon incompatibel met amsacrine, vancomycine, fluconazol en aminoglycosides.

### **6.3 Houdbaarheid**

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie: 3 jaar

Na reconstitutie: Voor direct gebruik.

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

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie:

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking.

Gereconstitueerde oplossing:

De chemische en fysische stabiliteit is aangetoond voor 24 uur bij 2 – 8 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het gereconstitueerde product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de opslagperiode en opslagcondities vóór gebruik. Dit dient niet langer dan 24 uur te zijn bij 2 tot 8 °C.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

### Aard

0,5 g poeder voor oplossing voor injectie:

10 ml en 15 ml injectieflacons van kleurloos, helder, hydr. klasse III Ph.Eur. glas, afgesloten met gehalogeneerde butyl rubber stoppen, beschermd door aluminium kapje en plastic flip-offs.

1,0 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie g:

15 ml injectieflacons van kleurloos, helder, hydr. klasse III Ph.Eur. glas, afgesloten met gehalogeneerde butyl rubber stoppen, beschermd door aluminium kapje en plastic flip-offs.

2,0 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie g:

30 ml injectieflacons van kleurloos, helder, hydr.klasse III Ph.Eur. glas, afgesloten met gehalogeneerde butyl rubber stoppen, beschermd door aluminium kapje en plastic flip-offs.

50 ml infusieflacons van kleurloos, helder, hydr.klasse II Ph.Eur. glas afgesloten met gehalogeneerde butyl rubber stoppen, beschermd door aluminium kapje en plastic flip-offs.

### Inhoud:

Voor iedere doseringssterkte:

Individuele verpakking bevattende 1 injectieflacon

Ziekenhuisverpakking van 5x1/10x1 (gebundeld)/10/25/50/100 injectieflacons.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ceftriaxon mag niet worden gemengd in dezelfde spuit die een ander geneesmiddel bevat dan 1% lidocaïnehydrochloride oplossing (alleen voor intramusculair gebruik)

Gebruik geen calcium bevattende oplossingen zoals Hartmann's oplossing en Ringer's oplossing om Ceftriaxon Sandoz te reconstitueren. Dit kan leiden tot de vorming van partikels.

*Intramusculaire injectie:* Ceftriaxon Sandoz 0,5 dient te worden opgelost in 2 ml, Ceftriaxon Sandoz 1 dient te worden opgelost in 3,5 ml en Ceftriaxon Sandoz 2 in 7,0 ml van een 1% lidocaïnehydrochloride oplossing.

De oplossing dient te worden toegediend middels een diepe intramusculaire injectie.

Doseringen groter dan 1 g dienen te worden verdeeld en geïnjecteerd op meer dan 1 plaats. Lidocaïne oplossingen mogen niet intraveneus worden toegediend.

*Intraveneuze injectie:* Ceftriaxon Sandoz 0,5 dient te worden opgelost in 5 ml en Ceftriaxon Sandoz 1 in 10 ml water voor injectie. De injectie dient te worden toegediend gedurende tenminste 2 – 4 minuten, direct in een ader of via een lijn van een intraveneus infuus.

*Intraveneuze infusie:* 1 tot 2 g Ceftriaxon Sandoz dient te worden opgelost in 20 tot 40 ml van één van de volgende calciumvrije infuusvloeistoffen: natriumchloride 0,9%, natriumchloride 0,45% + glucose 2,5%, glucose 5% of 10%, dextran 6% in glucose 5%, hydroxyethyl zetmeel 6-10% infusies (zie rubriek 6.2). De infusie dient te worden toegediend gedurende ten minste 30 minuten.

Als het gereconstitueerd is voor intramusculaire of intraveneuze injectie, zal het witte tot geel-oranje kristalachtige poeder oplossen tot een lichtgele tot amberkleurige oplossing.

Gereconstitueerde oplossingen dienen visueel te worden geïnspecteerd. Alleen heldere oplossingen vrij van zichtbare deeltjes mogen worden gebruikt. Het gereconstitueerde product is voor éénmalig gebruik en ongebruikte oplossing dient te worden vernietigd.

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

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
Almere  
Nederland

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

Ceftriaxon Sandoz 0,5, poeder voor oplossing voor injectie 0,5 g  
RVG 26049  
Ceftriaxon Sandoz 1, poeder voor oplossing voor injectie/infusie 1,0 g  
RVG 26050  
Ceftriaxon Sandoz 2, poeder voor oplossing voor injectie/infusie 2,0 g  
RVG 26051

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

Datum van eerste goedkeuring: 12 februari 2003  
Datum van laatste vernieuwing: 19 februari 2008

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

Laatste gedeeltelijke herziening: 3 september 2010 betreft rubrieken 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 5.1, 5.2, 5.3 en 6.2