

CEFTRIAXON 0,25 - 0,5 - 1 PCH
poeder voor oplossing voor injectie
CEFTRIAXON 2 PCH
poeder voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 september 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ceftriaxon 0,25 PCH, poeder voor oplossing voor injectie 250 mg.

Ceftriaxon 0,5 PCH, poeder voor oplossing voor injectie 500 mg.

Ceftriaxon 1 PCH, poeder voor oplossing voor injectie 1000 mg.

Ceftriaxon 2 PCH, poeder voor oplossing voor infusie 2000 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ceftriaxon 250 mg

Elke flacon bevat 250 mg ceftriaxon als 298,3 mg ceftriaxonnatrium.

Ceftriaxon 500 mg

Elke flacon bevat 500 mg ceftriaxon als 596,5 mg ceftriaxonnatrium.

Ceftriaxon 1000 mg

Elke flacon bevat 1 g ceftriaxon als 1,19 g ceftriaxonnatrium.

Ceftriaxon 2000 mg

Elke flacon bevat 2 g ceftriaxon als 2,39 g ceftriaxonnatrium.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie (250 mg, 500 mg, 1000 mg).

Poeder voor oplossing voor infusie (2000 mg).

Nagenoeg wit of geelachtig poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ceftriaxon is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende ernstige infecties, indien veroorzaakt door voor ceftriaxon gevoelige micro-organismen en waarbij parenterale behandeling noodzakelijk is (zie rubriek 5.1):

CEFTRIAXON 0,25 - 0,5 - 1 PCH
poeder voor oplossing voor injectie
CEFTRIAXON 2 PCH
poeder voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 september 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 2

- Sepsis
- Bacteriële meningitis
- Infecties aan botten en gewrichten
- Infecties van de huid en weke delen
- Pneumonie
- Gonorrhoe

Ceftriaxon kan alleen of in combinatie met andere antibiotica worden gebruikt als profylaxe voor postoperatieve 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

Wijze van toediening

Ceftriaxon 250 mg, 500 mg en 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie

Ceftriaxon poeder voor oplossing voor injectie kan worden toegediend via intraveneuze bolus injectie of via intramusculaire injectie na reconstitutie van de oplossing volgens de onderstaande richtlijnen (zie rubriek 6.6. "Instructies voor gebruik en verwerking").

De intramusculaire injectie wordt niet toegepast bij kinderen <2 jaar.

Ceftriaxon 2000 mg poeder voor infusie

Ceftriaxon 2000 mg dient te worden toegediend via intraveneuze infusie na reconstitutie van de oplossing volgens onderstaande richtlijnen (zie rubriek 6.6. "Instructies voor gebruik en verwerking").

De dosering en de wijze van toedienen moeten worden bepaald op basis van de ernst en de plaats van de infectie, de gevoeligheid van het micro-organisme dat de infectie veroorzaakt en de leeftijd en toestand van de patiënt.

Standaarddosering

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

De standaarddosering bedraagt 1-2 g ceftriaxon eenmaal daags (iedere 24 uur). Bij ernstige infecties of bij infecties veroorzaakt door minder gevoelige bacteriën, kan de dosis worden verhoogd tot 4 g eenmaal daags. De maximale dagelijkse dosering bij intramusculaire toediening mag niet meer zijn dan 4g.

CEFTRIAXON 0,25 - 0,5 - 1 PCH
poeder voor oplossing voor injectie
CEFTRIAXON 2 PCH
poeder voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 28 september 2011
Bladzijde : 3

Neonaten, peuters en kinderen tot 12 jaar met een lichaamsgewicht van <50 kg:

De volgende doseringsschema's worden aanbevolen voor eendaagse toediening:

- Neonaten (leeftijd 0 – 14 dagen oud): de aanbevolen dagelijkse dosis is 20-50 mg/kg. De dagelijkse dosering van 50 mg/kg moet niet overschreden worden. De dosis is gelijk voor te vroeg geboren en pasgeborenen
- Kinderen van 15 dagen tot 12 jaar oud met een lichaamsgewicht van < 50 kg: de aanbevolen dagelijkse dosis is 20-80 mg/kg. De dagelijkse dosis van 80 mg per kg lichaamsgewicht moet niet overschreden worden, behalve bij meningitis. Bij kinderen met een lichaamsgewicht van 50 kg of meer wordt de standaarddosering voor volwassenen aanbevolen. Intraveneuze doses hoger dan 50 mg/kg dienen te worden toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten.

Ouderen:

De dosering voor oudere patiënten jonger dan 75 jaar hoeft niet aangepast te worden. Bij patiënten ouder dan 75 jaar wordt de helft van de dosering voor volwassenen aanbevolen.

| Leeftijdsgroep | Normale dosering | Frequentie |
|---|------------------------------------|---------------|
| Neonaten 0 – 14 dagen | 20 - 50 mg/kg maximum: 50 mg/kg | eenmaal daags |
| Peuters, kleuters en kinderen 15 dagen - 12 jaar < 50 kg | 20 - 80 mg/kg maximum: 80 mg/kg | eenmaal daags |
| Jongvolwassenen 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 < 75 jaar | 1 - 2 g maximum: 4 g | eenmaal daags |
| Ouderen ≥ 75 jaar | 0,5 – 1 g maximum: 2 g | eenmaal daags |

Dosering in speciale situaties

Meningitis

De behandeling mag niet meer dan 4g per dag zijn.

Bij kinderen met bacteriële meningitis dient de behandeling te worden gestart met toediening van eenmaal daags 100 mg/kg (niet meer dan 4 g).

Bij pasgeborenen tot 2 weken oud dient de dagelijkse dosis niet hoger te zijn dan 50 mg/kg.

De behandelingsduur is afhankelijk van het ziekteverloop en het micro-organisme dat de ziekte veroorzaakt. Gewoonlijk is een tot twee weken voldoende.

Gonorrhoe

Voor ongecompliceerde gonorrhoe bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar en kinderen met een lichaamsgewicht van ≥50 kg dient een eenmalige dosis van 250 mg ceftriaxon intramusculair te worden

CEFTRIAXON 0,25 - 0,5 - 1 PCH
poeder voor oplossing voor injectie
CEFTRIAXON 2 PCH
poeder voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 september 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 4

toegediend. In geval van minder gevoelige organismen kan een hogere dosis nodig zijn. Infecties als gevolg van *Treponema pallidum* dienen te worden uitgesloten voor de behandeling wordt begonnen.

Bij pasgeborenen jonger dan 2 weken voor profylaxe en behandeling ophthalmia neonatorum die veroorzaakt wordt door *Neisseria gonorrhoe* en voor profylaxe van gonococcale infecties bij kinderen van moeders met onbehandelde gonorrhoe, dient een enkele dosis van 25-50 mg/kg intraveneus toegediend te worden. De dagelijkse dosering van 125 mg mag niet overschreden worden.

Perioperatieve 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. Dosisreductie bij kinderen en andere speciale patiëntengroepen staat vermeld onder standaard dosering.

Nierinsufficiëntie

Dosisreductie bij verminderde nierfunctie is niet noodzakelijk als de leverfunctie normaal is. Alleen in geval van ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 10 ml/min.) mag de dagelijkse dosis niet hoger zijn dan 2 g.

Leverinsufficiëntie

Dosisreductie bij verminderde leverfunctie is niet noodzakelijk als de nierfunctie normaal is.

Nier- en leverinsufficiëntie

In geval van zowel een ernstig verminderde nier- als leverfunctie en bij kinderen met ernstig verminderde nierfunctie, moet de serumconcentratie van ceftriaxon met regelmatige tussenpozen worden bepaald en dient de dosering overeenkomstig aan de plasmawaarden te worden aangepast.

Patiënten met hemodialyse of peritoneale dialyse behoeven geen aanvullende dosis ceftriaxon na dialyse. Wel echter dienen de serumconcentraties te worden gevolgd om na te gaan of dosisaanpassingen nodig zijn, omdat de eliminatiesnelheid bij deze patiënten afgenomen kan zijn.

Toedieningswijze

Zie ook rubriek 6.6. "Instructies voor gebruik en verwerking".

De i.v. infusie van ceftriaxon dient te worden toegediend in tenminste 30 minuten.

Als lidocaïne wordt gebruikt als oplosmiddel dient de ceftriaxonoplossing alleen als intramusculaire injectie te worden gebruikt. Productliteratuur van lidocaïne moet ook geraadpleegd worden.

Calciumhoudende oplossingen (zoals de Ringer-oplossing en de Hartmann-oplossing) mogen niet gebruikt worden voor de reconstitutie van ceftriaxonampullen of voor verdere verdunning van een gereconstitueerde ampul voor intraveneuze toediening, omdat zich hierbij een precipitaat kan vormen.

CEFTRIAXON 0,25 - 0,5 - 1 PCH
poeder voor oplossing voor injectie
CEFTRIAXON 2 PCH
poeder voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 september 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 5

Precipitatie van calciumceftriaxon kan ook optreden als ceftriaxon gemengd wordt met calciumhoudende oplossingen in dezelfde intraveneuze toedieningslijn. Daarom mogen ceftriaxon en calciumhoudende oplossingen niet gemengd worden of gelijktijdig toegediend worden (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 6.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof (ceftriaxon), voor andere cefalosporinen of voor een van de hulpstoffen.

Eerdere onmiddellijke en/of ernstige overgevoeligheidsreactie op een penicilline of enig ander type bèta-lactam antibiotica (anafylactische reactie, urticaria of Quincke's oedeem) (zie rubriek 4.4).

Neonaten met hyperbilirubinemie en premature pasgeborenen moeten niet behandeld worden met Ceftriaxon. *In vitro* onderzoek heeft aangetoond dat ceftriaxon bilirubine kan verdringen van zijn binding met serum albumine, waardoor het risico bestaat op het ontwikkelen van bilirubine encefalopathie bij deze patiënten.

Ceftriaxon is gecontra-indiceerd bij:

- premature pasgeborenen tot een gecorrigeerde leeftijd van 41 weken (zwangerschapsduur + levensweken),
- voldragen pasgeborenen (tot een leeftijd van 28 dagen):
 - met icterus, hypoalbuminemie of acidose, omdat deze aandoeningen vaak samengaan met een verstoring van de bilirubinebinding
 - bij wie intraveneuze behandeling met calcium of calciumhoudende stoffen geïndiceerd is, of bij wie dit naar verwachting op korte termijn geïndiceerd zal zijn, wegens het risico van precipitatie van calciumceftriaxon (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 6.2).

Ceftriaxon met lidocaïne voor intramusculaire injectie is gecontra-indiceerd bij zwangerschap en borstvoeding (zie 4.6 "Zwangerschap en borstvoeding"). Intramusculaire injectie is niet geïndiceerd bij peuters en zuigelingen (< 2 jaar) en neuroborreliose.

Contra-indicaties voor lidocaïne dienen uitgesloten te worden vóór de intramusculaire injectie van ceftriaxon wanneer lidocaïne als oplosmiddel gebruikt wordt.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor aanvang van de behandeling met Ceftriaxon dient men nauwkeurig navraag te doen om te bepalen of de patiënt in het verleden overgevoeligheidsreacties heeft gehad met betrekking tot ceftriaxon, andere cefalosporines of voor een andere penicilline of andere bèta-lactam antibiotica. Ceftriaxon is gecontra-indiceerd bij patiënten die eerder een overgevoeligheidsreactie hebben gehad door een cefalosporine. Het is ook gecontra-indiceerd bij patiënten die eerder een onmiddellijke en/of ernstige overgevoeligheidsreactie hebben gehad op een penicilline of enig ander type bèta-lactam

CEFTRIAXON 0,25 - 0,5 - 1 PCH
poeder voor oplossing voor injectie
CEFTRIAXON 2 PCH
poeder voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 28 september 2011
Bladzijde : 6

antibiotica. Ceftriaxon dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een overgevoeligheid voor penicilline of andere bèta-lactam antibiotica of patiënten met ernstige allergieën of astma.

Overgevoeligheidsreacties kunnen in alle mate van ernst voorkomen tot aan anafylactische shock (zie rubriek 4.8).

Clostridium difficile-geassocieerde diarree (CDAD) is gemeld bij het gebruik van bijna alle antibacteriële geneesmiddelen, waaronder ceftriaxon. De ernst kan variëren van milde diarree tot fatale colitis. Een behandeling met antibacteriële geneesmiddelen wijzigt de normale flora van de dikke darm met overmatige groei van *C. difficile* tot gevolg.

C. difficile produceert toxinen A en B, die een rol spelen bij het ontwikkelen van CDAD. Hypertoxineproducerende stammen van *C. difficile* veroorzaken verhoogde morbiditeit en mortaliteit, omdat deze infecties ongevoelig kunnen zijn voor antimicrobiële therapie en kunnen leiden tot een colectomie. Er moet rekening gehouden worden met CDAD bij alle patiënten met diarree na antibiotica-gebruik. Een zorgvuldige medische geschiedenis van de patiënt is nodig, omdat het optreden van CDAD gemeld is meer dan twee maanden na toediening van antibacteriële geneesmiddelen.

Wanneer CDAD vermoed of bevestigd wordt, kan het nodig zijn om een lopende antibioticumkuur die niet tegen *C. difficile* werkt stop te zetten. Geschikte monitoring van de vocht- en electrolytenbalans, eiwitsupplementatie, een antibiotica-behandeling tegen *C. difficile* en chirurgisch onderzoek dienen op klinische indicatie geïmplementeerd te worden.

Zoals bij andere antibiotica, kunnen superinfecties met ongevoelige micro-organismen voorkomen.

Pseudomembraneuze colitis kan optreden tijdens gebruik van antibiotica. Het is daarom belangrijk om deze diagnose te overwegen bij patiënten die ernstige diarree ontwikkelen tijdens de behandeling met ceftriaxon. In dat geval dienen adequate tegenmaatregelen te worden genomen (zie 4.8 "Bijwerkingen").

Bij patiënten met een gecontroleerd zout dieet dient met het volgende rekening te worden gehouden: Natrium gehalte in ceftriaxon: 1 flacon ceftriaxon 250 mg / 500 mg / 1000 mg / 2000 mg bevat 20,75 / 41,5 / 83 / 166 mg natrium. Elke gram ceftriaxon bevat 3,6 mmol natrium.

Tijdens langdurige behandeling zijn regelmatige controle van de nier- en leverfunctie, bepaling van het volledige bloedbeeld op regelmatige intervallen en hematologische studies zijn noodzakelijk. Indien zowel de nierfunctie als de leverfunctie gestoord zijn, moet de plasmaconcentratie van ceftriaxon met regelmatige tussenpozen worden bepaald. Bij ernstige nierfunctiestooring in combinatie met een gestoorde leverfunctie is dosisvermindering vereist zoals beschreven in rubriek 4.2 "Dosering en wijze van toediening".

Bij gelijktijdige behandeling met een aminoglycoside, dienen beide geneesmiddelen afzonderlijk

CEFTRIAXON 0,25 - 0,5 - 1 PCH
poeder voor oplossing voor injectie
CEFTRIAXON 2 PCH
poeder voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 28 september 2011
Bladzijde : 7

toegediend te worden om fysisch-chemische onverenigbaarheid tussen ceftriaxon en het aminoglycoside te vermijden.

Er dient rekening te worden gehouden met het incidenteel optreden van vitamine-K deficiëntie.

Er is melding gemaakt van enkele gevallen van pancreatitis, mogelijk veroorzaakt door biliare obstructie etiologie bij patiënten die behandeld werden met ceftriaxon. Dit trad meestal op bij patiënten met risicofactoren voor biliare stasis en biliare sludgevorming, zoals een voorafgaande chirurgische ingreep, een ernstige aandoening of parenterale voeding. Het kan niet worden uitgesloten dat dit fenomeen geactiveerd of beïnvloed wordt door het precipitaat dat in de galblaas kan ontstaan tijdens behandeling met ceftriaxon.

Ceftriaxon dient niet te worden gebruikt bij pasgeborenen (voornamelijk prematuren) die risico lopen op de ontwikkeling van bilirubine encefalopathie.

De veiligheid en werkzaamheid van ceftriaxon bij pasgeborenen, baby's en kinderen zijn vastgesteld voor de doseringen beschreven in rubriek 4.2. Onderzoek heeft aangetoond dat ceftriaxon, net als een aantal andere cefalosporinen, bilirubine kan verdringen van zijn binding met serum albumine.

Cefalosporines als klasse hebben de neiging te worden geabsorbeerd aan het oppervlak van rode celmembranen en te reageren met antilichamen die tegen het geneesmiddel zijn gericht, waarop een positieve Coombs test kan ontstaan en soms een lichte hemolytische anemie. In dit opzicht kan er enige kruisreactiviteit met penicillinen bestaan.

Interacties met calciumbevattende producten

Schaduwen die verward zijn voor galstenen, zijn waargenomen bij echografisch onderzoek van de galblaas, gewoonlijk na doses die hoger waren dan de standaard aanbevolen dosis. Deze schaduwen zijn echter precipitaties van calciumceftriaxon, die verdwijnen na het voltooiën of staken van de behandeling met ceftriaxon. Symptomen zijn zelden voorgekomen bij de patiënten waarbij bovengenoemde schaduwen zijn waargenomen. In symptomatische gevallen wordt een conservatieve niet-chirurgische behandeling aanbevolen.

Het staken van de behandeling met ceftriaxon in deze symptomatische gevallen is ter beoordeling van de behandelend specialist (zie rubriek 4.8).

Er zijn gevallen gerapporteerd van dodelijk verlopende reacties met precipitatie van calciumceftriaxon in de longen en nieren bij premature en voldragen pasgeborenen jonger dan 1 maand. Aan ten minste een van hen waren, op verschillende tijdstippen en via verschillende infuuslijnen, ceftriaxon en calcium toegediend. De beschikbare wetenschappelijke gegevens bevatten geen rapportage over bewezen intravasculaire precipitaties bij patiënten, behoudens pasgeborenen, die behandeld zijn met ceftriaxon en calciumhoudende oplossingen of andere calciumhoudende middelen.

Bij in vitro-onderzoek is aangetoond dat pasgeborenen een hogere kans hebben op precipitatie van calciumceftriaxon dan andere leeftijdsgroepen.

CEFTRIAXON 0,25 - 0,5 - 1 PCH
poeder voor oplossing voor injectie
CEFTRIAXON 2 PCH
poeder voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 september 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 8

Ceftriaxon mag in geen van de leeftijdsgroepen gemengd worden of gelijktijdig toegediend worden met intraveneuze, calciumhoudende oplossingen, zelfs niet via verschillende infuuslijnen of op verschillende toedieningsplaatsen. Bij patiënten ouder dan 28 dagen mogen ceftriaxon en calciumhoudende oplossingen echter wel na elkaar worden toegediend, als de infuuslijnen zijn aangebracht op verschillende plaatsen of als de infuuslijnen worden vervangen of zorgvuldig met fysiologische zoutoplossing worden gespoeld om precipitatie te voorkomen. Bij patiënten die doorlopend infusen nodig hebben met calciumhoudende, totale parenterale voeding (TPN-oplossing) kan men overwegen om gebruik te maken van andere antibacteriële geneesmiddelen die niet het risico van precipitaties met zich meebrengen. Als bij patiënten met doorlopende parenterale voeding het gebruik van ceftriaxon noodzakelijk wordt geacht, kunnen TPN-oplossingen en ceftriaxon gelijktijdig worden toegediend, maar alleen via verschillende infuuslijnen op verschillende toedieningsplaatsen.

Een andere mogelijkheid is het stoppen van de toediening van de TPN-oplossing tijdens het ceftriaxoninfuus, waarbij de infuuslijnen tussen de verschillende oplossingen zorgvuldig gespoeld moeten worden (zie rubrieken 4.3, 4.8, 5.2 en 6.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tot op heden is geen nierinsufficiëntie waargenomen na gelijktijdige toediening van hoge doses ceftriaxon en krachtige diuretica (bijv. furosemide). Er is geen bewijs dat ceftriaxon de niertoxiciteit van aminoglycosiden verhoogt. Er is geen vergelijkbaar effect met dat van disulfiram aangetoond bij gebruik van alcohol na toediening van ceftriaxon. Ceftriaxon bevat geen N-methylthiotetrazol groep, die geassocieerd wordt met mogelijke ethanol-intolerantie en bloedingsproblemen van bepaalde andere cefalosporinen. De eliminatie van ceftriaxon wordt niet beïnvloed door probenecid.

Gebaseerd op de literatuur is ceftriaxon niet verenigbaar met amsacrine, vancomycine, fluconazol en aminoglycosiden.

Andere antibiotica

Bacteriostatische antibiotica, zoals chlooramfenicol en tetracycline, kunnen de werking van ceftriaxon antagoneeren, vooral tijdens acute infecties waarbij een snelle proliferatie van de micro-organismen optreedt. Gelijktijdig gebruik van ceftriaxon en bacteriostatische antibiotica wordt daarom afgeraden. In een *in vitro* studie is een antagonistisch effect waargenomen bij de combinatie van chlooramfenicol en ceftriaxon.

Orale anticonceptiva

Ceftriaxon kan de effectiviteit van hormonale anticonceptiva negatief beïnvloeden. Het wordt aangeraden om aanvullende niet-hormonale anticonceptieve maatregelen te nemen gedurende de behandeling met ceftriaxon en de maand er op volgend.

Invloed op diagnostische laboratoriumonderzoeken

In zeldzame gevallen kan een vals-positieve Coombstestresultaat verkregen worden bij patiënten die

CEFTRIAXON 0,25 - 0,5 - 1 PCH
poeder voor oplossing voor injectie
CEFTRIAXON 2 PCH
poeder voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 28 september 2011

Bladzijde : 9

behandeld worden met ceftriaxon.

Met ceftriaxon, net als met andere antibiotica, kunnen vals-positieve resultaten ontstaan voor galactosemie.

Ook kunnen vals-positieve resultaten verkregen worden met niet-enzymatische glucose bepalingen in de urine. Daarom moet gebruik gemaakt worden van enzymatische methodes om glucose te bepalen in de urine tijdens behandeling met ceftriaxon.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van ceftriaxon door zwangere vrouwen. Ceftriaxon passeert de placenta. Dieronderzoek duidt niet op reproductietoxiciteit. Omdat de veiligheid bij humane zwangerschap niet bevestigd is, mag ceftriaxon alleen gebruikt worden als het duidelijk geïndiceerd is.

Borstvoeding

Ceftriaxon wordt in lage concentraties uitgescheiden in moedermelk. Voorzichtigheid is geboden wanneer het middel wordt voorgeschreven aan vrouwen die borstvoeding geven. Bij kinderen die borstvoeding krijgen, kunnen diarree en schimmelinfecties van de slijmvliezen optreden, waardoor het geven van borstvoeding mogelijk gestaakt moet worden. Er moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van sensibilisatie.

Vruchtbaarheid

In een niet-klinische studie is een daling in zaadkwaliteit opgemerkt. De klinische relevantie hiervan is onbekend.

Aanvullende informatie voor Poeder voor oplossing voor injectie – intramusculaire toediening:

Ceftriaxon en lidocaïne mogen niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Gecontroleerd klinisch onderzoek en gegevens van gebruik door zwangere vrouwen zijn niet beschikbaar. Gegevens uit dierproeven laten tot nu toe geen schadelijke effecten op de reproductie zien. In dierproeven met lidocaïne is enig bewijs gevonden voor gedragsveranderingen, maar embryotoxische of teratogene effecten werden niet waargenomen (zie 5.3 “Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek”).

Lidocaïne wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Ceftriaxon met lidocaïne moet niet worden gebruikt tijdens de lactatie.

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

Ceftriaxon kan soms duizeligheid veroorzaken. De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kan hierdoor wijzigen.

4.8 Bijwerkingen

CEFTRIAXON 0,25 - 0,5 - 1 PCH
poeder voor oplossing voor injectie
CEFTRIAXON 2 PCH
poeder voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 september 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 10

De bijwerkingen zijn gewoonlijk mild en van korte duur.

De frequenties van de hieronder genoemde bijwerkingen zijn als volgt ingedeeld:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

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

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

Zeer zelden ($< 1/10.000$), *inclusief incidentele meldingen*

Infecties en infestaties

Zelden

Mycose van de tractus genitalis.

Superinfectie kan voorkomen met micro-organismen die ongevoelig zijn voor ceftriaxon (candida, schimmels of andere resistente micro-organismen).

Bloed- en Lymfestelselaandoeningen

Vaak

Hematologische veranderingen (ongeveer 2%): eosinofilie, leukopenie, granulocytopenie, hemolytische anemie, trombocytopenie

Zeer zelden

Stollingsstoornissen

Niet bekend

Agranulocytose ($< 500/\text{mm}^3$) is gemeld meestal na 10 dagen behandeling en na een totale dosis van 20 g of meer.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden

Anafylaxie of anafylactische reacties zoals bronchospasmen.

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden

Hoofdpijn, duizeligheid, vertigo.

Maagdarmaandoeningen

Vaak

Gastro-intestinale bijwerkingen (ongeveer 2% van de klachten): losse ontlasting of diarree, misselijkheid, braken, stomatitis en glossitis).

Zelden

Pseudomembraneuze colitis

Zeer zelden

Geïsoleerde gevallen van pancreatitis.

CEFTRIAXON 0,25 - 0,5 - 1 PCH
poeder voor oplossing voor injectie
CEFTRIAXON 2 PCH
poeder voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 28 september 2011
Bladzijde : 11

Pseudomembraneuze colitis is een zeldzame bijwerking die veroorzaakt wordt door infectie met *Clostridium difficile* tijdens behandeling met ceftriaxon.

Daarom dient er rekening gehouden te worden met deze aandoening bij patiënten met diarree na het gebruik van antibacteriële geneesmiddelen.

Milde gevallen van colitis kunnen mogelijk al verbeteren indien toediening van het geneesmiddel wordt gestaakt. Gemiddelde tot ernstige gevallen dienen, afhankelijk van de situatie, te worden behandeld met toediening van vocht, elektrolyten en eiwit suppletie. Indien de colitis niet verbetert na stoppen van de toediening van ceftriaxon of wanneer de colitis ernstig is, moet worden overwogen om oraal vancomycine toe te dienen of andere passende therapie te geven. Andere mogelijke oorzaken van de colitis dienen te worden overwogen. In het geval van pseudomembraneuze colitis is toediening van middelen die de peristaltiek remmen gecontra-indiceerd.

Lever- en galaandoeningen

Zelden

Toename van leverenzymen, symptomatische neerslag van ceftriaxoncalciumzout in de galblaas

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak

Huidreacties (ongeveer 1%): Exantheem, allergische dermatitis, pruritus, urticaria en oedeem

Niet bekend

Ernstige cutaneuze bijwerkingen (Stevens-Johnson syndroom of Lyell-syndroom/ toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme).

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden

Glucosurie, hematurie, oligurie, verhoging in serumcreatinine

Gevallen van precipitatie in de nieren, meestal bij kinderen ouder dan 3 jaar, die of met te hoge doseringen werden behandeld (bijvoorbeeld 80 mg/kg lichaamsgewicht per dag en hoger), of die werden behandeld met doseringen van meer dan 10 ceftriaxon terwijl er ook andere risicofactoren waren (bijvoorbeeld verminderde rehydratie). Deze symptomen zijn reversibel na het staken van de therapie.

Excessieve serumconcentraties ceftriaxon kunnen niet verlaagd worden met hemodialyse of peritoneaal dialyse.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden

Flebetische reacties na i.v. toediening (dit kan geminimaliseerd worden door langzame injectie (2-4 minuten)), koorts, rillen

Intramusculaire injectie van ceftriaxon zonder lokaal anesthetisch middel is pijnlijk, daarom moet deze worden toegediend na reconstitutie van ceftriaxon met 1% lidocaïne hydrochloride-oplossing. (Let op risico's

CEFTRIAXON 0,25 - 0,5 - 1 PCH
poeder voor oplossing voor injectie
CEFTRIAXON 2 PCH
poeder voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 28 september 2011
Bladzijde : 12

en voorzorgsmaatregelen voor de toediening van lidocaïne hydrochloride).

Overige bijwerkingen

Precipiteren

Ceftriaxon mag niet gemengd worden of gelijktijdig toegediend worden met calciumhoudende oplossingen of andere calciumhoudende middelen, zelfs niet via verschillende infuuslijnen.

Er zijn zeldzame gevallen van ernstige, en soms fatale bijwerkingen gerapporteerd bij premature en voldragen pasgeborenen (jonger dan 28 dagen) die behandeld werden met intraveneus ceftriaxon en calcium. Bij obductie werden precipitaties van ceftriaxoncalciumzout in de longen en nieren gevonden.

Het hoge risico op precipitatie bij pasgeborenen is het gevolg van hun geringe bloedvolume en de langere halfwaardetijd van ceftriaxon in vergelijking met volwassenen (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Precipitaties in de nier zijn zeer zelden gemeld, voornamelijk bij kinderen ouder dan 3 jaar die werden behandeld met hoge dagelijkse doses (bijv. ≥ 80 mg/kg/dag) of met totale doses van meer dan 10 gram en bij wie tevens andere risicofactoren aanwezig waren (bijv. vochtbeperking, bedlegerigheid, enz.). Het risico op precipitatie is verhoogd bij geïmmobiliseerde of uitgedroogde patiënten. Dit verschijnsel kan symptomatisch of asymptomatisch zijn, kan leiden tot nierinsufficiëntie en anurie, en is reversibel na het staken van de ceftriaxon behandeling.

Precipitatie van ceftriaxoncalciumzout in de galblaas is waargenomen, voornamelijk bij patiënten die behandeld werden met doses die hoger waren dan de standaard aanbevolen dosis. In prospectieve studies met intraveneuze toediening bij kinderen is een variabele incidentie van precipitatie aangetoond, in sommige studies bij meer dan 30 %. De incidentie lijkt lager te zijn bij een langere infusietijd (20-30 minuten). Dit verschijnsel is meestal asymptomatisch, maar in zeldzame gevallen gaan de precipitaties samen met klinische symptomen zoals pijn, misselijkheid en braken. In zulke gevallen wordt symptomatische behandeling aanbevolen. Precipitatie is doorgaans reversibel na het staken van de ceftriaxon behandeling.

Invloed op diagnostische onderzoeken

Bij patiënten die ceftriaxon gebruiken komt zelden voor dat de Coombs-test een valspositief resultaat heeft.

Ceftriaxon kan zoals andere antibiotica een valspositief resultaat geven bij een galactosemie test.

Ook de niet-enzymatische methode om glucose te bepalen in de urine kan valspositieve resultaten geven. Daarom moet urineglucose bepaling tijdens de behandeling met ceftriaxon op een enzymatische methode worden gedaan.

CEFTRIAXON 0,25 - 0,5 - 1 PCH
poeder voor oplossing voor injectie
CEFTRIAXON 2 PCH
poeder voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 28 september 2011
Bladzijde : 13

Vaak kan de behandeling van Lyme-borreliosis koorts, rillingen en hoofdpijn veroorzaken. Dit is een gevolg van de bactericide werking van ceftriaxon op *Borrelia burgdorferi*. Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat dit een zeer vaak voorkomend en zelf-limiterend effect is van de antibacteriële therapie van Lyme-borreliosis.

Langdurige behandeling van Lyme-borreliosis met ceftriaxon gaat vergezeld met symptomen van huidreacties, zoals jeuk, koorts, leukopenie, stijging van de leverenzymen, moeilijkheden met de ademhaling en de gewrichten. Deze afwijkingen zijn gelijk aan de symptomen van Lyme-borreliosis.

4.9 Overdosering

Bij overdosering kan misselijkheid, braken en diarree optreden. De ceftriaxonconcentratie kan niet worden verlaagd door hemodialyse of peritoneaaldialyse. Er is geen specifiek antidotum. De behandeling is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: derde generatie cefalosporines
 ATC-code: J01D D04

Werkingsmechanisme

Ceftriaxon heeft een bactericide werking en is een gevolg van remming van de synthese van de bacteriecelwand. Ceftriaxon is in het bijzonder stabiel tegen de meeste beta-lactamases die geproduceerd worden door gramnegatieve en grampositieve bacteriën. Onder testcondities zijn synergistische effecten gezien bij bepaalde gramnegatieve bacteriën tussen ceftriaxon en aminoglycosiden.

Relatie tussen farmacokinetica en farmacodynamica

De mate van bacteriële activiteit is afhankelijk van de tijdsperiode wanneer de serumwaarden de minimale inhibitie concentratie (MIC) van het pathogeen overschrijden.

Gevoeligheid

Een gemiddelde dilutieserie wordt gebruikt om ceftriaxon te testen. De volgende minimale inhibitieconcentraties zijn gedefinieerd voor gevoelige en resistente kiemen.

EUCAST breekpunten

| Pathoogeen | Gevoeligheid | Resistent |
|----------------------------|--------------|-----------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | ≤ 1 mg/l | > 2mg/l |
| <i>Staphylococcus spp.</i> | --* | --* |

CEFTRIAXON 0,25 - 0,5 - 1 PCH
poeder voor oplossing voor injectie
CEFTRIAXON 2 PCH
poeder voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 september 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 14

| | | |
|--|-------------|-------------|
| <i>Streptococcus</i> (serolog. Gr. A, B, C, G) | ≤ 0,5 mg/l | > 0,5 mg/l |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ≤ 0,5 mg/l | > 2mg/l |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | ≤ 0,12 mg/l | > 0,12 mg/l |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | ≤ 0,12 mg/l | > 0,12 mg/l |
| Niet specifieke breekpunten** | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |

* gevoeligheid van staphylococci voor ceftriaxon is gerelateerd aan de methicilline gevoeligheid.

** algemeen gebaseerd op serumfarmacocinetica.

Microbiologie

Ceftriaxon is gewoonlijk actief tegen de volgende *in vitro* micro-organismen en in klinische onderzoeken. De lijst is niet uitputtend en focust vooral op deze organismen met een speciale klinische interesse. Het voorkomen van verworven weerstand bij geselecteerde soorten kan geografisch en met tijd verschillen en lokale informatie over resistentie is gewenst, vooral bij het behandelen van ernstige infecties. Als het nodig is dient advies van een expert te worden gezocht wanneer de lokale prevalentie van de weerstand zo is dat het gebruik van het middel tegen sommige infecties twijfelachtig is.

Vaak voorkomende gevoelige soorten (i.e. resistentie < 10% in alle EU Lidstaten)

Gram-Positieve aëroben:

MSa coagulase negatieve *Staphylococcus* spp. (inclusief *S. epidermis*)*

MSa *Staphylococcus aureus**

Groep B (*Streptococcus agalactiae*)

Streptococcus bovis

*Streptococcus pneumoniae**

Groep A *Streptococcus* (*Streptococcus pyogenes*)*

*Streptococcus viridans**

Gram-Negatieve aëroben:

Citrobacter spp. (inclusief *C. freundii*)

*Escherichia coli**

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus para-influenzae**

Klebsiella spp. (inclusief *K. pneumoniae* en *K. oxytoca*)*

*Moraxella catarrhalis**

*Morganella morganii**

Neisseria gonorrhoea (inclusief penicillin-resistent isolaten)*

*Neisseria meningitides**

*Proteus mirabilis**

Salmonella spp. (inclusief *S. typhimurium*)

Serratia spp. (inclusief *Serratia marsescens*)*

Shigella spp.

*Proteus mirabilis**1,2

CEFTRIAXON 0,25 - 0,5 - 1 PCH
poeder voor oplossing voor injectie
CEFTRIAXON 2 PCH
poeder voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 september 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 15

Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn (i.e. resistentie \geq 10% in tenminste één EU Lidstaat)

Gram-Negatieve aëroben:

Pseudomonas aeruginosa

Enterobacter spp. (inclusief *E. aerogenes* en *E. cloacae*)*

Acinetobacter spp. (inclusief *A. baumannii* en *A. calcoaceticus*)*

Proteus vulgaris⁺

Anaëroben:

Bacteroides spp.*

Peptostreptococcus spp.*

Van nature resistente organismen

Gram-Positieve aëroben:

MRb coagulase negatieve *Staphylococcus* spp. (inclusief *S. epidermidis*)

MRb *Staphylococcus aureus*

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Gram-Negatieve aëroben:

Stenotrophomonas maltophilia

Ureaplasma urealyticum

Anaëroben:

Clostridium spp.*

Anderen:

Chlamydia spp.

Mycoplasma spp.

a Methicilline-gevoelige Coagulase-Negatieve *Staphylococcus*

b Methicilline-resistente Coagulase-Negatieve *Staphylococcus*

* Soorten waarvoor de werkzaamheid van ceftriaxon zowel *in vitro* als *in vivo* is aangetoond.

+ Hoge ratio van resistentie is voorgekomen bij deze soorten.

1 Sommige soorten die ESBLs (verlengde spectrum beta-lactamases) produceren kunnen klinisch resistent zijn voor behandeling met cefalosporines, ondanks *in vitro* aangetoonde gevoeligheid. Deze soorten moeten worden beschouwd als resistent.

2 Sommige soorten produceren induceerbare chromosomaal-geëncodeerde cefalosporinasen. De inductie of stabiele depressie van deze chromosomale beta-lactamases tijdens of voor de blootstelling aan cefalosporines resulteert in een resistentie van alle beschikbare cefalosporinen. Het gebruik van ceftriaxon bij infecties veroorzaakt door deze pathogenen moet worden vermeden, vooral als er

CEFTRIAXON 0,25 - 0,5 - 1 PCH
poeder voor oplossing voor injectie
CEFTRIAXON 2 PCH
poeder voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 28 september 2011
Bladzijde : 16

alternatieven beschikbaar zijn.

Resistentie

Ceftriaxon is mogelijk werkzaam tegen organismen die bepaalde soorten bèta-lactamase produceren, bijvoorbeeld TEM-1. Het middel wordt echter geïnactiveerd door bèta-lactamasen die cefalosporinen efficiënt kunnen hydrolyseren, zoals veel van de breedspectrum bèta-lactamasen en chromosomale cefalosporinasen, zoals AmpC-enzymen. Het is niet te verwachten dat ceftriaxon actief is tegen de meeste bacteriën met penicillinebindende eiwitten met een verminderde affiniteit voor geneesmiddelen uit de bèta-lactamgroep. Resistentie kan tevens worden gemedieerd door bacteriële impermeabiliteit of door bacteriële efflux-pompen. Meer dan één van deze vier resistentiemechanismen kunnen in hetzelfde organisme voorkomen.

Infecties als gevolg van gevoelige soorten van *Pseudomonas aeruginosa* moeten alleen behandeld worden in combinatie met een aminoglycoside om zo secundaire resistentie te voorkomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ceftriaxon is een cefalosporine voor parenterale toediening. Ceftriaxon wordt na orale toediening niet geabsorbeerd.

Bij de meeste infectieveroorzakende pathogenen bleken de concentraties na een dosis van 1-2 g langer dan 24 uur boven de MRC-waarden te blijven. Dit gold voor meer dan 60 verschillende soorten weefsel (waaronder longen, hart, galwegen, lever, tonsillen, middenoor, neusslijmvlies, bot) en voor veel weefselvloeistoffen (waaronder liquor cerebrospinalis, pleuravocht, prostaatvloeistof en synoviale vloeistof).

Absorptie

Ceftriaxon wordt na intramusculaire toediening volledig geabsorbeerd, waarbij de maximale plasmaconcentraties (ongeveer 80 mg/l) tussen 2 en 3 uur na toediening worden bereikt.

Verdeling

Ceftriaxon wordt goed gedistribueerd in de diverse compartimenten. Het gemiddelde distributievolume bij gezonde volwassenen is 0,13 l/kg.

Ceftriaxon gaat over in de placenta en wordt in lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk.

Ceftriaxon bindt reversibel aan albumine. De binding is 95% bij plasmaconcentraties van minder dan 100 mg/l en het bindingspercentage neemt af naarmate de concentratie toeneemt (tot 85% bij plasmaconcentraties van 300 µg/ml ceftriaxon).

Serumconcentraties

Ceftriaxon gaat over in de ontstoken hersenvliezen van neonaten, baby's en kinderen. In de liquor cerebrospinalis worden na ongeveer vier uur piekconcentraties van 18 mg/l bereikt, na een

CEFTRIAXON 0,25 - 0,5 - 1 PCH
poeder voor oplossing voor injectie
CEFTRIAXON 2 PCH
poeder voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 september 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 17

intraveneuze dosis van 50-100 mg/kg. Bij volwassen patiënten met meningitis worden bij een dosis van 50 mg/kg binnen 2-24 uur therapeutische concentraties bereikt.

Biotransformatie

Ceftriaxon ondergaat geen systemisch metabolisme, maar wordt door bacteriën in de dunne darm afgebroken.

Uitscheiding

Bij een dosisbereik van 0,15 tot 3 g ligt de eliminatiehalfwaardetijd tussen 6 en 9 uur, de totale plasmaklaring tussen 0,6 en 1,4 l/u en de renale klaring tussen 0,3 en 0,7 l/u.

50-60% van de ceftriaxon wordt onveranderd in de urine geëlimineerd en de rest wordt via de gal in de feces uitgescheiden als microbiologisch inactieve metabolieten.

Ceftriaxon concentreert zich in de urine. De urineconcentraties zijn 5-10 maal hoger dan die in het plasma.

Ceftriaxon kan niet door middel van dialyse worden verwijderd. Dit geldt voor zowel hemodialyse als voor peritoneale dialyse.

De urinaire excretie vindt plaats door glomerulaire filtratie. Er vindt geen tubulaire secretie plaats. Daarom worden bij gelijktijdige toediening van probenecide geen verhoogde serumconcentraties verwacht.

Niet-lineariteit

De farmacokinetiek van ceftriaxon is niet lineair met betrekking tot de dosis. Deze niet-lineariteit wordt verklaard door een concentratieafhankelijke afname van de binding aan plasmaproteïnen die leidt tot een respectieve toename van de distributie en eliminatie.

Behalve de eliminatiehalfwaardetijd zijn alle farmacokinetische parameters dosisafhankelijk. Herhaalde dosering van 0,5 tot 2 g resulteert in een accumulatie van 15% – 36% boven de waarden bij een enkelvoudige dosering.

Speciale patiënten groepen

Ouderen boven de 75 jaar

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van ceftriaxon is circa 2-3 maal hoger dan die bij jonge volwassenen.

In de eerste levensweek wordt 80% van de dosis uitgescheiden in de urine; in de loop van de eerste maand neemt de uitscheiding af tot het niveau dat bij volwassenen wordt waargenomen. Bij pasgeborenen jonger dan 8 dagen is de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd doorgaans twee- tot driemaal langer dan bij jongvolwassenen.

Patiënten met een verminderde nier- en/of leverfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is er een verhoogde excretie van ceftriaxon in de gal.

CEFTRIAXON 0,25 - 0,5 - 1 PCH
poeder voor oplossing voor injectie
CEFTRIAXON 2 PCH
poeder voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 september 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 18

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie is er een verhoogde renale excretie van ceftriaxon. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van ceftriaxon is bij deze patiëntengroepen bijna niet verhoogd.

Bij patiënten met zowel een verminderde nierfunctie als een verminderde leverfunctie kan de plasma-eliminatiehalfwaardetijd van ceftriaxon verhoogd zijn.

Bij terminale nierinsufficiëntie is de halfwaardetijd duidelijk hoger en stijgt tot ongeveer 14 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens van 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 SPC genoemd zijn.

Een verlaging van de zaadconcentratie, volume en beweeglijkheid is waargenomen bij ratten bij een dosis die vergelijkbaar of lager is dan de humane dosis in mg/kg. Er was geen effect waargenomen op de vruchtbaarheid of voortplanting bij ratten bij een dosis die ongeveer 20 keer hoger was dan de humane dosis. Er is geen embryo/foetale toxiciteit of teratogeniciteit waargenomen bij muizen, ratten en primaten bij doses die respectievelijk 20, 20 en 3 keer de humane dosis waren.

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 stoffen. Wegens de kans op precipitaties mogen vooral calciumhoudende oplossingen (zoals de Ringer-oplossing en de Hartmann-oplossing) niet gebruikt worden voor de reconstitutie van ceftriaxonampullen of voor verdere verdunning van een gereconstitueerde ampul voor intraveneuze toediening. Ceftriaxon mag niet gemengd worden of gelijktijdig toegediend worden met calciumhoudende oplossingen (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.4 en 4.8).

Ceftriaxon is niet verenigbaar met amsacrine, vancomycine, fluconazol en aminoglycosiden en labelalol.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend
30 maanden

Geopend en na reconstitutie

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 6 uur bij 25°C en 24 uur

CEFTRIAXON 0,25 - 0,5 - 1 PCH
poeder voor oplossing voor injectie
CEFTRIAXON 2 PCH
poeder voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 28 september 2011

Bladzijde : 19

bij 2°C tot 8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden na reconstitutie en de bewaaromstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8°C; tenzij de reconstitutie en het oplossen hebben plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden, anders moeten ongebruikte gedeelten weggegooid worden.

De oplossingen zijn licht geel tot amberkleurig afhankelijk van de concentratie en de bewaartijd. Deze kleur is karakteristiek voor het geneesmiddel en is niet van invloed op de veiligheid of werkzaamheid van het middel.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze 10 ml type II glazen injectieflacons (Ph. Eur) met steriel poeder, overeenkomend met 250 mg, 500 mg of 1000 mg ceftriaxon met een type I broombutyl rubber stop (Ph. Eur) en een flip-off aluminium cap. De injectieflacons zijn verpakt in een kartonnen omdoos met 1, 5 of 10 injectieflacons.

Kleurloze 50 ml type II glazen injectieflacons (Ph. Eur) met steriel poeder, overeenkomend 2000 mg ceftriaxon met een type I broombutyl rubber stop (Ph. Eur) en een flip-off aluminium cap. De injectieflacons zijn verpakt in een kartonnen omdoos met 1, 5 of 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Zie ook rubriek 4.2 “dosering en wijze van toediening”

Ceftriaxon 250 mg, 500 mg en 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie kan intramusculair of intraveneus worden toegediend.

Intramusculaire injectie:

Verdun Ceftriaxon **250 mg poeder voor oplossing voor injectie** in 2 ml lidocaïnehydrochloride oplossing (1%) door het vloeistofmengsel rustig te schudden.

De oplossing (concentratie 114 mg/ml) wordt diep in de bilspier geïnjecteerd

Verdun Ceftriaxon **500 mg poeder voor oplossing voor injectie** in 2 ml lidocaïnehydrochloride oplossing (1%) door het vloeistofmengsel rustig te schudden.

CEFTRIAXON 0,25 - 0,5 - 1 PCH
poeder voor oplossing voor injectie
CEFTRIAXON 2 PCH
poeder voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 28 september 2011
Bladzijde : 20

De oplossing (concentratie 217 mg/ml) wordt diep in de bilspier geïnjecteerd

Verdun Ceftriaxon **1000 mg poeder voor oplossing voor injectie** in 3,5 ml lidocaïnehydrochloride oplossing (1%) door het vloeistofmengsel rustig te schudden.

De oplossing (concentratie 263 mg/ml) wordt diep in de bilspier geïnjecteerd

Er mag aan beide zijden van het lichaam niet meer dan 1 g ceftriaxon worden geïnjecteerd. Lidocaïneoplossingen mogen nooit intraveneus worden toegediend (zie ook rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Intraveneuze injectie:

Ceftriaxon **250 mg poeder voor oplossing voor injectie** wordt opgelost in 5 ml water voor injecties (concentratie 48 mg/ml).

Ceftriaxon **500 mg poeder voor oplossing voor injectie** wordt opgelost in 5 ml water voor injecties (concentratie 96 mg/ml).

Ceftriaxon **1000 mg poeder voor oplossing voor injectie** wordt opgelost in 10 ml water voor injecties (concentratie 94 mg/ml).

De injectie moet gedurende ten minste 2 – 4 minuten rechtstreeks in de ader of via het buisje van een intraveneuze infusie worden toegediend.

Uitsluitend heldere oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen worden gebruikt.

Voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing moet weggegooid worden. Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Volumevergroting bij het oplossen van Ceftriaxon 250 mg, 500 mg en 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie

Ceftriaxon 250 mg poeder voor oplossing voor injectie:

Intramusculaire injectie

Bij toevoeging van 2 ml oplosmiddel (10 mg lidocaïnehydrochloride monohydraat per ml water voor injecties) aan 250 mg droge stof ontstaat 2,2 ml oplossing met een concentratie werkzaam bestanddeel overeenkomend met 114 mg/ml ceftriaxon. Het wordt niet aanbevolen om meer dan 1 gram ceftriaxon per toedieningsplaats te injecteren.

Intraveneuze injectie

Bij toevoeging van 5 ml oplosmiddel (water voor injecties) aan 250 mg droge stof ontstaat 5,2 ml oplossing met een concentratie werkzaam bestanddeel overeenkomend met 48 mg/ml ceftriaxon.

Ceftriaxon 500 mg poeder voor oplossing voor injectie:

Intramusculaire injectie

CEFTRIAXON 0,25 - 0,5 - 1 PCH
poeder voor oplossing voor injectie
CEFTRIAXON 2 PCH
poeder voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 september 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 21

Bij toevoeging van 2 ml oplosmiddel (10 mg lidocaïnehydrochloride monohydraat per ml water voor injecties) aan 500 mg droge stof ontstaat 2,3 ml oplossing met een concentratie werkzaam bestanddeel overeenkomend met 217 mg/ml ceftriaxon. Het wordt niet aanbevolen om meer dan 1 gram ceftriaxon per toedieningsplaats te injecteren.

Intraveneuze injectie

Bij toevoeging van 5 ml oplosmiddel (water voor injecties) aan 500 mg droge stof ontstaat 5,2 ml oplossing met een concentratie werkzaam bestanddeel overeenkomend met 96 mg/ml ceftriaxon.

Ceftriaxon 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie:

Intramusculaire injectie

Bij toevoeging van 3,5 ml oplosmiddel (10 mg lidocaïnehydrochloride monohydraat per ml water voor injecties) aan 1 g droge stof ontstaat 3,8 ml oplossing met een concentratie werkzaam bestanddeel overeenkomend met 263 mg/ml ceftriaxon. Het wordt niet aanbevolen om meer dan 1 gram ceftriaxon per toedieningsplaats te geven.

Intraveneuze injectie

Bij toevoeging van 10 ml oplosmiddel (water voor injecties) aan 1 g droge stof ontstaat 10,6 ml oplossing met een concentratie werkzaam bestanddeel overeenkomend met 94 mg/ml ceftriaxon.

Ceftriaxon 2000 mg poeder voor oplossing voor infusie dient te worden toegediend door middel van intraveneuze infusie.

Ceftriaxon 2000 mg dient te worden gereconstitueerd in ten minste 40 ml van één van de volgende niet-calcium bevattende oplosmiddelen:

- natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)
- natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) + glucose 25 mg/ml (2,5%)
- glucose 50 mg/ml (5%)
- glucose 100 mg/ml (10%)

Intraveneuze infusie

Reconstitueer het poeder met het oplosmiddel door ten minste 30 seconden krachtig te schudden om ervoor te zorgen dat het ceftriaxon volledig is opgelost.

Uitsluitend heldere oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen worden gebruikt.

Voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing moet weggegooid worden. Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem

CEFTRIAXON 0,25 - 0,5 - 1 PCH
poeder voor oplossing voor injectie
CEFTRIAXON 2 PCH
poeder voor oplossing voor infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 28 september 2011
Bladzijde : 22

Nederland

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

RVG 27772, poeder voor oplossing voor injectie 250 mg.
RVG 27773, poeder voor oplossing voor injectie 500 mg.
RVG 27774, poeder voor oplossing voor injectie 1000 mg.
RVG 27775, poeder voor oplossing voor infusie 2000 mg.

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

25 november 2003/ 1 augustus 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2 t/m 5.1, 5.3, 6.3 en 9:

6 maart 2011

0911.9v.JK