

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ceftriaxon Actavis 1,0 g poeder voor oplossing voor injectie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke 1,0 g injectieflacon bevat 1,0 g ceftriaxon (als gehydrateerd dinatrium).

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor oplossing voor injectie.  
Bijna wit of geelachtig, kristallijn droog poeder.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Ceftriaxon is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties als deze worden veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor ceftriaxon en indien parenterale behandeling nodig is (zie rubriek 5.1):

- sepsis
- bacteriële meningitis
- infecties van botten of gewrichten
- infecties van huid of weke delen
- pneumonie

Ceftriaxon is geïndiceerd als perioperatieve profylaxe bij patiënten met een zeker risico op ernstige postoperatieve infecties (zie rubriek 4.4). Afhankelijk van de chirurgische procedure en het verwachte spectrum aan pathogenen moet ceftriaxon worden gecombineerd met een geschikt antibioticum dat werkzaam is tegen anaerobe bacteriën.

De officiële richtlijnen ten aanzien van de juiste toepassing van antibacteriële middelen moeten worden nageleefd.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Toedieningsweg en wijze van toedienen

Ceftriaxon Actavis 1,0 g poeder voor oplossing voor injectie kan worden toegediend als intraveneuze bolusinjectie, intraveneuze infusie of als intramusculaire injectie na reconstitutie van de oplossing volgens de hieronder beschreven aanwijzingen (zie rubriek 6.6).

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.

Een intraveneuze injectie moet rechtstreeks in het bloedvat worden toegediend gedurende ten minste 2 – 4 minuten of via de slang van de intraveneuze infusie.

De intramusculaire wijze van toedienen mag alleen in uitzonderlijke klinische omstandigheden worden gebruikt (zie rubriek 4.3) en de risico's en baten moeten tegen elkaar worden afgewogen.

Bij intramusculaire injectie dienen de speciale instructies hieronder en in rubriek 6.6 opgevolgd te worden.

Bij intramusculaire toediening wordt Ceftriaxon Actavis 1,0 g poeder voor oplossing voor injectie opgelost in een oplossing van lidocaïnehydrochloride en diep in de m. gluteus maximus geïnjecteerd.

Er mag aan beide zijden van het lichaam niet meer dan 1 g ceftriaxon worden geïnjecteerd. De maximale dagelijkse dosis die langs intramusculaire weg wordt toegediend mag niet meer zijn dan 2 g. Er moet rekening worden gehouden met de samenvatting van de productkenmerken van lidocaïnehydrochloride-oplossing 1%.

Oplosmiddelen die calcium bevatten (bijvoorbeeld Ringer-oplossing of de Hartmann's oplossing), mogen niet worden gebruikt voor het reconstitueren van flacons met ceftriaxon voor intraveneuze toediening of om een gereconstitueerde injectieflacon verder te verdunnen omdat zich een neerslag kan vormen. Neerslag van ceftriaxon-calcium kan ook optreden wanneer ceftriaxon wordt gemengd met een calciumbevattende oplossing in dezelfde intraveneuze toedieningslijn. Daarom mogen ceftriaxon en calciumbevattende oplossingen niet worden gemengd of gelijktijdig toegediend (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 6.2).

#### Normale dosering

*Volwassenen en jongvolwassenen van ouder dan 12 jaar met een lichaamsgewicht = 50 kg*

De gebruikelijke dosering is 1 tot 2 g ceftriaxon, eenmaal daags toegediend (elke 24 uur). Bij ernstige infecties en bij infecties die veroorzaakt worden door matig gevoelige micro-organismen kan de dosis worden verhoogd tot 4 g, eenmaal daags intraveneus toegediend.

*Neonaten (leeftijd 0 – 14 dagen oud)*

20 – 50 mg per kg lichaamsgewicht eenmaal daags intraveneus toegediend (met tussenpozen van 24 uur). Bij ernstige infecties mag de dagelijkse dosis van 50 mg per kg lichaamsgewicht niet worden overschreden.

*Kinderen van 15 dagen - 12 jaar oud met een lichaamsgewicht van < 50 kg*

20-80 mg per kg lichaamsgewicht eenmaal daags intraveneus toegediend (met tussenpozen van 24 uur). Bij ernstige infecties mag de dagelijkse dosis van 80 mg per kg lichaamsgewicht niet worden overschreden (behalve bij meningitis (zie rubriek 4.2: Bijzondere aanbevelingen bij de dosering).

Kinderen met een lichaamsgewicht van 50 kg of meer krijgen de gebruikelijke eenmaal daagse dosering voor volwassenen (zie bovenstaande).

*Ouderen*

Voor oudere patiënten zijn de aanbevelingen inzake de dosering hetzelfde als voor volwassenen - ongewijzigd.

<b>Leeftijdsgroep</b>	<b>Normale dosering</b>	<b>Frequentie</b>
Neonaten (leeftijd 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	eenmaal daags
Jongvolwassenen van 12 - 17 jaar $\geq$ 50 kg	1 - 2 g maximum: 4 g	eenmaal daags
Volwassenen $\geq$ 17 jaar	1 - 2 g maximum: 4 g	eenmaal daags
Ouderen	1 - 2 g maximum: 4 g	eenmaal daags

#### Bijzondere aanbevelingen bij de dosering

*Meningitis*

De startdosering is 100 mg per kg lichaamsgewicht eenmaal daags en mag niet hoger zijn dan 4 g per dag. Na bepaling van de gevoeligheid van het pathogeen kan de dosis dienovereenkomstig worden verlaagd.

Bij neonaten van 0 – 14 dagen oud mag de dosis niet hoger zijn dan 50 mg/kg/24 uur.

### *Perioperatieve profylaxe*

De normale dosis ceftriaxon moet 30-90 minuten voor de chirurgische ingreep worden toegediend. Eén enkele toediening is meestal voldoende.

### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie is het niet noodzakelijk om de dosering van ceftriaxon te wijzigen als de leverfunctie normaal is. Bij nierinsufficiëntie met een verminderde creatinineklaring van < 10 ml/min. mag de dagelijkse dosis ceftriaxon bij volwassen patiënten niet hoger zijn dan 2 g.

### *Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met een leveraandoening bestaat er geen noodzaak om de dosering van ceftriaxon te wijzigen mits de nierfunctie normaal is (zie rubriek 4.8).

Bij ernstige nierinsufficiëntie gepaard gaand met leverinsufficiëntie moeten de serumconcentraties van ceftriaxon met regelmatige tussenpozen bepaald worden en moet de dosering indien nodig aangepast worden voor volwassenen en kinderen (zie rubriek 4.4. en 5.2).

### *Hemodialyse of peritoneale dialyse*

Aangezien ceftriaxon slechts zeer beperkt dialyseerbaar is, is een extra dosis ceftriaxon na de dialyse niet noodzakelijk. De serumconcentraties moeten echter worden gecontroleerd om te bepalen of doseringsaanpassingen noodzakelijk zijn, aangezien de eliminatiesnelheid bij deze patiënten verlaagd kan zijn.

Bij patiënten met continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) kan ceftriaxon intraveneus worden toegediend. In het geval van infecties waarmee CAPD gepaard kan gaan, kan het middel rechtstreeks aan de dialyseoplossing worden toegevoegd (bijv. 1-2 g ceftriaxon in de eerste dialysevloeistof van de respectieve behandelingsdag) (zie rubriek 6.6).

### Duur van de behandeling

De normale duur van de behandeling hangt af van de kenmerken van de infectie. Over het algemeen wordt ceftriaxon nog minstens 48 tot 72 uur toegediend nadat de lichaamstemperatuur weer genormaliseerd is en er aanwijzingen zijn dat eradicatie van de bacteriën is bereikt. De doseringsaanbevelingen bij speciale indicaties moeten worden nageleefd.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor andere cefalosporinen of voor een van de hulpstoffen.

Eerdere onmiddellijke en/of ernstige overgevoeligheidsreactie op een penicilline of enig ander geneesmiddel uit de bèta-lactam groep (zie rubriek 4.4).

Ceftriaxon is gecontraïndiceerd bij:

- premature pasgeborenen tot een gecorrigeerde leeftijd van 41 weken (weken van de zwangerschap + weken na de geboorte),
- voldragen pasgeborenen (tot een leeftijd van 28 dagen) die
  - geelzucht hebben, of die hypoalbuminaemic of acidotische zijn omdat dit omstandigheden zijn waarin de bilirubine binding waarschijnlijk is verstoord
  - een IV calcium behandeling nodig hebben (of naar verwachting nodig zullen hebben), of calcium-bevattende infusies nodig hebben vanwege het risico op neerslagvorming van ceftriaxon-calcium (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 6.2)

Intramusculaire injectie van het geneesmiddel is gecontraïndiceerd

- bij baby's en peuters < 2 jaar
- tijdens zwangerschap en borstvoeding.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij vermoede of bewezen infecties met *Pseudomonas aeruginosa* moet rekening gehouden worden met een hoge resistentie (> 60%) voor ceftriaxon in ten minste enkele Europese landen (zie rubriek 5.1).

Bij infecties die veroorzaakt zijn door *Pseudomonas aeruginosa* met een bewezen gevoeligheid voor ceftriaxon is een combinatie met aminoglycosiden gerechtvaardigd om secundaire resistentie te voorkomen. Bij door andere bacteriën veroorzaakte infecties bij patiënten met neutropene koorts moet een interventiebehandeling met ceftriaxon gecombineerd worden met een aminoglycoside.

Bijzondere voorzorg is vereist om een andere soort eerdere overgevoelighedsreacties voor penicilline of andere middelen uit de bèta-lactam groep vast te stellen omdat patiënten die overgevoelig zijn voor deze geneesmiddelen ook overgevoelig kunnen zijn voor ceftriaxon (kruisallergie).

Overgevoelighedsreacties op ceftriaxon zijn waarschijnlijker bij patiënten met elke andere soort overgevoelighedsreactie of met asthma bronchiale.

Injecties met ceftriaxon moeten met bijzondere voorzorg worden gebruikt bij patiënten met allergische diathese omdat overgevoelighedsreacties zich na een intraveneuze injectie sneller voordoen en ernstiger van aard zijn (zie rubriek 4.8).

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

Bij ernstige nieraandoeningen die gepaard gaan met leverinsufficiëntie moet de dosering verlaagd worden zoals vermeld in rubriek 4.2.

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

Elke toediening van antibiotica kan leiden tot vermenigvuldiging van pathogenen die resistent zijn voor de gebruikte werkzame stof. Er moet gelet worden op tekenen van opeenvolgende secundaire infecties met deze pathogenen (inclusief candida en schimmels). Secundaire infecties moeten dienovereenkomstig behandeld worden (zie rubriek 5.1).

Pseudomembraneuze colitis is gemeld bij bijna alle antibiotica, waaronder ceftriaxon. Deze diagnose moet overwogen worden bij patiënten die tijdens of na behandeling met ceftriaxon diarree krijgen (zie rubriek 4.8).

Bij een langdurige behandeling is regelmatige controle van de nier- en leverfunctie en de hematologische parameters geïndiceerd (zie rubriek 4.8).

Ceftriaxon kan neerslaan in de galblaas en nieren en bij echoscopie als een schaduw zichtbaar worden (zie rubriek 4.8). Dit kan gebeuren bij patiënten van elke leeftijd, maar komt vaker voor bij zuigelingen en kleine kinderen die op basis van hun lichaamsgewicht meestal een hogere dosis ceftriaxon krijgen. Bij kinderen moeten doseringen hoger dan 80 mg/kg lichaamsgewicht vermeden worden – behalve bij meningitis – vanwege het toegenomen risico op precipitaten in de galblaas. Er zijn geen duidelijke aanwijzingen dat kinderen of zuigelingen die met ceftriaxon behandeld werden galstenen of acute cholecystitis kregen en het verdient aanbeveling om een precipitaat van ceftriaxon in de galblaas op conservatieve wijze te behandelen.

Patiënten met risicofactoren voor biliaire stasis/sludgevorming, zoals kan optreden in geval van een voorafgaande zware chirurgische ingreep, een ernstige aandoening of parenterale voeding, hebben een verhoogd risico op pancreatitis (zie rubriek 4.8). Een triggereffect van met ceftriaxon verband houdende biliaire precipitatie kan niet worden uitgesloten.

#### *Interactie met Calcium-bevattende producten:*

Gevalen van fatale reacties met calcium-ceftriaxon neerslag in de longen en de nieren bij prematuren en voldragen pasgeborenen jonger dan 1 maand zijn beschreven. Ten minste een van hen had ceftriaxon en calcium toegediend gekregen op verschillende tijden en via verschillende intraveneuze lijnen. In de beschikbare wetenschappelijke gegevens zijn geen meldingen gemaakt van bevestigde intravasculaire neerslag bij patiënten, met uitzondering van baby's, behandeld met ceftriaxon en calciumbevattende oplossingen of andere calciumbevattende producten. In vitro studies hebben aangetoond dat baby's een verhoogd risico op neerslagvorming van ceftriaxon-calcium hebben in vergelijking met andere leeftijdsgroepen.

Bij patiënten van elke leeftijd mag ceftriaxon niet worden gemengd of gelijktijdig toegediend met calciumbevattende IV-oplossingen, ook niet via verschillende infuuslijnen of op verschillende plaatsen. Bij patiënten ouder dan 28 dagen mogen sequentieel ceftriaxon en calciumbevattende oplossingen worden toegediend als de infuuslijnen op verschillende plaatsen worden gebruikt, of als de infuuslijnen zijn vervangen of grondig zijn doorgespoeld tussen de infusies met een fysiologisch zoutoplossing om neerslag te voorkomen. Bij patiënten bij wie een continu infuus met calciumbevattende TPN-oplossingen nodig is, kunnen artsen het gebruik van alternatieve antibacteriële behandelingen overwegen die niet een soortgelijk risico op neerslag hebben. Indien het gebruik van ceftriaxon noodzakelijk wordt geacht bij patiënten die continue voeding behoeven, kunnen TPN-oplossingen en ceftriaxon gelijktijdig worden toegediend, zij het via verschillende infuuslijnen op verschillende plaatsen. Als alternatief zou de infusie van TPN-oplossing kunnen worden gestaakt voor de periode van de ceftriaxon-infusie, gelet op het advies om de infuuslijnen tussen beide oplossingen te spoelen (zie rubrieken 4.3, 4.8, 5.2 en 6.2).

Cefalosporines als klasse worden vaak aan het oppervlak van de rode-celmembranen geabsorbeerd en reageren met antilichamen die zich richten tegen het geneesmiddel, waardoor een positieve Coombs-test ontstaat en soms een lichte hemolytische anemie. In dit opzicht kan er enige kruisreactiviteit met penicillinen zijn.

Dit geneesmiddel bevat 3,6 mmol (83 mg) natrium per dosis. Bij patiënten die een natriumbepert dieet volgen, moet hier rekening mee gehouden worden.

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

##### Aminoglycosiden

In het geval van gelijktijdige toediening van cefalosporinen en aminoglycosiden is er een verhoogd risico op oto- en nefrotoxiciteit gemeld. Het kan noodzakelijk zijn om de dosis aan te passen.

Bovendien moeten deze geneesmiddelen afzonderlijk worden toegediend om fysico-chemische incompatibiliteit tussen ceftriaxon en de aminoglycoside te voorkomen.

Bacteriostatische antibiotica zoals chloramfenicol en tetracycline kunnen de activiteit van ceftriaxon tegengaan, vooral bij acute infecties waarbij snelle proliferatie van de micro-organismen optreedt. Het gelijktijdig gebruik van ceftriaxon en bacteriostatische antibiotica wordt derhalve niet aanbevolen.

##### Ceftriaxon / probenecide

In tegenstelling tot andere cefalosporinen remt probenecide de tubulaire secretie van ceftriaxon niet.

##### Orale anticonceptiva

Ceftriaxon kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva negatief beïnvloeden. Daarom is het raadzaam om bijkomende niet-hormonale contraceptieve maatregelen te treffen.

##### Overige

##### *Diagnostische laboratoriumonderzoeken*

In zeldzame gevallen kan de Coombs-test fout-positief zijn tijdens behandeling met ceftriaxon (zie rubriek 4.4).

Niet-enzymatische glucosebepalingen in urine kunnen ook leiden tot fout-positieve uitslagen. Daarom moet de bepaling van glucose in de urine tijdens behandeling met ceftriaxon enzymatisch gedaan worden.

Ceftriaxon kan leiden tot fout-positieve uitslagen bij het bepalen van galactose in bloed.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen gegevens over het gebruik van ceftriaxon door zwangere vrouwen. Ceftriaxon dringt door in de placenta. Dierexperimenteel onderzoek duidt niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Als voorzorgsmaatregel moet ceftriaxon alleen tijdens de zwangerschap gebruikt worden nadat de baten/risicoverhouding door de behandelend arts is beoordeeld, in het bijzonder in het eerste trimester.

Ceftriaxon wordt in lage concentraties uitgescheiden in moedermelk. Voorzorg 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.

*Poeder voor oplossing voor injectie – intramusculaire toediening:*

Het gebruik van ceftriaxon en lidocaïne is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

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

Ceftriaxon heeft geen of een verwaarloosbare invloed op het vermogen om auto te rijden en machines te bedienen. Er moet echter rekening gehouden worden met bijwerkingen als hypotensie of duizeligheid (zie rubriek 4.8).

#### **4.8 Bijwerkingen**

Zelden zijn ernstige en in sommige gevallen fatale bijwerkingen gerapporteerd bij premature en voldragen pasgeborenen (leeftijd <28 dagen) die intraveneus behandeld werden met ceftriaxon en calcium.

Neerslag van ceftriaxon-calcium zout is waargenomen in de longen en nieren na overlijden. De grote kans op neerslag bij pasgeborenen is het gevolg van het geringe bloedvolume en de langere halfwaardetijd in vergelijking met volwassenen (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

De volgende bijwerkingen die spontaan of na het staken van de behandeling reversibel waren, zijn waargenomen bij het gebruik van ceftriaxon.

In deze rubriek worden de bijwerkingen als volgt gedefinieerd:

zeer vaak	(>1/10)
vaak	(>1/100, <1/10)
soms	(>1/1000, <1/100)
zelden	(>1/10.000, <1/1000)
zeer zelden, waaronder incidentele meldingen:	(<1/10.000)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

#### Infecties en infestaties

*Soms:*

Mycose van de tractus genitalis.

Superinfecties met ongevoelige micro-organismen.

### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

*Zelden:*

Eosinofilie, leukopenie, granulocytopenie.

*Zeer zelden* waaronder incidentele meldingen:

Agranulocytose ( $< 500/\text{mm}^3$ ), meestal na 10 dagen behandeling of na een totale dosis van 20 g ceftriaxon en meer: Stollingsstoornissen, trombocytopenie. Een geringe verlenging van de protrombinetijd is beschreven.

Anemie (waaronder hemolytische anemie)

### Immuunsysteemaandoeningen

*Vaak:*

Allergische huidreacties (bijv. dermatitis, urticaria, exantheem), pruritus, oedemateuze zwelling van huid en gewrichten

*Zelden:*

Ernstige overgevoelighedsreacties tot en met anafylactische shock.

Het syndroom van Lyell/toxische epidermolysie, het syndroom van Stevens-Johnson of erythema multiforme.

Ernstige acute overgevoelighedsreacties en anafylactische shock vereisen onmiddellijke stopzetting van de toediening van ceftriaxon en het nemen van de aangewezen noodmaatregelen.

### Zenuwstelselaandoeningen

*Soms:*

Hoofdpijn, duizeligheid, vertigo.

### Maagdarmstelselaandoeningen

*Soms:*

Stomatitis, glossitis, anorexie, misselijkheid, braken, buikpijn, dunne ontlasting of diarree. Deze bijwerkingen zijn meestal licht van aard en verdwijnen tijdens of na het stopzetten van de behandeling.

*Zeer zelden:*

Pseudomembraneuze enterocolitis (zie rubriek 4.4).

Als 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*. In dat geval moet de stopzetting van de behandeling met ceftriaxon worden overwogen, afhankelijk van de indicatie, en moet de juiste behandeling worden ingesteld: bijv. gebruik van specifieke antibiotica/chemotherapeutica waarvan de werkzaamheid klinisch bewezen is. Het gebruik van antiperistaltica is gecontra-indiceerd.

### Lever- en galaandoeningen

*Zeer vaak:*

Symptomatisch precipitaat van ceftriaxon-calciumzout in de galblaas van kinderen/reversibele cholelithiasis bij kinderen. Deze aandoening komt bij volwassenen zelden voor (zie hieronder).

*Vaak:*

Verhoogde leverenzymen in het serum (ASAT, ALAT, alkalische fosfatase).

*Zelden:*

Pancreatitis (zie rubriek 4.4). Verhoogde leverenzymen.

Symptomatisch precipitaat van ceftriaxon-calciumzout in de galblaas van volwassenen dat verdween na het stopzetten of staken van de behandeling met ceftriaxon. Dit precipitaat trad meestal alleen op na de toediening van hogere doses dan de aanbevolen standaarddoses. In de zeldzame gevallen waarin de precipitaten gepaard gaan met klinische verschijnselen zoals pijn wordt een symptomatische behandeling aanbevolen. Ook moet stopzetting van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.4).

## Nier- en urinewegaandoeningen

*Soms:*

Oligurie, verhoging van de serumcreatinineconcentratie.

*Zelden:*

Precipitaten van ceftriaxon in de nieren van pediatrische patiënten, meestal bij kinderen ouder dan 3 jaar die behandeld werden met hoge dagelijkse doses (bijv. 80 mg/lw per dag en meer) of met totale doses ceftriaxon van meer dan 10 g en die verschillende risicofactoren hadden (bijv. beperkte vochttoediening). Deze symptomen zijn echter reversibel na het stopzetten van de behandeling met ceftriaxon.

## Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Vaak:*

Flebitis na intraveneuze toediening. Dit kan verminderd worden door een langzame injectie (gedurende 2-4 minuten).

Pijn op de injectieplaats.

Bij snelle intraveneuze injectie kunnen zich onverdraagbaarheidsreacties voordoen in de vorm van een warmtegevoel of misselijkheid. Dit kan vermeden worden door een langzame injectie (gedurende 2-4 minuten).

Pijn en weefselverharding op de injectieplaats treden op na intramusculaire injectie.

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

## Verschijnselen van intoxicatie

De kenmerkende symptomen van een overdosis komen vermoedelijk overeen met het bijwerkingenprofiel.

Als hoge doseringen vaker en sneller dan aanbevolen werden toegediend, ontstonden in zeer zeldzame gevallen kolieken bij aanwezigheid van nefropathie of cholelithiasis.

## Behandeling van intoxicatie

Excessieve serumconcentraties van ceftriaxon kunnen niet worden verminderd door hemodialyse of peritoneale dialyse. Er bestaat geen specifiek antidotum. Symptomatische therapeutische maatregelen zijn geïndiceerd.

# **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Cefalosporinen en verwante stoffen, ATC-code: J01DD04

## Werkingsmechanisme

Ceftriaxon heeft een bacteriedodende werking als gevolg van de remming van de synthese van de bacteriële celwand.

Ceftriaxon heeft een hoge mate van stabiliteit in de aanwezigheid van  $\beta$ -lactamasen die geproduceerd worden door gramnegatieve en grampositieve bacteriën.

*In vitro* zijn synergistische effecten van ceftriaxon en aminoglycosiden op bepaalde gramnegatieve bacteriën waargenomen.

## Resistentiemechanismen

Ceftriaxon is 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.

### Breekpunten

De Minimale Remmende Concentratie (MRC, in overeenstemming met het Duitse Instituut voor Standaardisatie DIN 58940) is 4 mg/l, - (gevoelig) en 32 mg/l (resistent).

De MRC-breekpunten in overeenstemming met het Clinical and Laboratory Standards Institute (voorheen National Committee for Clinical Laboratory Standards) zijn 8 µg/ml (gevoelig), 16-32 µg/ml (matig gevoelig) en 64 µg/ml (resistent) bij *Enterobacteriaceae* en *Staphylococcus spp.* De respectieve waarden voor *Streptococcus pneumoniae* zijn 0,5 µg/ml (gevoelig), 1 µg/ml (matig gevoelig) en 2 µg/ml (resistent).

De breekpunten voor gevoeligheid zijn 2 µg/ml voor *Haemophilus spp.* en 0,25 µg/ml voor *Neisseria gonorrhoea*.

De respectieve waarden voor anaeroben zijn 16 µg/ml (gevoelig), 32 µg/ml (matig gevoelig) en 64 µg/ml (resistent).

### Microbiologie

De prevalentie van de verkregen resistentie kan voor bepaalde soorten geografisch en in tijd verschillen. Daarom is plaatselijke informatie over de resistentie gewenst, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Zo nodig moet deskundig advies worden ingewonnen als de plaatselijke prevalentie van resistentie zodanig is dat het twijfelachtig is of het middel bij sommige soorten infectie wel gebruikt kan worden.

#### **Vaak gevoelige soorten**

##### **Grampositieve aeroben**

*Staphylococcus aureus*\*(MSSA)

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus bovis*

*Streptococcus pyogenes*\*

*Streptococcus pneumoniae*\*

##### **Grampositieve anaeroben**

*Peptococcus niger*

*Peptostreptococcus spp.*

##### **Gram-negatieve aeroben**

*Citrobacter koseri*<sup>1</sup>

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

*Haemophilus influenzae*\*

*Haemophilus parainfluenzae*\*

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

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

*Moraxella catarrhalis*\*

*Morganella morganii*<sup>1</sup>

*Neisseria meningitidis*\*

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

*Proteus vulgaris*<sup>1</sup>

*Providencia spp.*<sup>1</sup>

*Salmonella spp.*<sup>1</sup>

*Serratia spp.*<sup>1</sup>

*Shigella spp.*

#### **Soorten waarbij verkregen resistentie een probleem kan opleveren.**

##### **Grampositieve aeroben**

*Staphylococcus epidermidis*\*<sup>§</sup> (MSSE)

**Gram-negatieve aeroben**

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

*Enterobacter spp.*<sup>1,3</sup>

*Pseudomonas aeruginosa*<sup>§2</sup>

**Inherent resistente soorten**

**Grampositieve aeroben**

*Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecium*

*Listeria monocytogenes*

*Staphylococcus aureus* MRSA

*Staphylococcus epidermidis* MRSE

**Grampositieve anaeroben**

*Clostridium difficile*

**Gramnegatieve aeroben**

*Acinetobacter spp.*

*Achromobacter spp.*

*Aeromonas spp.*

*Alcaligenes spp.*

*Flavobacterium spp.*

*Legionella gormanii*

**Gramnegatieve anaeroben**

*Bacteroides spp.*

**Overige**

*Chlamydia spp.*

*Chlamydophila spp.*

*Mycobacterium spp.*

*Mycoplasma spp.*

*Rickettsia spp.*

*Ureaplasma urealyticum*

\* De klinische werkzaamheid is aangetoond bij gevoelige isolaten bij goedgekeurde klinische indicaties

§ Soorten met een natuurlijke matige gevoeligheid

<sup>1</sup> Sommige stammen produceren induceerbare of stabiel gederepresseerde chromosaal-gecodeerde cefalosporinasen en ESBL's (bèta-lactamasen met breed spectrum) en zijn dus klinisch resistent voor cefalosporinen.

<sup>2</sup> Bij een vermoede of bewezen infectie met *Pseudomonas* is combinatie met een aminoglycoside noodzakelijk.

<sup>3</sup> De klinische werkzaamheid is aangetoond bij gevoelige isolaten van *Enterobacter cloacae* en *Enterobacter aerogenes* bij goedgekeurde klinische indicaties.

**5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Ceftriaxon is een cefalosporine voor parenterale toediening. Ceftriaxon wordt na oraal opbrengen 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 cerebrosppinalis, 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.

### Distributie

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

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

Na een intraveneuze infusie van 1 g ceftriaxon gedurende 30 minuten waren de serumconcentraties meteen na het staken van het infusieproces 123,2 µg/ml en 1,5, 4, 12 en 24 uur na aanvang van de infusie waren de concentraties resp. 94,81, 57,8, 20,2, en 4,6 µg/ml. Na intramusculaire injectie van 1 g ceftriaxon was de serumconcentratie 79,2 µg/ml na 1,5 uur en 4, 12 en 24 uur na de injectie waren deze resp. 58,2, 35,5 en 7,8 µg/ml.

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 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.

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

### 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 - zelfs bij hogere doseringen van bijv. 1-2 g 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 patiëntengroepen

### *Ouderen boven de 75 jaar*

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

Bij neonaten van 3 dagen oud is de halfwaardetijd van ceftriaxon in het serum circa 16 uur en bij neonaten van 9 tot 30 dagen oud circa 9 uur.

### *Patiënten met een verminderde nier- en/of leverfunctie*

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

## 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 waarden die hetzelfde zijn als die van volwassenen. Bij zuigelingen van jonger dan 8 dagen is de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd meestal twee- tot driemaal langer dan die van jonge volwassenen.

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

De bijwerkingen (bijv. maagdarfstoornissen en nefrotoxiciteit) die in verband worden gebracht met hoge parenterale doses cefalosporinen bleken bij dieren reversibel bij herhaalde doseringen. Na hoge doses ceftriaxon zijn bij apen en honden diarree, vorming van stenen in de galblaas en nefropathie waargenomen. Ceftriaxon heeft geen effect op de vruchtbaarheid of voortplanting. Er is geen mutagene activiteit aangetoond.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Geen.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

**Oplossingen die ceftriaxon bevatten mogen niet gemengd worden of toegevoegd worden aan andere agentia. In het bijzonder mogen oplossingen die calcium bevatten (b.v. Ringer's oplossing, Hartmann's oplossing) niet gebruikt worden om flacons met ceftriaxon voor intraveneuze toediening te reconstitueren of om deze verder te verdunnen omdat zich neerslag kan vormen. Ceftriaxon mag niet gemengd of gelijktijdig toegediend worden met calciumbevattende oplossingen (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.4 en 4.8).**

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopend

3 jaar.

#### Geopend en na reconstitutie

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur 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; anders moeten ongebruikte gedeelten weggegooid worden.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

### Ongeopend

Bewaar de fles in de buitenste kartonnen doos om het middel tegen licht te beschermen.

Voor details voor het bewaren van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doorzichtige glazen injectieflacons van type III (10 ml), afgesloten met rubber afsluitstop en aluminium dop met plastic klikdeksel.

Verpakkingsgrootte: 1, 5, flacons.

Ziekenhuisverpakkingen: 10 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### Instructies voor gebruik en verwerking

#### *Intraveneuze injectie*

Ceftriaxon Actavis 1,0 g poeder voor oplossing voor injectie moet worden opgelost in 10 ml water voor injectie (uiteindelijk volume 10,8 ml, concentratie 93 mg/ml). De injectie moet gedurende ten minste 2 – 4 minuten rechtstreeks in de ader worden toegediend (zie rubriek 4.2).

#### *Intraveneuze infusie*

Ceftriaxon Actavis 1,0 g poeder voor oplossing voor injectie moet worden opgelost in een van de volgende calcium vrije oplossingen: sodium chloride 0.9%, sodium chloride 0.45% en glucose 2.5%, glucose 5% of 10%, dextran 6% in glucose 5%, hydroxyethyl starch 6-10% infusies. Zie ook de informatie in rubriek 6.2.

De reconstitutie van de gebruiksklare oplossing voor infusie moet plaatsvinden in twee stappen voor de reconstitutie van het noodzakelijke volume van de oplossing voor infusie:

1. Ceftriaxon Actavis 1,0 g poeder voor oplossing voor injectie moet gereconstitueerd worden met 10 ml van een van de geschikte intraveneuze vloeistoffen in de flacon. Deze oplossing moet overgebracht worden in een geschikte infusie zak.

2. Deze oplossing dient vervolgens te worden verdund met 9 ml meer verdunningsvloeistof met een uiteindelijk volume van 20,5 ml en een concentratie van 49 mg / ml.

Dit volume van 20,5 ml gereconstitueerde oplossing voor infusie moet onmiddellijk worden toegediend gedurende 30 minuten.

Kleinere hoeveelheden voor lagere doseringen berekend op een mg / kg lichaamsgewicht basis moeten evenredig worden berekend.

#### *Intramusculaire injectie*

Ceftriaxon Actavis 1,0 g poeder voor oplossing voor injectie moet worden opgelost in 3.5 ml 1 % g/v lidocaïnehydrochloride oplossing voor injectie.

De oplossing (uiteindelijk volume 4.2 ml, concentratie 238 mg/ml) moet worden toegediend via een diepe intramusculaire injectie. Doseringen van meer dan 1 g moeten worden verdeeld en op meer dan één plaats worden geïnjecteerd. Er mag aan beide zijden van het lichaam niet meer dan 1 g ceftriaxon worden geïnjecteerd (zie rubriek 4.2).

Oplossingen in lidocaïne mogen niet intraveneus worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Ceftriaxon mag niet in dezelfde injectiespuit worden gemengd met andere geneesmiddelen dan 1% g/v lidocaïnehydrochloride-oplossing (alleen voor intramusculaire injectie).

De gereconstitueerde oplossing moet tot maximaal 60 seconden worden geschud om ervoor te zorgen dat het ceftriaxon volledig is opgelost.

Als het middel is gereconstitueerd voor intramusculaire of intraveneuze injectie geeft het witte tot geelachtige kristallijne poeder een lichtgele tot goudbruine oplossing.

Gereconstitueerde oplossingen moeten visueel worden gecontroleerd. Uitsluitend heldere oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen worden gebruikt. Het gereconstitueerde product is uitsluitend voor eenmalig gebruik en ongebruikte oplossing moet weggegooid worden.

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

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76-78  
220-Hafnarjördur  
IJsland

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

RVG 29316

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

8 november 2001

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

Laatste gedeeltelijke herziening: 27 januari 2011 betreffende rubrieken 4.3, 4.4, 4.8, 5.2 en 6.2