

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

Ceftriaxon 1,0 g Focus, poeder voor oplossing voor injectie.

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

1 injectieflacon bevat ceftriaxon 1,0 g in de vorm van ceftriaxon dinatrium.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor oplossing voor injectie.  
Nagenoeg wit of gelig, kristallijn, droog poeder.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

- Infecties van:
  - de ademhalingswegen, de keel en de neus
  - oren
  - nieren en de urinewegen
  - de huid en de onderliggende lagen, ook wondinfecties
  - de geslachtsorganen, incl. gonorrhoe
  - abdominale infecties; ceftriaxon moet samen met een geschikt antibioticum tegen anaërobe bacteriën worden toegediend.
  - beenderen en gewrichten
- Bloedvergiftiging (sepsis)
- Herseninfecties (meningitis)
- Lyme Borreliose (speciaal fase II en III) (tekenbeetziekte)
- Ceftriaxon kan profylactisch worden toegediend bij operaties als er een verhoogd infectierisico bestaat. Bij een colorectale operatie dient ceftriaxon gecombineerd met een antibacterieel agens met aanvullende anaërobe eigenschappen te worden toegediend.

Officiële lokale richtlijnen voor het juiste gebruik van antibiotica dienen in acht te worden genomen.

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

Route en wijze van toediening

Ceftriaxon 1,0 g Focus poeder voor oplossing voor injectie kan worden toegediend door middel van een intraveneuze bolusinjectie, door intraveneuze infusie of door een intramusculaire injectie na reconstitutie van de oplossing volgens de richtlijnen, die hieronder (rubriek 6.6) worden weergegeven.

De dosering en de toedieningswijze dienen te worden bepaald aan de hand van de ernst en de plaats van de infectie, de gevoeligheid van de ziekteveroorzakende micro-organismen, de leeftijd en de conditie van de patiënt.

Een intraveneuze injectie moet gedurende ten minste 2-4 minuten rechtstreeks in de ader worden toegediend of via het systeem voor intraveneuze infusie.

Oplosmiddelen die calcium bevatten (bijvoorbeeld Ringer- of Hartmann-oplossing) mogen niet worden gebruikt voor het oplossen van ceftriaxonflacons of om een gereconstitueerde flacon voor IV-toepassing verder te verdunnen, omdat zich hiermee een neerslag kan vormen. Neerslag van ceftriaxon-calcium kan ook plaatsvinden wanneer ceftriaxon wordt gemengd met calciumbevattende oplossingen via dezelfde IV-toedieningsweg. Daarom mag ceftriaxon niet worden gemengd met calciumbevattende oplossingen en mogen deze middelen niet tegelijk worden toegediend (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 6.2).

De intramusculaire wijze van toediening moet uitsluitend worden gebruikt in uitzonderlijke klinische gevallen (zie rubriek 4.3) en moet worden onderworpen aan een risico-analyse.

Voor de intramusculaire injectie moet het speciale advies, zoals hieronder en in rubriek 6.6 vermeld, worden opgevolgd.

Voor de intramusculaire toediening wordt Ceftriaxon 1,0 g Focus poeder voor oplossing voor injectie, opgelost in lidocaïnehydrochloride-oplossing, diep in de grote bilspier geïnjecteerd. Niet meer dan 1 gram ceftriaxon mag aan iedere zijde van het lichaam worden geïnjecteerd. De maximale dagelijkse dosering via intramusculaire toediening mag niet meer dan 2 gram bedragen. De samenvatting van de productkenmerken van lidocaïnehydrochloride-oplossing 1% moet ook in beschouwing worden genomen.

#### Standaarddosering:

*Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar met een lichaamsgewicht = 50 kg:*

De gebruikelijke dosering is 1-2 g ceftriaxon éénmaal daags (iedere 24 uur).

In geval van ernstige infecties of infecties die worden veroorzaakt door matig gevoelige micro-organismen, kan de dosering verhoogd worden tot 4 gram éénmaal daags, i.v. toegediend.

*Pasgeborenen (leeftijd 0 tot 14 dagen):*

20-50 mg per kg lichaamsgewicht, éénmaal daags intraveneus (elke 24 uur) toegediend.

Bij ernstige infecties mag de dagelijkse dosis van 50 mg per kg lichaamsgewicht niet worden overschreden.

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

20-80 mg per kg lichaamsgewicht, éénmaal daags intraveneus (elke 24 uur) toegediend.

Bij ernstige infecties mag de dagelijkse dosis van 80 mg per kg lichaamsgewicht niet worden overschreden, behalve bij meningitis (zie rubriek 4.2; speciale doseringsaanbevelingen).

Kinderen met een lichaamsgewicht van 50 kg of meer krijgen éénmaal daags de gebruikelijke dosering voor volwassenen toegediend (zie boven).

### *Ouderen:*

De doseringsaanbevelingen voor ouderen zijn hetzelfde als voor volwassenen en hoeven niet te worden aangepast.

Leeftijdsgroep	Normale dosering	Frequentie
Pasgeborenen (0 - 14 dagen)	20 - 50 mg/kg maximum: 50 mg/kg	éénmaal daags
Kinderen 15 dagen tot 12 jaar <50 kg	20 - 80 mg/kg maximum: 80 mg/kg	éénmaal daags
Jongeren 12 - 17 jaar ≥50 kg	1 - 2 g maximum: 4 g	éénmaal daags
Volwassenen ≥17 jaar	1 - 2 g maximum: 4 g	éénmaal daags
Ouderen	1 - 2 g maximum: 4 g	éénmaal daags

### Speciale doseringsaanbevelingen

#### *Meningitis:*

De behandeling wordt gestart met 100 mg per kg lichaamsgewicht, éénmaal daags toegediend – met als maximum 4 g per dag. Nadat de gevoeligheid van de ziekteverwekker is vastgesteld, kan de dosering dienovereenkomstig worden verlaagd.

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

#### *Peri-operatieve profylaxe:*

De normale dagelijkse dosering ceftriaxon moet 30 tot 90 minuten voor de operatie worden toegediend. Eén enkele toediening is voldoende.

#### *Gonorrhoe:*

Voor ongecompliceerde infecties: 250 mg, intramusculair, als enkele dosis. Voor gecompliceerde infecties dienen de beschikbare officiële richtlijnen in acht te worden genomen.

Syfilis (*Treponema pallidum*) moet uitgesloten worden alvorens men start met ceftriaxon aan de hand van diagnostische maatregelen (donker veld microscopie en bloedonderzoek zoals VDRL of RPR en FTA-ABS).

#### *Lyme-Borreliose (fase II en III):*

Bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar is de therapeutische dosering 50 mg/kg met een maximum van 2 g ceftriaxon, eenmaal daags gedurende 14 dagen. Kinderen tot 12 jaar krijgen 50-100 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal daags tot een maximum dagdosis van 2 g gedurende ten minste 14 dagen.

#### *Verminderde nierfunctie:*

In patiënten met een verminderde nierfunctie is een aanpassing van de ceftriaxondosering niet noodzakelijk, mits de leverfunctie intact is. In geval van een verminderde nierfunctie met een

verminderde creatinineklaring van <10 ml/min mag de dagelijkse dosering ceftriaxon bij volwassen patiënten niet meer dan 2 g bedragen.

*Verminderde leverfunctie:*

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een leverziekte, mits de nierfunctie intact is. (zie rubriek 4.8).

In geval zowel de nierfunctie als de leverfunctie ernstig verstoord is, dient de serumconcentratie van ceftriaxon met regelmatige tussenpozen gecontroleerd te worden en de dosering bij kinderen en volwassenen dienovereenkomstig te worden aangepast (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

*Hemodialyse en peritoneale dialyse:*

Omdat ceftriaxon slechts in zeer kleine mate dialyseerbaar is, is een extra dosis ceftriaxon na de dialyse niet noodzakelijk. De serumconcentraties moeten echter worden gecontroleerd om te bepalen of aanpassing van de dosis noodzakelijk is, omdat de eliminatiesnelheid in deze patiënten verminderd kan zijn.

Bij patiënten met continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) kan ceftriaxon of intraveneus of in geval van aan CAPD geassocieerde infecties direct worden toegevoegd aan de dialyse-oplossing (bijvoorbeeld 1-2 g ceftriaxon in de eerste dialysevloeistof van de betreffende dag van behandeling) (zie rubriek 6.6).

Behandelingsduur

De normale behandelingsduur is afhankelijk van de kenmerken van de infectie. Over het algemeen dient de toediening van ceftriaxon te worden voortgezet gedurende minimaal 48 tot 72 uur na het verdwijnen van de koorts en na het bewijs, dat het ziekteverwekkende agens verdwenen is. De aanbevelingen voor de dosering bij speciale indicaties moeten in beschouwing worden genomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor andere cefalosporinen.

Voorgaande onmiddellijke en/of ernstige overgevoeligheidsreactie op een penicilline of een ander bètalactamgeneesmiddel (zie rubriek 4.4).

- Ceftriaxon is gecontra-indiceerd in vroeggeborenen tot een gecorrigeerde leeftijd van 41 weken (zwangerschapsweken + weken na geboorte) en
- in pasgeborenen (tot een leeftijd van 28 dagen) met geelzucht of die hypoalbuminemie of acidose vertonen, omdat dit omstandigheden zijn, waarin de bilirubinebinding mogelijk verminderd is.
- in pasgeborenen als zij i.v. calciumbehandeling nodig hebben of verwacht wordt dat zij die nodig hebben (zie rubriek 4.4., 4.8 en 6.2) vanwege het risico op neerslaan van ceftriaxon-calcium.

Intramusculaire injectie van het geneesmiddel is gecontra-indiceerd:

- in kinderen jonger dan 2 jaar.
- gedurende de zwangerschap en het geven van borstvoeding.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Bij mogelijke of bewezen infecties met *Pseudomonas aeruginosa* moet een grote kans op resistentie (>60%) voor ceftriaxon in ten minste enige Europese landen in beschouwing worden genomen (zie rubriek 5.1).

Bij infecties door *Pseudomonas aeruginosa* met bewezen gevoeligheid voor ceftriaxon is een combinatie met aminoglycosiden gerechtvaardigd om secundaire resistentie te voorkomen.

Bij infecties, veroorzaakt door andere bacteriën, in patiënten met neutropene koorts moet behandeling met ceftriaxon gecombineerd worden met een aminoglycoside.

Bijzondere voorzichtigheid is vereist om ieder ander type van voorgaande overgevoeligheidsreacties op penicilline of op andere bètalactambevattende geneesmiddelen vast te stellen, omdat patiënten, die overgevoelig zijn voor deze geneesmiddelen, ook overgevoelig kunnen zijn voor ceftriaxon (kruisallergie).

Overgevoeligheidsreacties op ceftriaxon zijn meer waarschijnlijk in patiënten met enig ander type overgevoeligheidsreactie of bronchiale astma.

Injecties met ceftriaxon moeten met de nodige voorzichtigheid worden toegediend in patiënten met allergische diathesis, omdat overgevoeligheidsreacties zich sneller en ernstiger voordoen na intraveneuze injectie (zie rubriek 4.8).

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

Bij ernstig verminderde nierfunctie, samen met vermindering van de leverfunctie, is verlaging van de dosering vereist, zoals aangegeven in rubriek 4.2.

In geval van gelijktijdige vermindering van zowel de nier- als leverfunctie moet de ceftriaxonserumspiegel regelmatig worden gecontroleerd.

Iedere toediening van antibiotica kan leiden tot vermenigvuldiging van pathogenen, die resistent zijn voor het gebruikte werkzame bestanddeel. Teken van opeenvolgende secundaire infecties met zulke pathogenen (waaronder candida en fungi) moeten in de gaten worden gehouden. Secundaire infecties moeten dienovereenkomstig worden behandeld (zie rubriek 5.1).

Pseudomembraneuze colitis is gerapporteerd met bijna alle antibiotica, dus ook met ceftriaxon.

Deze diagnose moet in beschouwing worden genomen bij patiënten, die diarree krijgen gedurende of volgende op de behandeling met ceftriaxon (zie rubriek 4.8).

Regelmatige controle van de nier- en leverfuncties en hematologische parameters zijn vereist bij een langdurige behandeling (zie rubriek 4.8).

Ceftriaxon kan neerslaan in de galblaas en nieren en kan dan als schaduwen bij echografie te zien zijn (zie rubriek 4.8). Dit kan gebeuren in patiënten van alle leeftijden, maar is waarschijnlijker in zuigelingen en kleine kinderen, die gewoonlijk een hogere dosis ceftriaxon op basis van het lichaamsgewicht toegediend krijgen. In kinderen moeten doses hoger dan 80 mg/kg lichaamsgewicht vermeden worden – behalve bij meningitis – vanwege het verhoogde risico van precipitaten in de gal. Er is geen duidelijk bewijs van galstenen of van acute cholecystitis, welke zich ontwikkelt in kinderen of zuigelingen, die behandeld worden met ceftriaxon, en een conservatieve behandeling van ceftriaxonprecipitaat in de galblaas wordt aanbevolen.

### Interactie met calciumbevattende producten

Gevallen van fatale reacties met calciumceftriaxonprecipitaten in de longen en nieren van te vroeg geborenen en pasgeborenen die jonger zijn dan 1 maand zijn beschreven. In ten minste een geval werden ceftriaxon en calcium op verschillende tijdstippen en via verschillende intraveneuze wegen toegediend. In de beschikbare wetenschappelijke gegevens zijn geen rapporten aangetroffen aangaande intravasculaire precipitaten in patiënten, anders dan in pasgeborenen, die behandeld waren met ceftriaxon en calciumbevattende oplossingen of andere calciumbevattende producten. Uit in-vitro-onderzoeken bleek dat pasgeborenen een verhoogd risico vertonen op neerslag van ceftriaxon-calcium in vergelijking tot de andere leeftijdsgroepen.

In patiënten van alle leeftijden moet ceftriaxon niet worden gemengd of gelijktijdig worden toegediend met calciumbevattende IV-oplossingen, zelfs niet via verschillende infusielijnen of op verschillende tijdstippen.

Bij patiënten die ouder zijn dan 28 dagen kan ceftriaxon wel worden toegediend met calciumbevattende oplossingen als dit opeenvolgend gebeurt waarbij infusielijnen op verschillende plaatsen worden gebruikt of als de infusielijnen worden vervangen of tussen de twee infusies in grondig worden gespoeld met fysiologisch zout, om precipitatie te voorkomen. Bij patiënten die een continu infuus nodig hebben met calciumbevattende TPN-oplossing, kan het handig zijn een andere antibacteriële behandeling toe te dienen waarbij minder risico van precipitatie bestaat. Als het gebruik van ceftriaxon als noodzakelijk wordt beschouwd bij patiënten die een continue voeding nodig hebben, kunnen TPN-oplossingen en ceftriaxon tegelijk worden toegediend, op voorwaarde dat dit via verschillende infusielijnen en op verschillende plaatsen gebeurt. Als alternatief kan het infuus met TPN-oplossing worden stopgezet gedurende de infusie met ceftriaxon, waarbij ervoor moet worden gezorgd dat de infusielijnen tussen de twee oplossingen worden doorgespoeld (zie rubrieken 4.3, 4.8, 5.2 en 6.2).

Patiënten met een risico op galstasis/bezinking, bijvoorbeeld na voorgaande ingrijpende therapie, ernstige ziekte en totale parenterale voeding, hebben een verhoogd risico op pancreatitis (zie rubriek 4.8). Dat aan ceftriaxon gerelateerd precipitaat in de gal hierbij een beslissende rol speelt, kan niet worden uitgesloten.

Cefalosporinen als klasse hebben de neiging op het oppervlak van de membranen van rode bloedcellen te worden geabsorbeerd en te reageren met antilichamen, die gericht zijn tegen het geneesmiddel, waardoor een positieve Coombs' test en soms een tamelijk milde hemolytische anemie wordt verkregen. In dat opzicht kan er enige kruisreactiviteit met penicillines zijn.

Dit geneesmiddel bevat 3,6 mmol (ofwel 83 mg) natrium per dosis, wat in beschouwing moet worden genomen bij patiënten met een natrium-arm dieet.

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

### Aminoglycosiden:

In geval van gelijktijdige toediening van cefalosporinen en aminoglycosiden bestaat er een verhoogd risico op oto- en nefrotoxiciteit. Aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn. Verder moeten deze geneesmiddelen apart worden toegediend om fysisch-chemische onverenigbaarheid tussen ceftriaxon en aminoglycoside te vermijden.

Bacteriostatische antibiotica, zoals chlooramfenicol en tetracycline, kunnen de werking van ceftriaxon antagonistisch beïnvloeden, met name bij acute infecties, waarbij een snelle proliferatie van de micro-

organismen optreedt. Gelijktijdig gebruik van ceftriaxon en bacteriostatische antibiotica wordt daarom afgeraden.

#### Ceftriaxon/probenecide:

In tegenstelling tot andere cefalosporinen belemmert probenecide de tubulaire uitscheiding van ceftriaxon niet.

#### Orale contraconceptiva:

Ceftriaxon kan de werking van hormonale contraconceptiva negatief beïnvloeden. Er wordt daarom geadviseerd aanvullende niet-hormonale voorbehoedsmiddelen te gebruiken.

#### Andere:

##### *Diagnostische laboratoriumtesten:*

Bij behandeling met ceftriaxon kan, in zeldzame gevallen, de Coombs' test vals-positief zijn (zie rubriek 4.4).

Niet-enzymatische methoden om het suikergehalte in de urine te bepalen kunnen een vals-positief resultaat opleveren. Daarom moet het suikergehalte in de urine tijdens behandeling met ceftriaxon enzymatisch worden bepaald.

Testresultaten bij de bepaling van galactose in bloed kunnen bij toediening van ceftriaxon vals-positief zijn.

## **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen gegevens over het gebruik van ceftriaxon bij zwangere vrouwen. Ceftriaxon passeert de placenta. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen reproductietoxiciteit uit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg dient ceftriaxon tijdens de zwangerschap slechts toegediend te worden na een risico-evaluatie, uitgevoerd door de behandelend arts, met name gedurende het eerste trimester.

Ceftriaxon wordt in lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het voorschrijven aan vrouwen, die borstvoeding geven. Diarree en een fungusinfectie van de slijmvliezen kunnen optreden bij baby's die borstvoeding krijgen, waardoor de borstvoeding mogelijk moet worden gestaakt. Er bestaat kans op sensitisatie.

##### *Poeder voor oplossing voor injectie – intramusculaire toediening:*

Ceftriaxon en lidocaïne zijn 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 verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen machines te bedienen.

Met ongewenste effecten, zoals hypotensie of vertigo (zie rubriek 4.8) moet echter rekening worden gehouden.

#### 4.8 Bijwerkingen

Zeldzame, ernstige en in enkele gevallen fatale bijwerkingen zijn gerapporteerd bij te vroeg geboren en pasgeborenen (leeftijd < 28 dagen), die waren behandeld met intraveneuze ceftriaxon en calcium. Precipitaten van ceftriaxon-calciumzouten werd post-mortem waargenomen in de longen en nieren. Het hoge risico van precipitaat in pasgeborenen is te wijten aan hun lage bloedvolume en de langere halfwaardetijd van ceftriaxon in vergelijking met volwassenen (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

De volgende bijwerkingen, die spontaan of na stoppen van de behandeling verdwenen, zijn waargenomen in samenhang met het gebruik van ceftriaxon.

De definitie van de frequenties wordt weergegeven in onderstaande tabel:

zeer vaak: ( $\geq 1/10$ )	vaak: ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )
soms: ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ )	zelden: ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ )
zeer zelden, inclusief geïsoleerde gevallen: ( $< 1/10000$ )	

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

#### Infecties en parasitaire aandoeningen

*Soms:*

Mycosis van de genitaliën.

Superinfecties met niet-gevoelige micro-organismen.

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

*Zelden:*

Eosinofilie, leukopenie, granulocytopenie.

*Zeer zelden, inclusief geïsoleerde gevallen:*

Agranulocytose ( $< 500/\text{mm}^3$ ); in de meeste gevallen trad dit op na 10 dagen behandeling en een totale dosis van meer dan 20 g; verstoringen van de coagulatie; trombocytopenie. Een geringe verlenging van de protrombinetijd is beschreven.

Anemie (inclusief hemolytische anemie).

#### Immuunsysteemaandoeningen

*Vaak:*

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

*Zelden:*

Ernstige acute overgevoelighedsreacties tot aan anafylactische shock toe.

Lyell-syndroom/toxische epidermolyse, Stevens-Johnson-syndroom of erythema multiforme.

Ernstige, acute overgevoelighedsreacties en anafylactische shock vereisen onmiddellijke stopzetting van de toediening van ceftriaxon en de start van geschikte noodmaatregelen.

### **Zenuwstelselaandoeningen**

*Soms:*

Hoofdpijn, duizeligheid, vertigo.

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

*Soms:*

Stomatitis, glossitis, anorexia, misselijkheid, braken, buikpijn, dunne ontlasting of diarree. Deze ongewenste effecten zijn meestal mild van aard en nemen over het algemeen snel vanzelf af tijdens de behandeling of nadat de behandeling is gestaakt.

*Zeer zelden:*

Pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4).

Als ernstige, aanhoudende diarree optreedt tijdens of na de behandeling moet worden gedacht aan pseudomembraneuze colitis, wat een ernstige, zelfs levensbedreigende complicatie is, die meestal wordt veroorzaakt door *Clostridium difficile*.

Stopzetting van de therapie met ceftriaxon, afhankelijk van de indicatie, moet worden overwogen en geschikte behandelingsmaatregelen moeten worden genomen, bijvoorbeeld inname van specifieke antibiotica/chemotherapeutica met bewezen klinische werking.

Antiperistaltica zijn gecontra-indiceerd.

### **Lever- en galaandoeningen**

*Zeer vaak:*

Symptomatische precipitaten van ceftriaxoncalciumzout in de galbaas van kinderen/reversibele cholelithiasis in kinderen.

Deze bijwerking komt zelden voor bij volwassenen (zie hierna).

*Vaak:*

Verhoging van de leverenzymen in serum (ASAT, ALAT, alkalische fosfatase).

*Zelden:*

Pancreatitis (zie rubriek 4.4). Verhoging van leverenzymen.

Symptomatische precipitaten van ceftriaxoncalciumzout in de galblaas van volwassenen, die verdwijnen na onderbreken of staken van de therapie met ceftriaxon. Deze verschijnselen kwamen gewoonlijk slechts voor na toediening van hogere doses dan de aanbevolen standaarddosering. In de zeldzame gevallen, waarin de precipitaten gepaard gaan met klinische symptomen, zoals pijn, worden symptomatische maatregelen aanbevolen. Stoppen van de behandeling dient ook in overweging genomen te worden (zie rubriek 4.4).

### **Nier- en urinewegaandoeningen**

*Soms:*

Oligurie, verhoging van serumcreatinine.

*Zelden:*

Precipitaten van ceftriaxon in de nieren van pediatrische patiënten, voornamelijk bij kinderen ouder dan 3 jaar, die werden behandeld met of een hoge dagelijkse dosis (bijvoorbeeld meer dan 80 mg/kg lichaamsgewicht per dag) of met een totale dosis van meer dan 10 g ceftriaxon en bij wie tevens andere ernstige risicofactoren aanwezig waren (bijvoorbeeld beperkte vochttoediening).

Deze symptomen zijn echter reversibel na het staken van de behandeling met ceftriaxon.

## **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

*Vaak:*

Flebitis na intraveneuze toediening. Dit kan worden geminimaliseerd door langzaam te injecteren (2-4 minuten).

Pijn op de injectieplaats.

Bij een snelle, intraveneuze injectie kunnen intolerantiereacties optreden in de vorm van een gevoel van warmte of braken. Dit kan worden voorkomen door langzame injectie (2-4 minuten).

Pijn en verharding van het weefsel op de injectieplaats vindt plaats na intramusculaire injectie.

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

*Symptomen van intoxicatie:*

De typische symptomen van een overdosis komen in het algemeen overeen met de bijwerkingen.

Koliek vond zeer zelden plaats bij de aanwezigheid van nefropathie of cholelithiasis, wanneer hoge doses vaker werden gebruikt en sneller dan aanbevolen.

*Behandeling van intoxicatie:*

Overmatige serumconcentraties 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:

cefalosporines en aanverwante stoffen.

ATC-code: J 01 DD 04.

#### Werkingsmechanisme

Ceftriaxon heeft een bactericide werking, die berust op de remming van de synthese van de bacteriële celwand. Ceftriaxon heeft een hoge mate van stabiliteit in aanwezigheid van bètalactamasen, die geproduceerd worden door gramnegatieve en grampositieve bacteriën.

Synergistische effecten van ceftriaxon en aminoglycosiden t.o.v. bepaalde gramnegatieve bacteriën zijn in vitro waargenomen.

### Resistentiemechanisme

Ceftriaxon is werkzaam tegen organismen, die bepaalde typen bètalactamase produceren, bijvoorbeeld TEM-1. Het wordt echter geïnactiveerd door bètalactamases, die cefalosporinen efficiënt kunnen hydrolyseren, zoals veel van de breedspectrum bètalactamases en chromosomale cefalosporinases, zoals AmpC-type enzymen. Ceftriaxon is waarschijnlijk niet werkzaam tegen het merendeel van de bacteriën met penicillinebindende eiwitten, die een verminderde affiniteit hebben voor bètalactamgeneesmiddelen. Resistentie kan ook worden verworven door ondoordringbaarheid van bacteriën of door bacteriële effluxpompen. Meer dan één van deze vier wijzen van resistentie kunnen aanwezig zijn in hetzelfde organisme.

### Breekpunten

De *minimum inhibitory concentration* (MIC, volgens het Duitse Instituut voor Standaardisatie DIN 58940) is 4 mg/l (gevoelig) en 32 mg/l (resistent).

De MIC-breekpunten volgens het *Clinical and Laboratory Standards Institute* (voorheen *National Commitee for Clinical Laboratory Standards*) zijn 8 µg/ml (gevoelig), 16-32 µg/ml (matig gevoelig) en 64 µg/ml (resistent) voor Enterobacteriaceae en Staphylococcus spp. De respectievelijke 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 2µg/ml voor Haemophilus spp. en 0,25 µg/ml voor Neisseria gonorrhoea.

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

### Microbiologie

De prevalentie van verworven resistentie kan zowel geografisch als in tijd variëren voor de gekozen species. Lokale informatie over resistentie is gewenst, in het bijzonder wanneer ernstige infecties behandeld worden. Een deskundige dient zo nodig om advies gevraagd te worden, wanneer de lokale prevalentie voor resistentie zodanig is dat het aanwenden van het middel in elk geval voor bepaalde infecties twijfelachtig is.

#### Gewoonlijk gevoelige soorten

##### Grampositieve aëroben

Staphylococcus aureus\* (MRSA)  
Streptococcus agalactiae  
Streptococcus bovis  
Streptococcus pyogenes\*  
Streptococcus pneumoniae\*

##### Grampositieve anaëroben

Peptococcus niger  
Peptostreptococcus spp.

##### Gramnegatieve aëroben

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 meningitides \*  
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, waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn.

Grampositieve aëroben

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

Gramnegatieve aëroben

Citrobacter freundii<sup>1</sup>  
Enterobacter spp.<sup>1 3</sup>  
Pseudomonas aeruginosa <sup>\$ 2</sup>

Inherent resistente soorten

Grampositieve aëroben

Enterococcus faecalis  
Enterococcus faecium  
Listeria monocytogenes  
Staphylococcus aureus MRSA  
Staphylococcus epidermidis (MRSE)

Grampositieve anaëroben

Clostridium difficile

Gramnegatieve aëroben

Acinetobacter spp.  
Achromobacter spp.  
Aeromonas spp.  
Alcaligenes spp.

Flavobacterium spp.  
Legionella gormanii

Gramnegatieve anaëroben

Bacteroides spp.

Anderen

Chlamydia spp.  
Chlamydophila spp.  
Mycobacterium spp.  
Mycoplasma spp.  
Rickettsia spp.  
Ureaplasma urealyticum

\* Klinische werkzaamheid is aangetoond voor gevoelige isolaten in goedgekeurde klinische indicaties.

§ Soorten met natuurlijke intermediaire gevoeligheid.

<sup>1</sup> Enkele stammen produceren induceerbare of stabiel gederepresseerde chromosomaalgecodeerde cefalosporinasen en ESBL's (*bètalactamases met breed spectrum*) en zijn dus klinisch resistent voor cefalosporinen.

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

<sup>3</sup> Klinische effectiviteit is aangetoond voor gevoelige isolaten van *Enterobacter cloacae* en *Enterobacter aerogenes* in goedgekeurde klinische indicaties.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Na een dosis van 1-2 gram zijn concentraties aangetoond, die boven de MIC-waarden voor de meeste infectieveroorzakende pathogenen blijven gedurende meer dan 24 uur in meer dan 60 verschillende weefsels (inclusief longen, hart, galwegen, lever, tonsillen, middenoor, neusslijmvlies, botten) en in veel lichaamsvloeistoffen (inclusief de cerebrospinale vloeistof, pleuravocht als ook prostaat- en synoviale vloeistof).

### Absorptie

Ceftriaxon wordt volledig geabsorbeerd na intramusculaire toediening met plasmapiekconcentraties (ongeveer 80 mg/l), die worden waargenomen tussen 2 en 3 uur na toediening.

### Distributie

Ceftriaxon verdeelt zich goed over de verschillende compartimenten en passeert ook de placenta. Het gemiddelde distributievolume in gezonde volwassenen is 0,13 l/kg.

Ceftriaxon wordt reversibel gebonden aan albumine; de binding is 95% bij plasmaconcentraties onder 100 mg/l, waarbij het bindingspercentage afneemt als de concentratie toeneemt (tot 85% bij ceftriaxonplasmaconcentraties van 300 µg/ml).

### Serumspiegels

Na de intraveneuze infusie van 1 gram ceftriaxon gedurende 30 minuten was de serumspiegel direct na stoppen van het infusieproces 123,2 µg/ml en na 1,5; 4; 12 en 24 uur na de start van de infusie waren de concentraties respectievelijk 94,81; 57,8; 20,2 en 4,6 µg/ml.

Na een intramusculaire toediening van 1 gram ceftriaxon bedroeg de serumconcentratie na 1,5 uur 79,2 µg/ml en na 4, 12 en 24 uur na injectie respectievelijk 58,2; 35,5 en 7,8 µg/ml.

Ceftriaxon dringt de ontstoken hersenvliezen van pasgeborenen, zuigelingen en kinderen binnen. In de cerebrospinale vloeistof worden in ca. 4 uur piekconcentraties bereikt van 18 mg/l na een intraveneuze dosis van 50-100 mg/kg. In volwassen patiënten met meningitis worden binnen 2 tot 24 uur therapeutische concentraties verkregen met een dosering van 50 mg/kg.

Ceftriaxon passeert de placenta en wordt uitgescheiden in de moedermelk in lage concentraties.

### Biotransformatie

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

### Eliminatie

In het doseringsgebied van 0,15 tot 3 gram varieert de eliminatiehalfwaardetijd van 6 tot 9 uur, de totale plasmaklaring van 0,6-1,4 l/uur en de nierklaring van 0,3-0,7 l/uur.

50-60% van de ceftriaxon wordt als onveranderde werkzame stof in de urine geëlimineerd, terwijl het restant via de gal als microbiologisch niet-werkzame metaboliet in de feces wordt uitgescheiden.

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

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

De uitscheiding via de urine geschiedt door glomerulaire filtratie. Er vindt geen tubulaire uitscheiding plaats. Daarom is geen toename van de serumspiegel te verwachten in geval van de gelijktijdige toediening van probenecide en is deze feitelijk (zelfs bij een hogere dosis van bijvoorbeeld 1-2 g probenecide) niet gevonden.

### Niet-lineariteit

De farmacokinetiek van ceftriaxon is niet-lineair ten opzichte van de dosering. Deze niet-lineariteit wordt verklaard door een concentratie-afhankelijke vermindering van de binding aan plasma-eiwitten, die leidt tot een respectievelijke toename in distributie en eliminatie.

Met uitzondering van de eliminatiehalfwaardetijd zijn alle farmacokinetische parameters dosisafhankelijk.

Herhaalde toediening van 0,5 tot 2 gram resulteert in 15 tot 36% verhoging boven de waarden van de enkele toediening.

### Bijzondere patiëntengroepen

### Ouderen boven 75 jaar

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van ceftriaxon is ongeveer twee- tot driemaal langer vergeleken met die van jongvolwassenen.

In pasgeboren zuigelingen van 3 dagen oud is de halfwaardetijd van ceftriaxon in serum ongeveer 16 uur; in pasgeboren zuigelingen van 9 tot 30 dagen oud is deze ongeveer 9 uur.

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

Patiënten met een verminderde nierfunctie hebben een verhoogde uitscheiding van ceftriaxon in de gal. Patiënten met een verminderde leverfunctie hebben een verhoogde uitscheiding van ceftriaxon via de nieren. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van ceftriaxon is vrijwel niet verhoogd in deze patiëntgroepen.

Patiënten met zowel een verminderde nier- als leverfunctie kunnen een verhoogde ceftriaxonplasma-eliminatiehalfwaardetijd hebben.

Patiënten met een terminale nierinsufficiëntie vertonen een significant gestegen serumhalfwaardetijd van ongeveer 14 uur.

### Farmacokinetiek in bijzondere klinische omstandigheden

In de eerste levensweek wordt 80% van de dosis uitgescheiden in de urine; na de eerste maand loopt dit terug tot het niveau gelijk aan dat van volwassenen. In kinderen, jonger dan 8 dagen, is de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd gewoonlijk 2 tot 3 maal langer dan in jonge volwassenen.

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

De bijwerkingen (bijvoorbeeld maagdarmproblemen en nefrotoxiciteit), waarmee hoge parenterale doses cefalosporinen gepaard gaan, zijn na herhaalde toediening bij dieren reversibel gebleken. Na hoge doses ceftriaxon zijn diarree en de vorming van galstenen in de galblaas en nefropathie bij honden en apen waargenomen. Ceftriaxon heeft geen effect op de vruchtbaarheid of voortplanting en bezit geen mutagene werkzaamheid.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Hulpstoffen: geen.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Oplossingen, die ceftriaxon bevatten, mogen niet gemengd worden met of toegevoegd worden aan oplossingen, die andere producten bevatten. In het bijzonder mogen calciumbevattende oplossingen (Ringer- en Hartmann-oplossing) niet worden gebruikt voor het oplossen van ceftriaxon-flacons of om een gereconstitueerde flacon voor IV-toediening verder te verdunnen omdat zich een precipitaat kan vormen. Ceftriaxon mag niet worden gemengd of toegediend in combinatie 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 na openen is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 tot 8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt gezien dient het product direct te worden gebruikt. Als het product niet direct wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en bewaaromstandigheden de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Dit zou normaal gesproken niet langer mogen zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C. Ongebruikt product moet worden weggegooid.

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

Ongeopend:

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het opgeloste geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

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

Doorzichtige type-III glazen injectieflacons (15 ml), met rubberen stop en aluminium dop, voorzien van een plastic flip-off.

Verpakkingsgrootten: 1 en 5 injectieflacons

Ziekenhuisverpakkingen: 10 x 5 injectieflacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Instructies voor gebruik en hantering:

*Intraveneuze injectie:*

Ceftriaxon 1,0 g Focus poeder voor oplossing voor injectie, moet worden opgelost in 10 ml water voor injectie (resulterende volume 10,8 ml; concentratie 93 mg/ml). De injectie moet gedurende ten minste 2-4 minuten direct in de ader of via een systeem voor intraveneuze infusie worden toegediend. (zie rubriek 4.2).

*Intraveneuze infusie:*

Ceftriaxon 1,0 g Focus poeder voor oplossing voor injectie, moet worden opgelost in een van de volgende calciumvrije infusie-oplossingen: natriumchloride 0,9%, natriumchloride 0,45% en glucose 2,5%, glucose 5% of 10%, dextran 6% in glucose 5%, hydroxyethylzetmeel 6-10% infusies. Zie ook de informatie, zoals vermeld in rubriek 6.2.

De reconstitutie van de gebruiksklare oplossing voor infusie moet plaatsvinden in twee stappen om de reconstitutie van het noodzakelijk volume voor oplossing voor infusie mogelijk te maken:

1. Ceftriaxon 1,0 g Focus poeder voor oplossing voor injectie, wordt gereconstitueerd in de flacon met 10 ml van één van de intraveneuze oplossingen, waarmee het verenigbaar is. Deze oplossing moet worden overgebracht in een geschikte infusiezak. Er moet onder gecontroleerde en aseptische omstandigheden worden gewerkt.
2. Deze oplossing moet dan worden verdund met 9 ml meer van de verdunningsvloeistof om een eindvolume te verkrijgen van 20,5 ml en een concentratie van 49 mg/ml.

Dit volume van 20,5 ml van de gereconstitueerde oplossing voor infusie moet direct worden toegediend als een kortdurende infusie gedurende 30 min.

Kleinere hoeveelheden voor lagere doses, berekend op een mg/kg lichaamsgewicht basis, moeten dienovereenkomstig worden berekend.

#### *Intramusculaire injectie:*

Ceftriaxon 1,0 g Focus poeder voor oplossing voor injectie, moet worden opgelost in 3,5 ml van een 1% lidocaïnehydrochloride-oplossing. De oplossing (resultierend volume 4,2 ml; concentratie 238 mg/ml) moet worden toegediend door middel van een diepe intramusculaire injectie. Doses groter dan 1 gram moeten worden verdeeld en geïnjecteerd op meer dan één plaats. Niet meer dan 1 gram ceftriaxon mag worden geïnjecteerd op enige zijde van het lichaam (zie rubriek 4.2).

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

Ceftriaxon moet niet worden gemengd in één en dezelfde spuit met enig ander geneesmiddel dan 1% g/v lidocaïnehydrochloride-oplossing (uitsluitend voor intramusculaire injectie).

De gereconstitueerde oplossing moet tot 60 seconden worden geschud om er zeker van te zijn dat alle ceftriaxon is opgelost.

Na oplossing voor intramusculaire of intraveneuze injectie verschaffen de witte tot gelige, kristallijne poeders een bleekgele tot amberkleurige oplossing.

Gereconstitueerde oplossingen dienen visueel te worden geïnspecteerd. Alleen heldere oplossingen, die vrij zijn van zichtbare deeltjes, mogen gebruikt worden. Het gereconstitueerde product is uitsluitend bestemd voor éénmalig gebruik. Ongebruikte oplossing dient vernietigd te worden.

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

Focus Care Pharmaceuticals B.V.  
Lagedijk 1-3  
1541 KA Koog aan de Zaan

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

1,0 g: 29325

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

08 NOVEMBER 2001

08 FEBRUARI 2008

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

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 1 en 7: 2 mei 2011.