

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

Ceftriaxon Hikma 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie  
Ceftriaxon Hikma 1 g, poeder voor oplossing voor injectie of infusie  
Ceftriaxon Hikma 1 g, poeder voor oplossing voor infusie  
Ceftriaxon Hikma 2 g, poeder voor oplossing voor infusie

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

Elke ampul van 500 mg bevat 500 mg Ceftriaxon als 596,8 mg Ceftriaxon natrium  
Elke ampul van 1.000 mg bevat 1.000 mg Ceftriaxon als 1.193,7 mg Ceftriaxon natrium  
Elke ampul van 2.000 mg bevat 2.000 mg Ceftriaxon als 2.387,3 mg Ceftriaxon natrium

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie.  
Poeder voor oplossing voor infusie

Wit tot gelig poeder.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

- septicemie
- bacteriële meningitis
- infecties van botten of gewrichten
- infecties van de huid of weke delen
- pneumonie
- gonorroe

Ceftriaxon kan alleen worden gebruikt of in combinatie met een ander antibacterieel middel ter profylaxe van postoperatieve infecties na cardiovasculaire operaties, urologische procedures en na colorectale chirurgie. In het geval van colorectale chirurgie moet Ceftriaxon gecombineerd worden met een antimicrobieel middel met anaerobische dekking.

De officiële richtlijnen over adequaat gebruik van antibacteriële middelen dienen in acht te worden genomen.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Route en wijze van toediening

Ceftriaxon Hikma kan worden toegediend middels een intraveneuze bolusinjectie, door middel van intraveneus infusie of door middel van intramusculaire injectie na reconstitutie van de oplossing volgens onderstaande aanwijzingen (zie rubriek 6.6 Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel).

Intramusculaire injectie van het geneesmiddel is niet geïndiceerd bij kinderen < 2 jaar oud.

Dosering en wijze van toediening dient te worden bepaald aan de hand van de ernst en plaats van infectie, gevoeligheid van het veroorzakende micro-organisme en de leeftijd en toestand van de patiënt.

Verdunningsmiddelen die calcium bevatten (bijv. Ringer's of Hartmann's oplossing), mogen niet worden gebruikt voor de reconstitutie van Ceftriaxon ampullen of voor verdere verdunning van een gereconstitueerde ampul voor IV toediening, omdat zich precipitatie kan vormen. Precipitatie van Ceftriaxon -calcium kan eveneens optreden wanneer Ceftriaxon gemengd wordt met calciumbevattende oplossingen in dezelfde IV-lijn. Ceftriaxon en calcium mogen daarom niet worden gemengd of gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.3, 4.4 en 6.2).

### Normale dosering

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

De gebruikelijke dosering is 1-2 g Ceftriaxon, eenmaal daags toegediend (om de 24 uur). In ernstige gevallen van infectie of infecties veroorzaakt door matig-gevoelige micro-organismen kan de dosis worden verhoogd naar 4 g, eenmaal per dag toegediend.

*Pasgeborenen baby's en kinderen tot 12 jaar met een lichaamsgewicht van < 50 kg:*

De volgende doseringsschema's worden aanbevolen voor eenmaal daagse toediening:

- Pasgeborenen (tot 14 dagen oud): de aanbevolen dagelijkse dosis is 20-50 mg /kg lichaamsgewicht, de dosis mag 50 mg/kg lichaamsgewicht nooit overschrijden. De dosis is hetzelfde voor premature en à terme pasgeborenen.
- Kinderen (van 15 dagen-12 jaar): de aanbevolen dagelijkse dosis is 20-80 mg/kg lichaamsgewicht. Voor kinderen met een lichaamsgewicht van 50 kg of meer, wordt de standaard volwassen dosering aanbevolen. Intraveneuze doses boven 50 mg/kg lichaamsgewicht dienen per infuus te worden gegeven, over een periode van 30 minuten.

*Ouderen:*

De volwassen dosering hoeft niet te worden aangepast voor oudere patiënten onder de 75 jaar. Bij oudere patiënten boven 75 jaar wordt de helft van de volwassen dosis geadviseerd.

Leeftijdsgroep	Normale dosering	Frequentie
Pasgeborenen 0 - 14 dagen	20 - 50 mg/kg maximum: 50 mg/kg	eenmaal daags
Kinderen 15 dagen - 12 jaar <50 kg	20 - 80 mg/kg maximum: 80 mg/kg	eenmaal daags
Adolescenten 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: < 75 jaar	1 - 2 g maximum: 4 g	eenmaal daags
Ouderen: $\geq 75$ jaar	0,5 - 1 g maximum: 2 g	eenmaal daags

## Dosering in bijzondere situaties

### *Meningitis:*

Bij kinderen met bacteriële meningitis moet de therapie gestart worden met 100 mg/kg (niet meer dan 4 g), eenmaal daags toegediend.

Bij pasgeborenen jonger dan 2 weken mag de dosis niet hoger zijn dan 50 mg/kg/24 uur.

De behandelingsduur is afhankelijk van het verloop van de ziekte en het veroorzakende micro-organisme. Meestal zijn 1 à 2 weken voldoende.

### *Gonorrhoe:*

Bij ongecompliceerde gonorrhoe bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar en kinderen met een lichaamsgewicht van  $\geq 50$  kg dient intramusculair een eenmalige dosis van 250 Ceftriaxon te worden gegeven. In geval van minder gevoelige stammen kan een hogere dosis nodig zijn. Voor de behandeling dienen infecties door *Treponema pallidum* uitgesloten te worden.

Bij pasgeborenen jonger dan 2 weken dient voor profylaxe en behandeling van oftalmia neonatorum door *Neisseria gonorrhoea* en voor de profylaxe van gonokokken infecties bij baby's geboren bij moeders met onbehandelde gonorrhoe, een eenmalige dosis van 25-50 mg/kg intraveneus te worden gegeven. De dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 125 mg.

### *Lyme borreliosis:*

*Volwassenen:* 2 g eenmaal daags, gedurende 14-28 dagen.

*Kinderen:* 50-100 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal daags, tot een maximale dosis van 2 g, gedurende 14-28 dagen.

### *Perioperatieve profylaxe:*

Ter preventie van postoperatieve infectie bij besmette of mogelijk besmette operaties, wordt aanbevolen 30 tot 90 minuten voor de operatie een eenmalige dosis van 1-2 g, afhankelijk van het infectierisico, toe te dienen. Bij colorectale operaties dient Ceftriaxon gegeven te worden in combinatie met een antibacterieel middel dat actief is tegen anaëroben.

De dosisverlaging voor kinderen en andere speciale patiëntengroepen is zoals vermeld onder de normale dosering.

### *Nierinsufficiëntie:*

Bij patiënten met gestoorde nierfunctie is aanpassing van de Ceftriaxon dosis niet nodig, mits de leverfunctie normaal is. Alleen in gevallen van extreme nierinsufficiëntie (creatineklaring  $< 10$  ml/min) dient de dagelijkse dosis Ceftriaxon de 2 g niet te overschrijden.

In het geval van co-existente ernstige renale en hepatische insufficiëntie, en bij kinderen met extreme renale insufficiëntie dienen de serum Ceftriaxon concentraties regelmatig te worden gecontroleerd, en de dosering hierop aangepast.

Patiënten die hemodialyse of peritoneale dialyse ondergaan hoeven geen extra dosis Ceftriaxon na de dialyse te krijgen. De serumconcentraties moeten echter worden gecontroleerd, om te bepalen of dosisaanpassingen noodzakelijk zijn, omdat de eliminatiesnelheid bij deze patiënten verlaagd kan zijn.

### *Leverinsufficiëntie:*

De dosis bij patiënten met een leveraandoening hoeft niet te worden aangepast, mits de nierfunctie normaal is.

## Duur van de therapie

De normale duur van de therapie is afhankelijk van de respons. Zoals in het algemeen bij antibioticabehandelingen moet de toediening van Ceftriaxon nog minimaal 48 tot 72 uur worden voortgezet nadat de patiënt koortsvrij is of nadat bacteriële eradicaatie aangetoond is.

Hoge intraveneuze doses (> 1 g of  $\geq 50$  mg/kg lichaamsgewicht) Ceftriaxon dienen langzaam te worden toegediend (over een periode van minimaal 30 minuten) om hoge concentraties in de gal te voorkomen.

Wanneer lidocaïne gebruikt wordt als oplosmiddel dienen Ceftriaxon oplossingen alleen te worden gebruikt voor intramusculaire injectie.

### 4.3 Contra-indicaties

Ceftriaxon is gecontraïndiceerd:

- bij patiënten met overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel (Ceftriaxon) of voor één van de hulpstoffen.
- bij patiënten met vroegere onmiddellijke en/of ernstige overgevoeligheidsreactie op een penicilline of voor een ander bèta-lactam geneesmiddel (zie rubriek 4.4).
- bij premature pasgeborenen tot een gecorrigeerde leeftijd van 41 weken (weken zwangerschap + weken leven),
- in à terme pasgeborenen (tot 28 dagen):
  - met geelzucht, of die hypoalbuminemisch of acidotisch zijn omdat deze aandoeningen waarschijnlijk inhouden dat de bilirubinebinding gestoord is.
  - indien zij een (of indien verwacht wordt dat) IV calciumbehandeling nodig hebben, of calciumbevattende infusies vanwege het risico van precipitatie van Ceftriaxon -calcium (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 6.2).

Hyperbilirubinemische pasgeborenen en à terme pasgeborenen dienen niet met Ceftriaxon te worden behandeld. In vitro studies toonden aan dat Ceftriaxon bilirubine kan verhinderen te binden aan serum albumine en dat tengevolge hiervan zich mogelijk encefalopatie kan ontwikkelen bij deze patiënten.

Contra-indicaties voor lidocaïne moeten worden uitgesloten voordat een intramusculaire injectie van Ceftriaxon met lidocaïne als oplosmiddel wordt gegeven.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Voorzichtigheid is met name vereist om andere soorten vroegere overgevoeligheidsreacties vast te stellen voor penicilline of voor ander bèta-lactamgeneesmiddelen vanwege mogelijke kruisallergie.

Ceftriaxon dient tevens zeer voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met ernstige allergieën of astma, omdat dergelijke patiënten een grotere kans hebben om met een allergische reactie te reageren.

Injecties met Ceftriaxon moeten met de grootste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met allergische diathese, overgevoeligheidsreacties kunnen namelijk sneller optreden en ernstiger verlopen na intraveneuze injectie (zie rubriek 4.8).

Bij ernstige acute overgevoeligheidsreacties en anafylactische shock dient de toediening van Ceftriaxon onmiddellijk te worden afgebroken en moeten passende noodmaatregelen worden getroffen.

*Clostridium difficile* met diarree (CDAD) is gemeld bij het gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief Ceftriaxon en kan in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis. Behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale flora van het colon waardoor er overmatige groei optreedt van *C. difficile*.

*C. difficile* produceert toxines A en B die bijdragen aan de ontwikkeling van CDAD. Hypertoxineproducerende stammen van *C. difficile* veroorzaken morbiditeit en mortaliteit, omdat deze infecties refractor kunnen zijn voor antimicrobiële therapie en colectomie noodzakelijk maken. Bij patiënten die diarree krijgen na antibioticagebruik moet rekening worden gehouden met CDAD. Een

zorgvuldige medische anamnese is noodzakelijk omdat CDAD gemeld is na twee maanden na de toediening van antibacteriële middelen.

Indien CDAD verdenking bestaat, of als dit is vastgesteld, dient antibioticagebruik dat niet gericht is tegen *C. difficile* mogelijk te worden gestaakt. Passende vocht- en elektrolytenbehandeling, eiwit-supplementen, antibiotische behandeling van *C. difficile*, en operatieve beoordeling dienen te worden ingesteld, indien klinisch aangewezen.

Elke toediening van antibiotica kan multiplicatie van pathogenen die resistent zijn tegen het werkzame bestanddeel veroorzaken. Men dient bedacht te zijn op tekenen van achtereenvolgende secundaire infecties met dergelijke pathogenen (zoals candida en schimmel). Secundaire infecties dienen passend te worden behandeld (zie tevens rubriek 5.1). Bij patiënten die ernstige en persisterende, tevens hemorragische diarree ontwikkelen tijdens of na de behandeling met Ceftriaxon moet rekening worden gehouden met pseudomembraneuze colitis die grotendeels veroorzaakt is door *Clostridium difficile*, een potentieel levensbedreigende complicatie (zie rubriek 4.8).

Staken van de behandeling met Ceftriaxon moet worden overwogen afhankelijk van de onderliggende indicatie en passende maatregelen moeten worden getroffen: inname van antibiotica/chemotherapeutica met klinisch bewezen werkzaamheid. Antiperistaltica zijn gecontraïndiceerd.

### **Superinfecties met niet-gevoelige micro-organismen kunnen optreden, net als bij andere antibacteriële middelen.**

Op echografieën van de galblaas werden schaduwen, abusievelijk aangezien voor galstenen, gedetecteerd, meestal na hogere doses dan de standaard aanbevolen dosis. Deze schaduwen zijn echter precipitaten van calcium Ceftriaxon die na voltooiing of beëindiging van de Ceftriaxon therapie verdwijnen. Deze bevindingen gingen zelden gepaard met symptomen. In symptomatische gevallen wordt conservatieve niet-operatieve behandeling aanbevolen.

De arts moet beslissen of de Ceftriaxon behandeling in symptomatische gevallen moet worden gestaakt.

Er zijn gevallen beschreven van dodelijke reacties met calcium-Ceftriaxon precipitaties in longen en nieren bij premature en à terme pasgeborenen jonger dan 1 maand. Ten minste 1 van hen had Ceftriaxon en calcium op verschillende tijdstippen en via verschillende intraveneuze lijnen ontvangen. In de beschikbare wetenschappelijke data zijn geen meldingen van bevestigde intravasculaire precipitaties bij patiënten, anders dan pasgeborenen, behandeld met Ceftriaxon en calciumbevattende oplossingen of andere calciumbevattende producten. In vitro studies toonden aan dat pasgeborenen een verhoogd risico hebben op precipitatie van Ceftriaxon -calcium ten opzichte van andere leeftijdsgroepen.

Bij patiënten van willekeurige leeftijd dient Ceftriaxon niet te worden gemengd of gelijktijdig te worden toegediend met een calciumbevattende IV oplossing, zelfs niet via verschillende infuuslijnen of op verschillende infuuslocaties. Bij patiënten die ouder zijn dan 28 dagen kunnen Ceftriaxon en calciumbevattende oplossingen echter wel achtereenvolgens worden gegeven indien infuuslijnen op andere locaties gebruikt worden, of als de infuuslijnen vervangen worden of tussen de infusies grondig gespoeld worden met fysiologisch zoutoplossing om precipitatie te voorkomen. Bij patiënten die een continue infuus met calciumbevattende TPN oplossingen nodig hebben, kan de zorgverlener het gebruik van alternatieve antibacteriële middelen overwegen die niet een dergelijk risico van precipitatie met zich brengen. Indien het gebruik van Ceftriaxon noodzakelijk wordt geacht bij patiënten die continue voeding nodig hebben, kunnen TPN oplossingen en Ceftriaxon gelijktijdig worden toegediend, echter wel via verschillende infuuslijnen op verschillende locaties. Anderszins kan het infuus van TPN oplossing worden gestopt gedurende de periode van Ceftriaxon infuus, waarbij het advies om de infuuslijnen tussen de oplossingen te spoelen moet worden opgevolgd. (zie rubrieken 4.3, 4.8, 5.2 en 6.2).

Gevalen van pancreatitis, mogelijk met biliaire obstructie etiologie, zijn zelden gemeld bij patiënten die met Ceftriaxon werden behandeld. De meeste patiënten hadden risicofactoren van biliaire stasis en

biliaire sludge, d.w.z. een vroegere omvangrijke therapie, ernstige ziekte en totale parenterale voeding. Een trigger of cofactor van Ceftriaxon -gerelateerde biliaire precipitatie kan niet worden uitgesloten. In ernstige renale en hepatische insufficiëntie dient de dosering te worden gereduceerd in overeenstemming met de gegeven aanbevelingen.

Veiligheid en werkzaamheid van Ceftriaxon bij neonaten, zuigelingen en kinderen zijn vastgesteld voor de doseringen die beschreven zijn onder Dosering en wijze van toediening. Studies hebben aangetoond dat Ceftriaxon, zoals enkele andere cefalosporines, bilirubine kan verhinderen te binden aan serum albumine.

Ceftriaxon mag niet worden gebruikt bij neonaten (in het bijzonder premature) die risico lopen op het ontwikkelen van bilirubine encefalopathie.

Tijdens langdurige behandeling dient regelmatig een volledig bloedbeeld te worden bepaald.

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

Bacteriostatische antibiotica, zoals chlooramfenicol en tetracycline, kunnen de werkzaamheid van Ceftriaxon tegenwerken, met name bij acute infecties vergezeld van snelle proliferatie van micro-organismen. Het gelijktijdig gebruik van Ceftriaxon en bacteriostatische antibiotica wordt daarom niet aanbevolen.

Er werd tot nu toe geen stoornis van de renale functie waargenomen na gelijktijdige toediening van grote doses Ceftriaxon en potente diuretica (bijv. furosemide). Er is geen bewijs dat Ceftriaxon de renale toxiciteit van aminoglycosiden verhoogt. Er is geen effect zoals dat van disulfiram aangetoond na inname van alcohol na de toediening van Ceftriaxon. Ceftriaxon bevat geen N-methylthiotetrazole medium geassocieerd met mogelijke ethanolintolerantie en bloedingsproblemen van bepaalde andere cefalosporines. De eliminatie van Ceftriaxon wordt niet gewijzigd door probenecide.

In een in-vitro studie werden antagonistische effecten waargenomen met de combinatie van chlooramfenicol en Ceftriaxon.

Ceftriaxon kan de werkzaamheid van orale hormonale anticonceptiva negatief beïnvloeden. Om die reden wordt geadviseerd aanvullende (niet-hormonale) anticonceptie maatregelen te treffen tijdens de behandeling en in de maand na de behandeling.

Op basis van literatuurrapporten is Ceftriaxon incompatibel met amsacrine, vancomycine, fluconazol en aminoglycosiden.

Cefalosporines als klasse neigen tot absorptie op het oppervlak van de rode cel membranen en reageren met antilichamen gericht op het geneesmiddel met als gevolg een positieve Coombs' test en soms een vrij lichte hemolytische anemie. In dit opzicht kan er enige kruisreactiviteit zijn met penicillines.

Bij patiënten die met Ceftriaxon worden behandeld kan de Coomb's test in zeldzame gevallen vals-positief zijn. Ceftriaxon, kan net als andere antibiotica vals-positieve uitslagen geven voor galactosemie.

Ook kunnen niet-enzymatische methoden voor glucosebepaling in de urine vals-positieve uitslagen opleveren. Om die reden dient een bepaling van urineglucose tijdens therapie met Ceftriaxon enzymatisch te worden verricht.

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

##### Zwangerschap

Voor Ceftriaxon zijn beperkte klinische gegevens over blootstelling tijdens de zwangerschap beschikbaar.

Ceftriaxon passeert de placentabarière. Dierstudies geven geen aanwijzingen voor reproductieve toxiciteit. Omdat de veiligheid in humane zwangerschap niet is vastgesteld dient Ceftriaxon uitsluitend te worden gebruikt indien hier een duidelijke indicatie voor bestaat.

### Borstvoeding

Ceftriaxon wordt in lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk. Indien Ceftriaxon wordt toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft, is voorzichtigheid geboden.

### Vruchtbaarheid

In een niet-klinische studie werd een afname van spermakwaliteit gezien. De klinische relevantie van deze bevinding is onbekend.

## **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 om machines te bedienen.

Rekening moet echter worden gehouden met de mogelijkheid van incidentele duizeligheid.

## **4.8 Bijwerkingen**

### a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Er kunnen superinfecties, veroorzaakt door micro-organismen die niet-gevoelig zijn voor Ceftriaxon (candida, schimmel of andere resistente micro-organismen) ontwikkelen. Pseudomembraneuze colitis is een zeldzame bijwerking veroorzaakt door een infectie met *Clostridium difficile* tijdens de behandeling met Ceftriaxon. Daarom moet rekening worden gehouden met deze ziekte bij patiënten die zich presenteren met diarree na gebruik van antibacteriële middelen.

Zeer zeldzame gevallen van renale precipitatie zijn gemeld, voornamelijk bij kinderen ouder dan 3 jaar en die met ofwel zeer hoge doses zijn behandeld (d.w.z.  $\geq 80$  mg/kg/dag) of totale doses hoger dan 10 gram en met andere risicofactoren (bijv. vochtbeperking, bedlegerigheid enz.) Het risico voor precipitatievorming is verhoogd bij geïmmobiliseerde of uitgedroogde patiënten. Dit kan symptomatisch of asymptomatisch zijn, renale insufficiëntie en anurie tot gevolg hebben, en is reversibel na staken van Ceftriaxon .

Precipitatie van Ceftriaxon calciumzout in de galblaas is waargenomen, vooral bij patiënten die met hogere doses dan de aanbevolen standaarddosis behandeld werden. Bij kinderen toonden prospectieve studies een variabele incidentie van precipitatie bij intraveneuze toepassing, in sommige studies boven de 30 %. De incidentie lijkt lager te zijn bij langzame infusie (20-30 minuten). Dit effect is meestal asymptomatisch, maar in zeldzame gevallen gingen de precipitaties vergezeld van klinische symptomen zoals pijn, misselijkheid en braken. In deze gevallen is symptomatische behandeling aangewezen. Precipitatie is meestal reversibel na staken van Ceftriaxon .

Er zijn geïsoleerde gevallen van pancreatitis gemeld.

Coagulatiestoornissen zijn gemeld als zeer zeldzame bijwerkingen.

b. Tabel van bijwerkingen

De frequentie van onderstaande bijwerkingen is gemeten volgens de volgende conventie:

Ze<sup>e</sup>r vaak ( $\geq 1/10$ );

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

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

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

Ze<sup>e</sup>r zelden ( $< 1/10000$ ),

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

MedDRA Systeem Orgaanklassen	Vaak (1/100 tot <1/10)	Soms ( $\geq 1/1000$ tot < 1/100)	Zelden: ( $\geq 1/10000$ tot <1/1000 )	Ze <sup>e</sup> r zelden: (< 1/10000)	Onbekend
Infecties en parasitaire aandoeningen:			Mycose van de genitalia.		
Bloed-en lymfestelselaandoeningen			Eosinofilie, leukopenie, granulocytopenie, anemie (inclusief hemolytische anemie), trombocytopenie.	Stollingsstoornissen.	Agranulocytose ( $< 500/\text{mm}^3$ ). *
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactische en anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.4) , koorts, koude rillingen, urticaria.		
Zenuwstelselaandoeningen			Hoofdpijn, vertigo en duizeligheid.		
Maagdarmstelselaandoeningen	dunne ontlasting of diarree, nausea, braken, stomatitis, glossitis			Pseudomembraneuze enterocolitis (zie rubriek 4.4), pancreatitis, gastrointestinale hemorragie.	
Lever- en galaandoeningen			Symptomatische precipitatie van Ceftriaxon calciumzout in de galblaas (zie rubriek 4.4), stijging leverenzymen.		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Exantheem, allergische dermatitis, pruritus, rash, oedeem,		Stevens-Johnson syndroom, toxisch epidermaal necrolyse	

		erythema multiforme			
Nier- en urine­wegaandoeningen			Stijging serum creatinine, oligurie, glycosurie, hematurie, verhoogde bloedcreatinine	Precipitaten in nieren bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.4).	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Flebitis na intraveneuze toediening. **		

\*De meeste gevallen traden 10 dagen na aanvang van de therapie of na een totale dosis van 20 g of meer op.

\*\* Dit kan worden geminimaliseerd door langzame injectie (in 2-4 minuten)

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Intramusculaire injectie zonder lidocaïne is pijnlijk.

d. Pediatrische populatie

Zelden werden ernstige en in enkele gevallen dodelijke bijwerkingen gemeld bij premature en à terme pasgeborenen (leeftijd < 28 dagen) die behandeld waren met intraveneuze Ceftriaxon en calcium. Post-mortem werden precipitaties van Ceftriaxon calciumzout waargenomen in longen en nieren.

Het hoge risico van precipitatie bij pasgeborenen is te wijten aan hun lage bloedvolume en de langere halfwaardetijd van Ceftriaxon in vergelijking met volwassenen (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

#### 4.9 Overdosering

In het geval van overdosis kan nausea, braken en diarree optreden. Ceftriaxon concentratie kan niet worden gereduceerd door middel van hemodialyse of peritoneale dialyse. Er is geen specifiek antidotum. Behandeling is symptomatisch.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Derde generatie cefalosporines, ATC code: J01DD04

#### Werkingsmechanisme

Ceftriaxon heeft bactericide activiteit door remming van de bacteriële celwandsynthese. Ceftriaxon heeft een hoge graad van stabiliteit in aanwezigheid van  $\beta$ -lactamases-geproduceerd door Gram-negatieve en Gram-positieve bacteriën  
Onder testcondities zijn synergistische effecten waargenomen op bepaalde Gram-negatieve bacteriën tussen Ceftriaxon en aminoglycosiden.

## Farmacokinetiek en farmacodynamische relatie

De mate van bactericide activiteit is afhankelijk van de tijdsperiode wanneer de serumspiegel de minimale remmende concentratie (MIC) van het pathoëen overschrijdt.

## Sensibiliteit

De gebruikelijke verdunningserie wordt gebruikt voor testen van Ceftriaxon. De volgende minimale remmende concentraties werden gedefinieerd voor gevoelige en resistente ziekteverwekkers.

### EUCAST breekpunten

<b>Pathoëen</b>	<b>Gevoelig</b>	<b>Resistent</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	--*	--*
<i>Streptococcus (serolog. Gr. A, B, C, G)</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0.12mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0.12mg/l
<i>Niet species specifiek breekpunten**</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

\*gevoeligheid van staphylococci voor Ceftriaxon wordt afgeleid uit de methicilline gevoeligheid.

\* in het algemeen op basis van serum farmacokinetiek

## Microbiologie

Ceftriaxon is meestal werkzaam tegen de volgende micro-organismen *in vitro* en klinische infecties. De lijst is niet uitputtend en focust op organismen met bijzonder klinisch belang.

De prevalentie van verkregen resistentie kan geografisch en voor geselecteerde species ook in de tijd variëren. Lokale informatie over resistentie is gewenst, met name wanneer ernstige infecties worden behandeld. Indien nodig moet een deskundig advies worden ingewonnen wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat het gebruik van het middel voor een aantal type infecties op zijn minst twijfelachtig is.

### **Vaak voorkomende gevoelige species (d.w.z. resistentie < 10 % in alle EU lidstaten)**

Gram-positieve aëroben:

MS<sup>a</sup> coagulase negatieve *Staphylococcus spp.* (inclusief *S. epidermis*)\*

MS<sup>a</sup> *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*)<sup>2</sup>

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

*Haemophilus influenzae* \*

*Haemophilus para-influenzae*\*

*Klebsiella* spp. (including *K. pneumoniae* en *K. oxytoca*)\*<sup>1</sup>

*Moraxella catarrhalis*\*

*Morganella morganii*\*

*Neisseria gonorrhoea* (inclusief penicilline-resistente isolaten)\*

*Neisseria meningitidis*\*

*Salmonella* spp. (including *S. typhimurium*)

*Serratia* spp. (inclusief *Serratia marsescens*)\*<sup>2</sup>

*Shigella* spp.

*Proteus mirabilis*\*<sup>1,2</sup>

### Species waarbij verworven resistentie een probleem kan vormen (d.w.z. resistentie $\geq 10$ % in ten minste een EU lidstaat)

Gram-negatieve aëroben:

*Pseudomonas aeruginosa*

*Enterobacter* spp. (inclusief *E. aerogenes* en *E. cloacae*)\*<sup>2</sup>

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

*Proteus* spp. (inclusief *P. mirabilis* en *P. vulgaris*)\*<sup>+</sup>

Anaeroben:

*Bacteroides* spp.\*

*Peptostreptococcus* spp.\*

### Inherent resistente organismen

Gram-positieve aëroben:

MR<sup>b</sup> coagulase negatieve *Staphylococcus* spp. (inclusief *S. epidermidis*)

MR<sup>b</sup> *Staphylococcus aureus*

*Enterococcus* spp.

*Listeria monocytogenes*

Gram-negatieve aëroben:

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Ureaplasma urealyticum*

Anaeroben:

*Clostridium* spp.\*

Overige:

*Chlamydia* spp.

*Mycoplasma* spp.

<sup>a</sup>Methicilline-gevoelig

<sup>b</sup>Methicilline-resistent

\* Species waarvoor de effectiviteit van Ceftriaxon aangetoond is in zowel *in vitro* als *in vivo* studies

<sup>1</sup> enkele stammen die ESBLs' produceren (breed-spectrum bèta-lactamases) kunnen klinisch resistent zijn voor therapie met cefalosporines ondanks duidelijke *in vitro* gevoeligheid en moeten als resistent worden beschouwd.

<sup>2</sup> Sommige stammen produceren induceerbare chromosoomgecodeerde cefalosporinasen. De inductie of stabiele derepressie van deze chromosomale bèta-lactamasen gedurende of voor blootstelling aan cefalosporines leidt tot resistentie voor alle huidig beschikbare cefalosporines. Het gebruik van Ceftriaxon in infecties die veroorzaakt zijn door deze pathogenen moet worden afgeraden, met name wanneer er alternatieven voorhanden zijn.

<sup>+</sup> Voor deze species is een hoge mate van resistentie waargenomen

### Resistentie

Ceftriaxon kan actief zijn tegen organismen die sommige soorten bèta-lactamasen produceren, bijvoorbeeld TEM-1. Het wordt echter geïnactiveerd door bèta-lactamasen die cefalosporines effectief hydrolyseren, zoals veel van de breed-spectrum bèta-lactamasen en chromosomale cefalosporinasen, zoals AmpC type enzymen.

Ceftriaxon is niet actief tegen de meerderheid van bacteriën met penicillinebindende eiwitten die verminderde affiniteit hebben voor bèta-lactam geneesmiddelen. De resistentie kan tevens worden gemedieerd door bacteriële impermeabiliteit of door bacteriële medicatie-efflux pompen. Meer dan een van deze vier vormen van resistentie kan in hetzelfde organisme aanwezig zijn.

Infecties door gevoelige stammen van *Pseudomonas aeruginosa* dienen uitsluitend te worden behandeld in combinatie met een aminoglycoside om secundaire resistentie te voorkomen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie na intramusculaire toediening

Ceftriaxon wordt volledig geabsorbeerd na intramusculaire toediening met peak plasma concentraties (ongeveer 80 mg/l) tussen 2 en 3 uur na dosering.

### Distributie

De farmacokinetiek van Ceftriaxon is niet-lineair. Met uitzondering van de eliminatie halfwaardetijd, zijn alle farmacokinetische parameters dosisafhankelijk. Herhaalde dosering resulteert in 15 % - 36 % accumulatie.

Ceftriaxon wordt reversibel gebonden aan albumine. De binding is 95 % bij plasma concentraties van minder dan 100 mg/l waarbij het bindingspercentage daalt bij toename van de concentratie (tot 85 % op Ceftriaxon plasma concentraties van 300 µg/ml). Het distributievolume is 7-12 l. Ceftriaxon penetreert de weefsels en weefselvloeistoffen goed. Na een dosis van 1-2 g, bleven de concentraties voor de meeste infectieveroorzakende pathogenen gedurende 24 uur in meer dan 60 verschillende weefsels boven de MIC waarden (inclusief longen, hart, galwegen, lever, tonsillen, middenoor, nasale mucosa, botten) en in veel weefselvloeistoffen (inclusief CSF, pleuravocht en prostaat- en synoviaalvocht). Ceftriaxon penetreert de ontstoken meninges van neonaten, baby's en kinderen. In het CSF worden piekconcentraties van 18 mg/l bereikt, na een 50-100 mg/kg intraveneuze dosis, in ongeveer vier uur. Bij volwassen patiënten met meningitis worden therapeutische concentraties binnen 2-24 uur bereikt met een dosis van 50 mg/kg.

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

### Metabolisme

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

### Eliminatie

In een dosisbereik van 0,15 tot 3 g variëren de eliminatie halfwaardetijden van 6 tot 9 uur. Totale plasma klaring is 0,6–1,4 l/u en renale klaring is 0,3–0,7 l/u.

50–60 % van Ceftriaxon wordt geëlimineerd als ongewijzigde actieve stof in de urine terwijl het restant uitgescheiden wordt via de gal, en eventueel in de feces als microbiologisch inactieve stoffen. Ceftriaxon concentreert zich in de urine. De urineconcentraties zijn 5-10 maal hoger dan die in het plasma.

### Speciale patiëntengroepen

#### *Ouderen boven 75 jaar:*

De plasma eliminatie halfwaardetijd van Ceftriaxon is ongeveer 2-3 maal hoger in vergelijking met jongere volwassenen.

#### *Pasgeborenen:*

De plasma eliminatie halfwaardetijd van Ceftriaxon bij baby's jonger dan 8 dagen is ongeveer 2-3 maal hoger in vergelijking met jonge volwassenen. 70 % van de dosis wordt ongewijzigd in de urine uitgescheiden.

#### *Patiënten met gestoorde nier- of leverfunctie:*

Patiënten met een gestoorde renale functie hebben een verhoogde uitscheiding van Ceftriaxon in de gal. Patiënten met een gestoorde leverfunctie hebben een verhoogde renale uitscheiding van Ceftriaxon. De plasma eliminatie halfwaardetijd van Ceftriaxon is bijna niet verhoogd in deze patiëntgroepen. Patiënten met een gestoorde nierfunctie, alsmede een gestoorde leverfunctie, hebben mogelijk een verhoogde Ceftriaxon plasma eliminatie halfwaardetijd.

#### *Farmacokinetiek in speciale klinische situaties*

in de eerste levensweek wordt 80 % van de dosis uitgescheiden in de urine; gedurende de eerste maand daalt dit naar waarden die overeenkomen met die van volwassenen. Bij baby's jonger dan 8 dagen is de gemiddelde eliminatie halfwaardetijd ongeveer twee tot driemaal langer dan die van jonge volwassenen.

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

Niet-klinische data op basis van conventionele studies naar acute toxiciteit, herhaalde dosistoxiciteit en genotoxiciteit onthulden geen speciaal risico voor mensen dan die reeds in andere onderdelen van de Samenvatting zijn besproken. In ratten werd een afname van de spermaproductie, volume en motiliteit waargenomen bij een dosis die vergelijkbaar of lager is dan de humane dosis in mg/kg. Er werd geen effect gezien op de fertiliteit of reproductieprestaties in de rat bij een dosis die ongeveer 20 maal hoger was dan de humane dosis. Er werd geen embryofoetale toxiciteit of teratogeniciteit waargenomen in de muis, rat en primaten bij doses van respectievelijk 20, 20 en 3 maal hoger dan de humane dosis.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Dit geneesmiddel bevat geen hulpstoffen.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Oplossingen die Ceftriaxon bevatten dienen niet gemengd te worden met of toegevoegd te worden aan andere middelen. In het bijzonder verdunningsmiddelen die calcium bevatten (bijv. Ringer's oplossingen of Hartmann's oplossing), mogen niet worden gebruikt voor de reconstitutie van Ceftriaxon ampullen of voor verdere verdunning van een gereconstitueerde ampul voor IV toediening omdat zich precipitatie kan vormen. Ceftriaxon mag niet worden gemengd of gelijktijdig worden toegediend met calciumbevattende oplossingen (zie rubriek 4.2, 4.3, 4.4 en 4.8).

Op basis van literatuurrapporten is Ceftriaxon incompatibel met amsacrine, vancomycine, fluconazol en aminoglycosiden en labetalol.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Na oplossen en verdunnen van het medicinale product, is de chemische en fysieke in-use stabiliteit voor de gereconstitueerde oplossing aangetoond voor 6 uur bij een temperatuur van 25°C. Vanuit microbiologisch perspectief dient de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk gebruikt te worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de in-use opslag tijden en omstandigheden voor het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en dient meestal niet langer dan 24 uur bij 2 tot -8°C te zijn, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

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

Bewaren beneden 25°C.

De container in de buitenverpakking bewaren.

Na reconstitutie: Bewaren bij 2-8°C.

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

Ceftriaxon Hikma 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie en Ceftriaxon Hikma 1 g, poeder voor oplossing voor injectie of infusie

Heldere en kleurloze 10 ml Type I glazen injectieflacons. De injectieflacons zijn verzegeld met een grijze chloorbutyl rubberen stop en aluminium flip-off.

Ceftriaxon Hikma 1 g, poeder voor oplossing voor infusie en Ceftriaxon Hikma 2 g, poeder voor oplossing voor infusie.

Heldere en kleurloze 100 ml Type I glazen injectieflacons. De injectieflacons zijn verzegeld met een grijze chloorbutyl rubberen stop en aluminium flip-off.

Verpakkingen met 1, 5, 7 of 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Instructies voor gebruik en andere instructies**

#### Bereiding van oplossingen voor injectie of infusie

Ceftriaxon is een steriel poeder voor infusie of injectie, en dient daarom te worden te worden gereconstitueerd voor toediening aan de patiënt. Het volume van het verdunningsmiddel voor de reconstitutie is afhankelijk van de toedieningsmethode.

#### Intramusculaire injectie:

500 mg Ceftriaxon moet worden opgelost in 2 ml, en 1 g in 3,5 ml, van 1 % lidocaïne hydrochloride oplossing. De gereconstitueerde oplossing moet worden toegediend door diepe intramusculaire injectie. Aanbevolen wordt doses groter dan 1 g niet in één locatie te injecteren. Oplossingen die lidocaïne bevatten dienen niet intraveneus te worden toegediend.

#### Intraveneuze injectie:

1 g Ceftriaxon dient te worden opgelost in 10 ml water voor injecties. De intraveneuze injectie dient in 2-4 minuten te worden toegediend.

### Intraveneus infuus:

1 g of 2 g Ceftriaxon moet worden opgelost in 10 ml van een van de volgende calciumvrije oplossingen: Natriumchloride 0,9 %, natriumchloride 0,45 % / dextrose 2,5 %, dextrose 5 %, dextrose 10 %, dextran 6 % / dextrose 5 %, fructose 5 %, water voor injecties.

De inhoud van de ampul (10 ml) moet verder worden verdund tot een volume van ten minste 40 ml voor infusie. De intraveneuze infusie dient in minstens 30 minuten te worden toegediend.

Vanwege de mogelijkheid van interactie, dient Ceftriaxon oplossing niet te worden gemengd met oplossingen die andere antibiotica bevatten (zie rubriek 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid) of met andere infusievloeistoffen dan hierboven genoemd. Waar mogelijk dient de reconstitutie / verdunning plaats te vinden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Voeg het aanbevolen volume van de reconstitutie oplossing en schud goed totdat de inhoud van de ampul volledig opgelost is. De oplossing dient voor gebruik visueel geïnspecteerd te worden. Alleen heldere oplossingen die praktisch vrij zijn van deeltjes mogen gebruikt worden.

Na reconstitutie uitsluitend voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Na reconstitutie van Ceftriaxon is bescherming tegen licht niet noodzakelijk. De kleur van de gereconstitueerde oplossingen varieert van geel tot oranje, afhankelijk van de duur van opslag, concentratie en oplosmiddel, maar dit heeft geen invloed op de werkzaamheid van de actieve bestanddeel.

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó n,º 8, 8A e 8B – Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal  
Tel.: +351 219 608 410  
Fax: +351 219 615 102  
geral@hikma.pt

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

Ceftriaxon Hikma 500 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie	RVG 29389
Ceftriaxon Hikma 1 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie	RVG 29390
Ceftriaxon Hikma 1 g poeder voor oplossing voor infusie	RVG 29391
Ceftriaxon Hikma 2 g poeder voor oplossing voor infusie	RVG 29392

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

Datum van eerste verlening: 27 juli 2004

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3 en 5.1: 2 maart 2011