

BIJLAGE I

LIJST VAN NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN EN STERKTES VAN DE GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWIJZES, AANVRAGERS, REGISTRATIEHOUDERS IN DE LIDSTATEN

<u>Lidstaten</u>	<u>Registratiehouders</u>	<u>Aanvragers</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>
Duitsland	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 6250 Kundl, Oostenrijk	-	Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intramusculair en intraveneus gebruik
Duitsland	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 6250 Kundl, Oostenrijk	-	Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	2 g	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Finland	-	Sandoz A/S C.F. Tietgens Boulevard 40 5220 Odense SØ, Denemarken	Lendacin 1 g injectio-/infusiokuiva- aine, liuosta varten	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intramusculair en intraveneus gebruik
Finland	-	Sandoz A/S C.F. Tietgens Boulevard 40 5220 Odense SØ, Denemarken	Lendacin 2 g infusiokuiva-aine, liuosta varten	2 g	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Verenigd Koninkrijk	-	Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9QE Verenigd Koninkrijk	Ceftriaxone 1g powder for solution for injection/infusion	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intramusculair en intraveneus gebruik
Verenigd Koninkrijk	-	Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9QE Verenigd Koninkrijk	Ceftriaxone 2 g powder for solution for infusion	2 g	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN CEFTRIAXON TYROL PHARMA EN AANVERWANTE NAMEN (zie bijlage I)

Ceftriaxon is een antibioticum, een semi-synthetische cefalosporine van de derde generatie. Het doodt een brede reeks van Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën door remming van de synthese van mucopeptide in de bacteriecelwand. De werkzaamheid van ceftriaxon voor een aantal klinisch relevante ontstekingen is vastgesteld gedurende meer dan tien jaar van therapeutische toepassing.

Na parenterale toediening dringt de stof door in vrijwel alle lichaamsweefsels, met inbegrip van de cerebrospinale vloeistof.

Ceftriaxon wordt hoofdzakelijk gedistribueerd in extracellulair water en het bindt op een concentratie-afhankelijke wijze aan albumine. Bij normale volwassenen heeft ceftriaxon een relatief lange biologische halfwaardetijd ($t_{1/2}$) en wordt het uitgescheiden via glomerulaire filtratie en biliaire excretie.

De aanvrager/houder van een vergunning voor het in de handel brengen is verzocht de baten/risico-verhouding van de verschillende doseringsadviezen voor pasgeborenen te bespreken. Het ging daarbij met name om het onderscheid dat wordt gemaakt tussen neonaten tot 14 dagen oud en neonaten in de leeftijd van 15 tot 28 dagen, en om de toepassing van doses hoger dan 50 mg/kg/dag. De aanvrager legde een aantal publicaties uit de literatuur voor om toe te lichten waarom is afgeweken van het ICH-richtsnoer voor klinisch onderzoek van geneesmiddelen in de pediatrie populatie (CPMP/ICH/2711/99), waarom is uitgegaan van 0-14 en 15-28 dagen in plaats van de meer gangbare definitie van neonaten, te weten 'tot 28 dagen na de geboorte', en waarom voor de verschillende toegepaste doseringsregimes is gekozen.

Baten/risico-overwegingen

In de meeste studies werd voor de behandeling van ontstekingen bij neonaten 50 mg/kg/dag gebruikt. Er zijn in beperkte mate gegevens ingediend waaruit blijkt dat er doseringen van meer dan 50 mg/kg/dag zijn gebruikt bij neonaten die niet aan meningitis leden. Gedurende de eerste weken na de geboorte verandert het vermogen om ceftriaxon te klaren, alhoewel niet terdege is vastgesteld wanneer dit precies gebeurt.

Ondanks uitgebreid onderzoek door de aanvrager kon met de beperkte en nogal verouderd aandoende wetenschappelijke informatie niet wetenschappelijk worden aangetoond waarom het noodzakelijk zou zijn om af te wijken van doseringsadviezen die in verschillende lidstaten al jaren zijn toegelaten zonder twijfels over de veiligheid. Het is zelfs zo dat de WHO voor zuigelingen van tussen de 7 dagen en 2 maanden oud in geval van meningitis een dosering aanbeveelt van respectievelijk 80 mg/kg per dag en 2 x 50 mg/kg elke 12 uur (max. eenmalige dosis 4 g).

Met het voorgestelde doseringsbereik van 20-50-80 mg/kg/dag kan worden voortgebouwd op de langdurige therapeutische ervaring die wordt ondersteund door aanbevelingen van wetenschappelijke verenigingen.

Toch werd besloten ceftriaxon te contra-indiceren voor neonaten en prematuren met hyperbilirubinemie, omdat in-vitrostudies hebben uitgewezen dat ceftriaxon bilirubine van zijn bindingsplek aan serumalbumine kan verdringen en dat zich bij deze patiënten bilirubine-encefalopathie kan ontwikkelen. Voorts werd, op basis van enkele meldingen van fataal verloop, besloten ceftriaxon te contra-indiceren voor neonaten die een gelijktijdige calciumbehandeling moeten ondergaan, vanwege zeldzame ernstige bijwerkingen die zijn gerapporteerd bij zowel premature als voldragen pasgeborenen, waarvan sommige de dood tot gevolg hadden. Sommige van deze pasgeborenen die waren behandeld met intraveneuze ceftriaxon en calcium, kregen op verschillende tijden en via verschillende intraveneuze lijnen ceftriaxon en calcium toegediend. In de longen en de nieren van de overleden prematuren werden neerslagen van calcium-ceftriaxon geconstateerd. Het hoge risico van precipitatie is te wijten aan het lage bloedvolume van de pasgeborenen. Bovendien is de halveringstijd langer dan bij volwassenen.

Rekening houdend met de lange klinische ervaring in termen van werkzaamheid en veiligheid met de voorgestelde posologie, werden nadere klinische proeven niet noodzakelijk geacht.

Het CHMP kwam derhalve tot het volgende doseringsadvies:

Normale dosis

De gebruikelijke dosis is 1-2 g ceftriaxon, eenmaal daags (elke 24 uur) toegediend. In geval van ernstige ontstekingen of ontstekingen als gevolg van gematigd gevoelige micro-organismen kan de dosis worden verhoogd naar 4 g, eenmaal daags intraveneus toegediend.

Pasgeborenen (leeftijd 0 tot 14 dagen):

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

Bij ernstige ontstekingen 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, eenmaal daags intraveneus (elke 24 uur) toegediend.

Bij ernstige ontstekingen mag de dagelijkse dosis van 80 mg per kg lichaamsgewicht niet worden overschreden, **behalve bij meningitis (zie speciale doseringsadviezen)**.

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

Speciale doseringsadviezen

Meningitis:

De behandeling wordt geïnitieerd met 100 mg per kg lichaamsgewicht, eenmaal 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 dosis niet hoger zijn dan 50 mg/kg/24 uur.

Voorts heeft het CHMP besloten tot de volgende wijzigingen voor de samenvatting van de productkenmerken:

4.3 Contra-indicaties

Pasgeborenen en prematuren met hyperbilirubinemie mogen niet met ceftriaxon worden behandeld. Uit in-vitrostudies is gebleken dat ceftriaxon bilirubine van zijn bindingsplek aan serumalbumine kan verdringen en dat zich bij deze patiënten bilirubine-encefalopathie kan ontwikkelen.

Calciumbehandeling vanwege het risico van precipitatie van calcium-ceftriaxon bij pasgeborenen.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er kan zich precipitatie van ceftriaxon voordoen in de galblaas en **nieren**. De neerslagen kunnen worden waargenomen als schaduwen bij echografisch onderzoek (zie rubriek 4.8). Precipitatie kan bij patiënten van elke leeftijd voorkomen, maar is waarschijnlijker bij zuigelingen en peuters, die doorgaans in verhouding tot hun lichaamsgewicht een grotere dosis ceftriaxon krijgen toegediend. Bij kinderen moeten doses van meer dan 80 mg/kg lichaamsgewicht worden vermeden – **behalve bij meningitis** – vanwege het verhoogde risico van neerslagen in de galblaas. Er is geen duidelijk bewijs dat zich galstenen of acute cholecystitis ontwikkelen bij kinderen of zuigelingen die met ceftriaxon worden behandeld. Desalniettemin is het raadzaam om een behoedzaam oog te houden op de precipitatie van ceftriaxon in de galblaas.

Rubriek 4.8

Er zijn zeldzame ernstige bijwerkingen gerapporteerd bij prematuren en voldragen pasgeborenen. Deze bijwerkingen hadden in sommige gevallen de dood tot gevolg. Sommige van deze pasgeborenen die waren behandeld met intraveneuze ceftriaxon en calcium, kregen op verschillende tijden en via verschillende intraveneuze lijnen ceftriaxon en calcium toegediend. In de longen en de nieren van de overleden prematuren werden neerslagen van calcium-ceftriaxon

geconstateerd. Het hoge risico van precipitatie is te wijten aan het lage bloedvolume van de pasgeborenen. Bovendien is de halveringstijd langer dan bij volwassenen.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Overwegende dat,

- de verwijzing tot doel had te bespreken wat de baten/risico's zijn van de verschillende doseringsadviezen voor pasgeborenen, met name ten aanzien van het onderscheid dat wordt gemaakt tussen pasgeborenen tot 14 dagen oud en pasgeborenen vanaf 15 tot 27 dagen oud en ten aanzien van het gebruik van doses van meer dan 50 mg/kg/dag;
- de door de aanvrager voorgestelde samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn beoordeeld op grond van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke bespreking binnen het Comité,

heeft het CHMP bij meerderheid aanbevolen de vergunningen voor het in de handel brengen te verlenen, waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor Ceftriaxon Tyrol Pharma en aanverwante namen (zie bijlage I).

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER

N.B: deze samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter waren als bijlage gevoegd bij de beschikking van de Commissie inzake deze verwijzing uit hoofde van artikel 29 voor ceftriaxon bevattende geneesmiddelen. Op dat moment was de tekst geldig.

Na de beschikking van de Commissie zullen de bevoegde instanties in de lidstaten de productinformatie voorzover noodzakelijk aanpassen. Het is echter mogelijk dat deze samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter niet een weergave zijn van de huidige tekst.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ceftriaxon Tyrol Pharma en geassocieerde namen (Zie Bijlage I) 1 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie
[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie

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
- bot- of gewrichtsinfecties
- infecties van de huid of weke delen
- pneumonie

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

Men dient rekening te houden met officiële, plaatselijke richtlijnen omtrent het correcte gebruik van antibiotica.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Toedieningsweg en wijze van toedienen

Ceftriaxon Tyrol Pharma en geassocieerde namen (Zie Bijlage I) 1 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie kan worden toegediend via intraveneuze bolusinjectie, via intraveneuze infusie of via intramusculaire injectie na reconstitutie van de oplossing volgens onderstaande aanwijzingen (zie rubriek 6.6).

De dosering en wijze van toediening dient bepaald te worden door de ernst en de plaats van infectie, de gevoeligheid van de verantwoordelijke micro-organismen, en de leeftijd en conditie van de patiënt.

Een intraveneuze injectie dient gedurende tenminste 2 – 4 minuten rechtstreeks in de ader of via een intraveneuze infusielijn te worden toegediend.

De intramusculaire wijze van toediening mag alleen in uitzonderlijke klinische omstandigheden worden gebruikt (zie rubriek 4.3), en de voor- en nadelen moeten goed tegen elkaar worden afgewogen.

Bij intramusculaire injectie dient u de speciale instructies hieronder en in rubriek 6.6 op te volgen.

Bij intramusculaire toediening wordt Ceftriaxon Tyrol Pharma en geassocieerde namen (Zie Bijlage I) 1 g poeder voor oplossing voor injectie, opgelost in lidocaïnehydrochloride-oplossing, diep in de gluteus maximus geïnjecteerd. Aan geen van beide zijden van het lichaam mag meer dan 1 g ceftriaxon worden geïnjecteerd. De maximale dagelijkse dosering bij intramusculaire toediening mag niet hoger zijn dan 2 g. Er dient rekening gehouden te worden met de samenvatting van de productkenmerken van lidocaïnehydrochloride-oplossing 1%.

Normale dosering

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

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

Pasgeborenen (0 – 14 dagen oud):

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

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

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

Kinderen met een lichaamsgewicht van 50 kg of meer krijgen de gebruikelijke eenmaal daagse dosering die bij volwassenen wordt gebruikt (zie boven).

Bejaarden:

Bij bejaarde patiënten zijn de aanbevolen doseringen dezelfde als die bij volwassenen – zonder aanpassing.

Leeftijdsgroep	Normale dosering	Frequentie
Pasgeborenen (0 – 14 dagen oud)	20 – 50 mg/kg maximum: 50 mg/kg	eenmaal daags
Kinderen van 15 dagen – 12 jaar oud < 50 kg	20 – 80 mg/kg maximum: 80 mg/kg	eenmaal daags
Adolescenten ouder dan 12 – 17 jaar ≥ 50 kg	1 – 2 g maximum: 4 g	eenmaal daags
Volwassenen ≥ 17 jaar	1 – 2 g maximum: 4 g	eenmaal daags
Bejaarden	1 – 2 g maximum: 4 g	eenmaal daags

Speciale aanbevolen doseringen

Meningitis:

De behandeling wordt begonnen met eenmaal daags 100 mg per kg lichaamsgewicht – niet meer dan 4 g per dag. Na vaststelling van de gevoeligheid van het pathogeen kan de dosering dienovereenkomstig verlaagd worden.

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

Perioperatieve profylaxis:

De normale dagelijkse dosis ceftriaxon moet 30-90 minuten vóór de operatie worden toegediend. Eenmaal toedienen is meestal voldoende.

Verminderde nierfunctie:

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is dosisaanpassing van ceftriaxon niet nodig als de leverfunctie normaal is. Bij een verminderde nierfunctie met een verminderde creatinineklaring van < 10 ml/min mag de dagelijkse dosis ceftriaxon bij volwassen patiënten niet hoger zijn dan 2 g.

Verminderde leverfunctie:

Bij patiënten met een leverziekte hoeft de dosis niet aangepast te worden, mits de nierfunctie normaal is (zie rubriek 4.8).

Bij gelijktijdige ernstige nier- en leverfunctiestoornissen dient de serumconcentratie van ceftriaxon geregeld gecontroleerd te worden en moet de dosering bij kinderen en volwassenen zonodig worden aangepast (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Hemodialyse of peritoneaaldialyse

Aangezien ceftriaxon slechts in zeer geringe mate gedialyseerd kan worden hoeft na de dialyse geen extra dosis ceftriaxon te worden toegediend. De serumconcentraties moeten echter wel gecontroleerd worden om te zien of er dosisaanpassingen nodig zijn, omdat bij deze patiënten de eliminatiesnelheid verminderd kan zijn.

Bij patiënten met continue ambulante peritoneaaldialyse (CAPD) kan ceftriaxon intraveneus worden toegediend, of, bij met CAPD in verband gebrachte infecties, rechtstreeks aan de dialysevloeistof worden toegevoegd (b.v. 1-2 g ceftriaxon in de eerste dialysevloeistof van de betreffende behandeldag) (zie rubriek 6.6).

Duur van de behandeling

De normale behandelduur hangt af van de kenmerken van de infectie. Gewoonlijk 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. Men dient rekening te houden met de aanbevolen doseringen bij specifieke indicaties.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel, voor andere cefalosporines of voor een van de hulpstoffen.

Een eerdere acute en/of ernstige overgevoeligheidsreactie voor een penicilline of voor andere bèta-lactam geneesmiddelen (zie rubriek 4.4).

Pasgeborenen en prematuren met hyperbilirubinemie mogen niet met ceftriaxon behandeld worden. *In vitro* onderzoek heeft aangetoond dat ceftriaxon bilirubine uit zijn binding met serumalbumine kan verdrijven, en bij deze patiënten kan mogelijk bilirubine-encefalopathie ontstaan.

Behandeling met calcium vanwege de kans op precipitatie van ceftriaxon calciumzout bij à terme neonaten.

Intramusculaire injectie van het geneesmiddel is gecontra-indiceerd:

- bij kinderen < 2 jaar oud
- tijdens zwangerschap en borstvoeding

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij veronderstelde of bewezen infecties met *Pseudomonas aeruginosa* moet rekening gehouden worden met een hoge resistentie (>60%) tegen ceftriaxon (zie rubriek 5.1) in een aantal Europese landen.

Bij infecties veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa* met een bewezen gevoeligheid voor ceftriaxon is een combinatie met aminoglycosiden gerechtvaardigd ter voorkoming van een secundaire resistentie.

Bij infecties veroorzaakt door andere bacteriën bij patiënten met neutropenische koorts dient de behandeling met ceftriaxon gecombineerd te worden met een aminoglycoside.

Voorzichtigheid is vooral geboden bij het bepalen van andere, eerdere overgevoelighedsreacties voor penicilline of andere bèta-lactam geneesmiddelen, omdat patiënten die hiervoor overgevoelig zijn tevens overgevoelig kunnen zijn voor ceftriaxon (kruisallergie).

De kans op overgevoelighedsreacties voor ceftriaxon is groter bij patiënten die al andere overgevoelighedsreacties vertonen of die astma bronchiale hebben.

De injecties met ceftriaxon dienen voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met allergische diathese, aangezien overgevoelighedsreacties sneller ontstaan en heftiger verlopen na intraveneuze injectie (zie rubriek 4.8).

Overgevoelighedsreacties kunnen in allerlei gradaties voorkomen, tot aan anafylactische shock toe (zie rubriek 4.8).

Bij ernstige nierfunctiestoornissen gecombineerd met een verminderde leverfunctie moet de dosis verlaagd worden, zoals aangegeven in rubriek 4.2.

Bij gelijktijdige nier- en leverfunctiestoornissen moet de serumconcentratie ceftriaxon regelmatig gecontroleerd worden.

Elke toediening van antibiotica kan leiden tot een vermeerdering van pathogenen die resistent zijn voor het gebruikte actieve bestanddeel. Men moet letten op symptomen van secundaire infecties met deze pathogenen (inclusief candida en fungi). Secundaire infecties moeten dienovereenkomstig behandeld worden (zie rubriek 5.1).

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

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

Ceftriaxon kan neerslaan in de galblaas en nieren, en bij echoscopie zichtbaar worden als een schaduw (zie rubriek 4.8). Dit kan bij patiënten van elke willekeurige leeftijd optreden, maar komt vaker voor bij zuigelingen en kleine kinderen die, op basis van lichaamsgewicht, meestal een grotere dosis ceftriaxon krijgen. Bij kinderen moeten doseringen hoger dan 80 mg/kg lichaamsgewicht vermeden

worden – behalve bij meningitis – vanwege het toegenomen risico van biliaire precipitaten. Er zijn geen duidelijke aanwijzingen dat kinderen of zuigelingen die met ceftriaxon behandeld werden galstenen of acute cholecystitis kregen, en het verdient aanbeveling een precipitaat van ceftriaxon in de galblaas op conservatieve wijze te behandelen.

Patiënten met een verhoogde kans op biliaire stasis/neerslag, b.v. voorafgaande aan een ingrijpende behandeling, ernstige ziekte en totale parenterale voeding, lopen een verhoogde kans op pancreatitis (zie rubriek 4.8). Een triggereffect van met ceftriaxon verband houdende biliaire precipitatie kan niet worden uitgesloten.

Cefalosporines als klasse worden gewoonlijk 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 penicillines zijn.

Dit geneesmiddel bevat 3,6 mmol (of 83 mg) natrium per dosis, en hiermee dient rekening gehouden te worden bij patiënten op een natriumarm dieet.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aminoglycosiden:

Bij gelijktijdige toediening van cefalosporines en aminoglycosiden werd een verhoogde kans op oto- en nefrotoxiciteit gemeld. Een dosisaanpassing kan nodig zijn. Bovendien moeten deze geneesmiddelen apart worden toegediend om fysico-chemische incompatibiliteit tussen ceftriaxon en de aminoglycoside te vermijden.

Bacteriostatische antibiotica, zoals chlooramfenicol en tetracycline, kunnen de activiteit van ceftriaxon antagoniseren, vooral bij acute infecties waarbij de micro-organismen zich snel vermenigvuldigen. Gelijktijdig gebruik van ceftriaxon en bacteriostatische antibiotica wordt daarom niet aanbevolen.

Ceftriaxon / probenecide:

Anders dan bij andere cefalosporines heeft probenecide geen remmende werking op de tubulaire secretie van ceftriaxon.

Orale anticonceptiva:

Ceftriaxon kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva nadelig beïnvloeden. Daarom wordt aanbevolen om aanvullende niet-hormonale anticonceptie toe te passen.

Overige:

Laboratorium diagnostische tests

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

Niet-enzymatische methoden voor de bepaling van het glucosegehalte in de urine kan vals-positieve resultaten opleveren. Daarom moet de bepaling van het glucosegehalte in de urine tijdens de behandeling met ceftriaxon enzymatisch gebeuren.

Ceftriaxon kan leiden tot vals-positieve uitkomsten van een galactosebepaling in het bloed.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van ceftriaxon bij zwangere vrouwen. Ceftriaxon passeert de placenta. Dierproeven tonen aan dat er geen reproductieve toxiciteit optreedt (zie rubriek

5.3). Als voorzorgsmaatregel mag ceftriaxon alleen tijdens de zwangerschap gebruikt worden na een afweging van de voor- en nadelen door de behandelend arts, vooral tijdens het eerste trimester.

Ceftriaxon wordt in lage concentraties in de moedermelk uitgescheiden. Voorzichtigheid is geboden als het middel aan zogende moeders wordt voorgeschreven. Bij kinderen die borstvoeding krijgen kunnen diarree en schimmelinfecties van de slijmvliezen ontstaan, waardoor het geven van borstvoeding mogelijk gestaakt moet worden. Men dient rekening te houden met de kans op sensibilisatie.

Poeder voor oplossing voor injectie – intramusculaire toediening:

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

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

Ceftriaxon heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Men dient echter rekening te houden met bijwerkingen zoals hypotensie of vertigo (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Er zijn zelden ernstige bijwerkingen gemeld bij prematuren en voldragen baby's. In enkele gevallen hebben deze bijwerkingen tot de dood geleid. Deze pasgeborenen waren behandeld met intraveneus ceftriaxon en calcium. Enkel hadden ceftriaxon en calcium op verschillende tijdstippen gekregen en via verschillende intraveneuze lijnen. In de longen en nieren van deze overleden prematuren werden precipitaties waargenomen van ceftriaxon calciumzout. De grote kans op precipitaties is het gevolg van het geringe bloedvolume van de pasgeborenen. Bovendien is de halfwaardetijd langer dan bij volwassenen.

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

In deze rubriek zijn de bijwerkingen als volgt gedefinieerd:

<i>zeer vaak</i>	<i>(>1/10)</i>
<i>Vaak</i>	<i>(>1/100, <1/10)</i>
<i>Soms</i>	<i>(>1/1000, <1/100)</i>
<i>Zelden</i>	<i>(>1/10 000, <1/1000)</i>
<i>zeer zelden, inclusief geïsoleerde gevallen:</i>	<i>(<1/10 000)</i>

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms:

Mycose van het genitale tractus.

Superinfecties door niet-gevoelige micro-organismen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden:

Eosinofilie, leukopenie, granulocytopenie.

Zeer zelden, inclusief geïsoleerde gevallen:

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

Anemie (inclusief hemolytische anemie)

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak:

Allergische huidreacties (b.v. dermatitis, urticaria, exantheem), pruritus, oedematische zwelling van huid en gewrichten

Zelden:

Ernstige acute overgevoeligheidsreacties, tot anafylactische shock.

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

Ernstige acute overgevoeligheidsreacties 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, anorexia, misselijkheid, braken, buikpijn, dunne ontlasting of diarree. Deze bijwerkingen zijn meestal van lichte aard en verminderen doorgaans tijdens of anders na staken van de behandeling.

Zeer zelden:

Pseudomembraneuze enterocolitis (zie rubriek 4.4).

Als tijdens of na de behandeling ernstige, aanhoudende diarree optreedt dient men rekening te houden met pseudomembraneuze colitis, een ernstige, zelfs levensbedreigende complicatie die meestal door *Clostridium difficile* wordt veroorzaakt. Men dient te overwegen het gebruik van ceftriaxon, afhankelijk van de indicatie, te staken, en men moet de aangewezen behandeling geven: b.v. het gebruik van specifieke antibiotica/chemotherapie met klinisch bewezen werkzaamheid. Het gebruik van antiperistaltica is gecontra-indiceerd.

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak:

Symptomatische precipitatie van ceftriaxon calciumzout in de galblaas van kinderen / reversibele cholelithiasis bij kinderen. Deze stoornis komt bij volwassenen zelden voor (zie hieronder).

Vaak:

Verhoogde leverenzymen in het serum (AST, ALT, alkalische fosfatase).

Zelden:

Pancreatitis (zie rubriek 4.4). Verhoogde leverenzymen.

Symptomatische precipitatie van ceftriaxon calciumzout in de galblaas van volwassenen, die verdwijnt na onderbreken of staken van de behandeling met ceftriaxon. Deze neerslag ontstond meestal alleen na toediening van hogere doses dan de aanbevolen standaarddoseringen. In de zeldzame gevallen waarin de precipitaten gepaard gaan met klinische symptomen zoals pijn wordt een symptomatische behandeling aanbevolen. Men dient ook te overwegen de behandeling te staken (zie rubriek 4.4).

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms:

Oligurie, verhoogd serumcreatinine.

Zelden:

Precipitatie van ceftriaxon in de nieren bij kinderen, meestal bij kinderen ouder dan 3 jaar die met hoge dagelijkse doseringen werden behandeld (b.v. 80 mg/kg lichaamsgewicht per dag of meer) of

met totaaldoseringen hoger dan 10 g ceftriaxon, bij wie meerdere risicofactoren aanwezig waren (b.v. een beperkte vochttoevoer). Deze symptomen zijn echter reversibel na staken van de behandeling met ceftriaxon.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak:

Flebitis na intraveneuze toediening. Deze kan verminderd worden door langzaam te injecteren (gedurende 2-4 minuten).

Pijn op de plaats van injectie.

Bij snelle intraveneuze injectie kunnen intolerantiereacties ontstaan in de vorm van een warmtegevoel of misselijkheid. Dit kan vermeden worden door langzaam te injecteren (2-4 minuten).

Na intramusculaire injectie kan pijn en weefselverharding op de plaats van injectie ontstaan.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

Symptomen 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 cholelithiase.

Behandeling van intoxicatie

Extreem hoge serumconcentraties van ceftriaxon kunnen niet verlaagd worden door hemodialyse of peritoneaaldialyse. Er bestaat geen specifiek antidotum. Een symptomatische behandeling is aangewezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Ceftriaxon heeft een bactericide werking als gevolg van de remming van de synthese van de bacteriële celwand. Ceftriaxon heeft een hoge mate van stabiliteit in aanwezigheid van β -lactamasen die door gramnegatieve en grampositieve bacteriën worden geproduceerd.

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

Resistentiemechanisme

Ceftriaxon is actief tegen organismen die sommige types bèta-lactamasen produceren, b.v. TEM-1. Het wordt echter geïnactiveerd door bèta-lactamasen die efficiënt cefalosporines kunnen hydrolyseren, zoals veel bèta-lactamasen met breed spectrum en chromosomale cefalosporines zoals AmpC-enzymen. Het is niet te verwachten dat ceftriaxon actief is tegen de meeste bacteriën met penicillinebindende eiwitten met een verminderde affiniteit voor bèta-lactam geneesmiddelen. De resistentie kan ook tot stand worden gebracht door bacteriële impermeabiliteit of door de bacteriële effluxpomp. Een organisme kan meer dan één van deze resistentiemechanismen hebben.

Breekpunten

De minimale remmende concentratie (MIC, in overeenstemming met het Duitse Instituut voor Standaardisering DIN 58940) zijn 4 mg/L, - (gevoelig) en 32 mg/L (resistent).

De MIC 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 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 2 µg/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

Bij onderstaande soorten kan de spreiding van verkregen resistentie geografisch en in de tijd verschillen, en lokale informatie over de resistentie is gewenst, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Zonodig dient deskundig advies te worden ingewonnen als de lokale resistentie zodanig is dat het twijfelachtig is of het middel bij sommige soorten infectie wel gebruikt kan worden.

Soorten die vaak gevoelig zijn

Grampositieve aëroben

*Staphylococcus aureus**(MSSA)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus bovis

*Streptococcus pyogenes**

*Streptococcus pneumoniae**

Grampositieve anaëroben

Peptococcus niger

Peptostreptococcus spp.

Gramnegatieve aëroben

*Citrobacter koseri*¹

Escherichia coli^{*1}

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus parainfluenzae**

Klebsiella pneumoniae^{*1}

Klebsiella oxytoca^{*1}

*Moraxella catarrhalis**

*Morganella morganii*¹

*Neisseria meningitidis**

Proteus mirabilis^{*1}

*Proteus vulgaris*¹

Providencia spp.¹

Salmonella spp.¹

*Serratia spp.*¹

Shigella spp.

Soorten waarbij verkregen resistentie een probleem kan opleveren

Grampositieve aëroben

*Staphylococcus epidermidis**^s (MSSE)

Gramnegatieve aëroben

*Citrobacter freundii*¹

Enterobacter spp.^{1,3}

Pseudomonas aeruginosa^{s 2}

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

Grampositieve anaëroben

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

1. Sommige stammen produceren induceerbare of stabiel gederepresseerde chromosomaal-gecodeerde cefalosporinasen en ESBL's (bèta-lactamasen met breed spectrum) en zijn dus klinisch resistent tegen cefalosporines.
2. Bij een vermoede of bewezen infectie met *Pseudomonas* is combinatie met een aminoglycoside noodzakelijk.
- 3 De klinische werkzaamheid is aangetoond bij gevoelige isolaten van *Enterobacter cloacae* en *Enterobacter aerogenes* bij goedgekeurde klinische indicaties.

5.2 Farmacokinetische gegevens

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

Bij de meeste infectieveroorzakende pathogenen bleken de concentraties na een dosis van 1-2 g bleken de concentraties langer dan 24 uur boven de MIC-waarden te blijven. Dit gold voor meer dan 60 verschillende soorten weefsel (inclusief longen, hart, galwegen, lever, tonsillen, middenoor, neusslijmvlies, bot) en voor veel weefselvloeistoffen (inclusief cerebrospinale vloeistof, pleurale vloeistof en prostaat- 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 wordt reversibel gebonden aan albumine. De binding is 95% bij plasmaconcentraties van minder dan 100 mg/l, en het bindingspercentage vermindert naarmate de concentratie toeneemt (tot 85% bij plasmaconcentratie van 300 µg/ml ceftriaxon).

Serumconcentraties

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

Ceftriaxon gaat over in de ontstoken hersenvliezen van pasgeborenen, zuigelingen en kinderen. In de cerebrospinale vloeistof werden na ongeveer 4 uur maximale concentraties van 18 mg/l bereikt, na een intraveneuze dosis van 50-100 mg/kg. Bij volwassen patiënten met meningitis worden binnen 2-24 uur therapeutische concentraties bereikt bij een dosis van 50 mg/kg.

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

Biotransformatie:

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

Eliminatie

Bij een dosisbereik van 0,15 tot 3 g ligt de eliminatiehalfwaardetijd tussen 6 tot 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 dialyse verwijderd worden. Dit geldt voor zowel hemodialyse als voor peritoneaaldialyse.

De urinaire excretie vindt plaats door glomerulaire filtratie. Er vindt geen tubulaire secretie plaats. Daarom wordt bij gelijktijdige toediening van probenecide – zelfs bij hogere doseringen, b.v. van 1-2 g probenecide - geen verhoogde serumconcentratie verwacht.

Niet-lineariteit

De farmacokinetiek van ceftriaxon is niet-lineair met betrekking tot de dosis. Deze niet-lineariteit wordt verklaard door een concentratieafhankelijke vermindering 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

Bejaarden ouder dan 75 jaar:

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

Bij pasgeborenen van 3 dagen oud is de halfwaardetijd van ceftriaxon in het serum ongeveer 16 uur, en bij pasgeborenen van 9 tot 30 dagen oud is deze ongeveer 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 patiënten bijna niet verhoogd. Bij patiënten met zowel een verminderde nierfunctie als een verminderde leverfunctie kan de plasma-eliminatiehalfwaardetijd van ceftriaxon verhoogd zijn.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De bijwerkingen (b.v. maagdarfstoornissen en nefrotoxiciteit) die in verband worden gebracht met hoge parenterale doses cefalosporines bleken bij dieren reversibel bij herhaalde doseringen.

Na hoge doses ceftriaxon zijn bij apen en honden diarree, de vorming van biliaire calculi 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

Dit geneesmiddel mag niet vermengd worden met andere geneesmiddelen, behalve met degene die vermeld worden in rubriek 6.6. Ceftriaxon is vooral niet verenigbaar met calciumhoudende oplossingen zoals de Hartmann-oplossing of de Ringer-oplossing.

Op basis van meldingen in de literatuur is ceftriaxon niet verenigbaar met amsacrine, vancomycine, fluconazol, aminoglycosiden en labetalol.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend:

2 jaar.

Geopend & na reconstitutie:

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C tot 8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct 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 kartonnen verpakking ter bescherming tegen het licht.

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 (15 ml), afgesloten met stoppen van gehalogeneerde isobuteen-isopreen-rubber en aluminium dop met plastic klikdeksel.

Verpakkingsgrootte: 1, 5 of 10 injectieflacons.

Ziekenhuisverpakking: 10, 25, 50 of 100 injectieflacons.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen bij verwijderen

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

Instructies voor gebruik en verwerking

Intraveneuze injectie

Ceftriaxon Tyrol Pharma en geassocieerde namen (Zie Bijlage I) 1 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie moet opgelost worden in 10 ml water voor injectie (uiteindelijk volume 10,8 ml, concentratie 93 mg/ml). De injectie moet gedurende tenminste 2 – 4 minuten rechtstreeks in de ader of via een intraveneuze infusielijn worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Intraveneuze infusie

Ceftriaxon Tyrol Pharma en geassocieerde namen (Zie Bijlage I) 1 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie 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%, hydroxyethyl zetmeel 6-10% infusies. Zie ook de informatie in rubriek 6.2.

De reconstitutie van de gebruiksklare oplossing voor infusie moet in twee stappen plaatsvinden om de reconstitutie van het benodigde volume van de infusieoplossing mogelijk te maken.

1. Ceftriaxon Tyrol Pharma en geassocieerde namen (Zie Bijlage I) 1 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie wordt opgelost in 10 ml van een van de compatibele intraveneuze vloeistoffen in de injectieflacon. Deze oplossing moet in een geschikt infusiezakje worden overgebracht. Er dient voldaan te worden aan gecontroleerde, geldige aseptische omstandigheden.

2. Deze oplossing moet vervolgens verdund worden met 9 ml of meer van een oplosmiddel, tot een uiteindelijk volume van 20,5 ml en een concentratie van 49 mg/ml.

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

Kleinere hoeveelheden voor lagere doseringen op basis van het aantal mg/kg lichaamsgewicht moeten proportioneel worden berekend.

Intramusculaire injectie

Ceftriaxon Tyrol Pharma en geassocieerde namen (Zie Bijlage I) 1 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie moet opgelost worden in 3,5 ml van 1% g/v lidocaïnehydrochloride injectievloeistof. De oplossing (uiteindelijk volume 4,2 ml, concentratie 238 mg/ml) moet via diepe intramusculaire injectie worden toegediend. Doseringen hoger dan 1 g moeten in meerdere doseringen worden gegeven 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 bleekgele tot geelbruine oplossing.

Gereconstitueerde oplossingen moeten met het oog worden gecontroleerd. Alleen heldere oplossingen, zonder zichtbare deeltjes, mogen worden gebruikt. Het aangemaakte product is uitsluitend voor eenmalig gebruik, en ongebruikte oplossing moet weggegooid worden.

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

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[Nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[Nationaal te implementeren]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ceftriaxon Tyrol Pharma en geassocieerde namen (Zie Bijlage I) 2 g poeder voor oplossing voor infusie

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke infusieflacon van 2 g bevat 2 g ceftriaxon (als gehydrateerd dinatrium).

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie

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
- bot- of gewrichtsinfecties
- infecties van de huid of weke delen
- pneumonie

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

Men dient rekening te houden met officiële, plaatselijke richtlijnen omtrent het correcte gebruik van antibiotica.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Toedieningsweg en wijze van toedienen

Ceftriaxon Tyrol Pharma en geassocieerde namen (Zie Bijlage I) 2 g poeder voor oplossing voor infusie kan worden toegediend via intraveneuze infusie na reconstitutie van de oplossing volgens onderstaande aanwijzingen (zie rubriek 6.6).

De dosering en wijze van toediening dient bepaald te worden door de ernst en de plaats van infectie, de gevoeligheid van de verantwoordelijke micro-organismen, en de leeftijd en conditie van de patiënt.

Voor andere toedieningswegen zijn andere sterktes van ceftriaxon beschikbaar.

Normale dosering

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

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

Pasgeborenen (0 – 14 dagen oud):

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

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

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

Kinderen met een lichaamsgewicht van 50 kg of meer krijgen de gebruikelijke eenmaal daagse dosering die bij volwassenen wordt gebruikt (zie boven).

Bejaarden:

Bij bejaarde patiënten zijn de aanbevolen doseringen dezelfde als die bij volwassenen – zonder aanpassing.

Leeftijdsgroep	Normale dosering	Frequentie
Pasgeborenen (0 – 14 dagen oud)	20 – 50 mg/kg maximum: 50 mg/kg	eenmaal daags
Kinderen van 15 dagen – 12 jaar oud < 50 kg	20 – 80 mg/kg maximum: 80 mg/kg	eenmaal daags
Adolescenten ouder dan 12 – 17 jaar ≥ 50 kg	1 – 2 g maximum: 4 g	eenmaal daags
Volwassenen ≥ 17 jaar	1 – 2 g maximum: 4 g	eenmaal daags
Bejaarden	1 – 2 g maximum: 4 g	eenmaal daags

Speciale aanbevolen doseringen

Meningitis:

De behandeling wordt begonnen met eenmaal daags 100 mg per kg lichaamsgewicht – niet meer dan 4 g per dag. Na vaststelling van de gevoeligheid van het pathogeen kan de dosering dienovereenkomstig verlaagd worden.

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

Perioperatieve profylaxis:

De normale dagelijkse dosis ceftriaxon moet 30-90 minuten vóór de operatie worden toegediend. Eenmaal toedienen is meestal voldoende.

Verminderde nierfunctie:

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is dosisaanpassing van ceftriaxon niet nodig als de leverfunctie normaal is. Bij een verminderde nierfunctie met een verminderde creatinineklaring van < 10 ml/min mag de dagelijkse dosis ceftriaxon bij volwassen patiënten niet hoger zijn dan 2 g.

Verminderde leverfunctie:

Bij patiënten met een leverziekte hoeft de dosis niet aangepast te worden, mits de nierfunctie normaal is (zie rubriek 4.8).

Bij gelijktijdige ernstige nier- en leverfunctiestoornissen dient de serumconcentratie van ceftriaxon geregeld gecontroleerd te worden en moet de dosering bij kinderen en volwassenen zonodig worden aangepast (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Hemodialyse of peritoneaaldialyse

Aangezien ceftriaxon slechts in zeer geringe mate gedialyseerd kan worden hoeft na de dialyse geen extra dosis ceftriaxon te worden toegediend. De serumconcentraties moeten echter wel gecontroleerd worden om te zien of er dosisaanpassingen nodig zijn, omdat bij deze patiënten de eliminatiesnelheid verminderd kan zijn.

Bij patiënten met continue ambulante peritoneaaldialyse (CAPD) kan ceftriaxon intraveneus worden toegediend, of, bij met CAPD in verband gebrachte infecties, rechtstreeks aan de dialysevloeistof worden toegevoegd (b.v. 1-2 g ceftriaxon in de eerste dialysevloeistof van de betreffende behandeldag) (zie rubriek 6.6).

Duur van de behandeling

De normale behandelduur hangt af van de kenmerken van de infectie. Gewoonlijk 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. Men dient rekening te houden met de aanbevolen doseringen bij specifieke indicaties.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel, voor andere cefalosporines of voor een van de hulpstoffen.

Een eerdere acute en/of ernstige overgevoeligheidsreactie voor een penicilline of voor andere bèta-lactam geneesmiddelen (zie rubriek 4.4).

Pasgeborenen en prematuren met hyperbilirubinemie mogen niet met ceftriaxon behandeld worden. *In vitro* onderzoek heeft aangetoond dat ceftriaxon bilirubine uit zijn binding met serumalbumine kan verdrijven, en bij deze patiënten kan mogelijk bilirubine-encefalopathie ontstaan.

Behandeling met calcium vanwege de kans op precipitatie van ceftriaxon calciumzout bij à terme neonaten.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij veronderstelde of bewezen infecties met *Pseudomonas aeruginosa* moet rekening gehouden worden met een hoge resistentie (>60%) tegen ceftriaxon (zie rubriek 5.1) in een aantal Europese landen.

Bij infecties veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa* met een bewezen gevoeligheid voor ceftriaxon is een combinatie met aminoglycosiden gerechtvaardigd ter voorkoming van een secundaire resistentie.

Bij infecties veroorzaakt door andere bacteriën bij patiënten met neutropenische koorts dient de behandeling met ceftriaxon gecombineerd te worden met een aminoglycoside.

Voorzichtigheid is vooral geboden bij het bepalen van andere, eerdere overgevoeligheidsreacties voor penicilline of andere bèta-lactam geneesmiddelen, omdat patiënten die hiervoor overgevoelig zijn tevens overgevoelig kunnen zijn voor ceftriaxon (kruisallergie).

De kans op overgevoeligheidsreacties voor ceftriaxon is groter bij patiënten die al andere overgevoeligheidsreacties vertonen of die astma bronchiale hebben.

De injecties met ceftriaxon dienen voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met allergische diathese, aangezien overgevoeligheidsreacties sneller ontstaan en heftiger verlopen na intraveneuze injectie (zie rubriek 4.8).

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

Bij ernstige nierfunctiestoornissen gecombineerd met een verminderde leverfunctie moet de dosis verlaagd worden, zoals aangegeven in rubriek 4.2.

Bij gelijktijdige nier- en leverfunctiestoornissen moet de serumconcentratie ceftriaxon regelmatig gecontroleerd worden.

Elke toediening van antibiotica kan leiden tot een vermeerdering van pathogenen die resistent zijn voor het gebruikte actieve bestanddeel. Men moet letten op symptomen van secundaire infecties met deze pathogenen (inclusief candida en fungi). Secundaire infecties moeten dienovereenkomstig behandeld worden (zie rubriek 5.1).

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

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

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

Patiënten met een verhoogde kans op biliaire stasis/neerslag, b.v. voorafgaande aan een ingrijpende behandeling, ernstige ziekte en totale parenterale voeding, lopen een verhoogde kans op pancreatitis (zie rubriek 4.8). Een triggereffect van met ceftriaxon verband houdende biliaire precipitatie kan niet worden uitgesloten.

Cefalosporines als klasse worden gewoonlijk 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 penicillines zijn.

Dit geneesmiddel bevat 7,2 mmol (of 166 mg) natrium per dosis, en hiermee dient rekening gehouden te worden bij patiënten op een natriumarm dieet.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aminoglycosiden:

Bij gelijktijdige toediening van cefalosporines en aminoglycosiden werd een verhoogde kans op oto- en nefrotoxiciteit gemeld. Een dosisaanpassing kan nodig zijn. Bovendien moeten deze geneesmiddelen apart worden toegediend om fysico-chemische incompatibiliteit tussen ceftriaxon en de aminoglycoside te vermijden.

Bacteriostatische antibiotica, zoals chlooramfenicol en tetracycline, kunnen de activiteit van ceftriaxonantagoneren, vooral bij acute infecties waarbij de micro-organismen zich snel vermenigvuldigen. Gelijktijdig gebruik van ceftriaxon en bacteriostatische antibiotica wordt daarom niet aanbevolen.

Ceftriaxon / probenecide:

Anders dan bij andere cefalosporines heeft probenecide geen remmende werking op de tubulaire secretie van ceftriaxon.

Orale anticonceptiva:

Ceftriaxon kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva nadelig beïnvloeden. Daarom wordt aanbevolen om aanvullende niet-hormonale anticonceptie toe te passen.

Overige:

Laboratorium diagnostische tests

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

Niet-enzymatische methoden voor de bepaling van het glucosegehalte in de urine kan vals-positieve resultaten opleveren. Daarom moet de bepaling van het glucosegehalte in de urine tijdens de behandeling met ceftriaxon enzymatisch gebeuren.

Ceftriaxon kan leiden tot vals-positieve uitkomsten van een galactosebepaling in het bloed.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van ceftriaxon bij zwangere vrouwen. Ceftriaxon passeert de placenta. Dierproeven tonen aan dat er geen reproductieve toxiciteit optreedt (zie rubriek 5.3). Als voorzorgsmaatregel mag ceftriaxon alleen tijdens de zwangerschap gebruikt worden na een afweging van de voor- en nadelen door de behandelend arts, vooral tijdens het eerste trimester.

Ceftriaxon wordt in lage concentraties in de moedermelk uitgescheiden. Voorzichtigheid is geboden als het middel aan zogende moeders wordt voorgeschreven. Bij kinderen die borstvoeding krijgen kunnen diarree en schimmelinfecties van de slijmvliezen ontstaan, waardoor het geven van borstvoeding mogelijk gestaakt moet worden. Men dient rekening te houden met de kans op sensibilisatie.

Poeder voor oplossing voor injectie – intramusculaire toediening:

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

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

Ceftriaxon heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Men dient echter rekening te houden met bijwerkingen zoals hypotensie of vertigo (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Er zijn zelden ernstige bijwerkingen gemeld bij prematuren en voldragen baby's. In enkele gevallen hebben deze bijwerkingen tot de dood geleid. Deze pasgeborenen waren behandeld met intraveneus ceftriaxon en calcium. Enkel hadden ceftriaxon en calcium op verschillende tijdstippen gekregen en via verschillende intraveneuze lijnen. In de longen en nieren van deze overleden prematuren werden precipitaties waargenomen van ceftriaxon calciumzout. De grote kans op precipitaties is het gevolg van het geringe bloedvolume van de pasgeborenen. Bovendien is de halfwaardetijd langer dan bij volwassenen.

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

In deze rubriek zijn de bijwerkingen als volgt gedefinieerd:

<i>zeer vaak</i>	<i>(>1/10)</i>
<i>vaak</i>	<i>(>1/100, <1/10)</i>
<i>soms</i>	<i>(>1/1000, <1/100)</i>
<i>zelden</i>	<i>(>1/10 000, <1/1000)</i>
<i>zeer zelden, inclusief geïsoleerde gevallen:</i>	<i>(<1/10 000)</i>

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms:

Mycose van het genitale tractus.

Superinfecties door niet-gevoelige micro-organismen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden:

Eosinofilie, leukopenie, granulocytopenie.

Zeer zelden, inclusief geïsoleerde gevallen:

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

Anemie (inclusief hemolytische anemie)

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak:

Allergische huidreacties (b.v. dermatitis, urticaria, exantheem), pruritus, oedematische zwelling van huid en gewrichten

Zelden:

Ernstige acute overgevoelighedsreacties, tot anafylactische shock.

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 het nemen van de aangewezen noodmaatregelen.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms:

Hoofdpijn, duizeligheid, vertigo.

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms:

Stomatitis, glossitis, anorexia, misselijkheid, braken, buikpijn, dunne ontlasting of diarree. Deze bijwerkingen zijn meestal van lichte aard en verminderen doorgaans tijdens of anders na staken van de behandeling.

Zeer zelden:

Pseudomembraneuze enterocolitis (zie rubriek 4.4).

Als tijdens of na de behandeling ernstige, aanhoudende diarree optreedt dient men rekening te houden met pseudomembraneuze colitis, een ernstige, zelfs levensbedreigende complicatie die meestal door *Clostridium difficile* wordt veroorzaakt. Men dient te overwegen het gebruik van ceftriaxon, afhankelijk van de indicatie, te staken, en men moet de aangewezen behandeling geven: b.v. het gebruik van specifieke antibiotica/chemotherapie met klinisch bewezen werkzaamheid. Het gebruik van antiperistaltica is gecontra-indiceerd.

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak:

Symptomatische precipitatie van ceftriaxon calciumzout in de galblaas van kinderen / reversibele cholelithiasis bij kinderen. Deze stoornis komt bij volwassenen zelden voor (zie hieronder).

Vaak:

Verhoogde leverenzymen in het serum (AST, ALT, alkalische fosfatase).

Zelden:

Pancreatitis (zie rubriek 4.4). Verhoogde leverenzymen.

Symptomatische precipitatie van ceftriaxon calciumzout in de galblaas van volwassenen, die verdwijnt na onderbreken of staken van de behandeling met ceftriaxon. Deze neerslag ontstond meestal alleen na toediening van hogere doses dan de aanbevolen standaarddoseringen. In de zeldzame gevallen waarin de precipitaten gepaard gaan met klinische symptomen zoals pijn wordt een symptomatische behandeling aanbevolen. Men dient ook te overwegen de behandeling te staken (zie rubriek 4.4).

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms:

Oligurie, verhoogd serumcreatinine.

Zelden:

Precipitatie van ceftriaxon in de nieren bij kinderen, meestal bij kinderen ouder dan 3 jaar die met hoge dagelijkse doseringen werden behandeld (b.v. 80 mg/kg lichaamsgewicht per dag of meer) of met totaaldoseringen hoger dan 10 g ceftriaxon, bij wie meerdere risicofactoren aanwezig waren (b.v. een beperkte vochttoevoer). Deze symptomen zijn echter reversibel na staken van de behandeling met ceftriaxon.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak:

Flebitis na intraveneuze toediening. Deze kan verminderd worden door langzaam te injecteren (gedurende 2-4 minuten).

Pijn op de plaats van injectie.

Bij snelle intraveneuze injectie kunnen intolerantiereacties ontstaan in de vorm van een warmtegevoel of misselijkheid. Dit kan vermeden worden door langzaam te injecteren (2-4 minuten).

Na intramusculaire injectie kan pijn en weefselverharding op de plaats van injectie ontstaan.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

Symptomen 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 cholelithiase.

Behandeling van intoxicatie

Extreem hoge serumconcentraties van ceftriaxon kunnen niet verlaagd worden door hemodialyse of peritoneaaldialyse. Er bestaat geen specifiek antidotum. Een symptomatische behandeling is aangewezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Ceftriaxon heeft een bactericide werking als gevolg van de remming van de synthese van de bacteriële celwand. Ceftriaxon heeft een hoge mate van stabiliteit in aanwezigheid van β -lactamases die door gramnegatieve en grampositieve bacteriën worden geproduceerd.

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

Resistentiemechanisme

Ceftriaxon is actief tegen organismen die sommige types bèta-lactamases produceren, b.v. TEM-1. Het wordt echter geïnactiveerd door bèta-lactamases die efficiënt cefalosporines kunnen hydrolyseren, zoals veel bèta-lactamases met breed spectrum en chromosomale cefalosporines zoals AmpC-enzymen. Het is niet te verwachten dat ceftriaxon actief is tegen de meeste bacteriën met penicillinebindende eiwitten met een verminderde affiniteit voor bèta-lactam geneesmiddelen. De resistentie kan ook tot stand worden gebracht door bacteriële impermeabiliteit of door de bacteriële effluxpomp. Een organisme kan meer dan één van deze resistentiemechanismen hebben.

Breekpunten

De minimale remmende concentratie (MIC, in overeenstemming met het Duitse Instituut voor Standaardisering DIN 58940) zijn 4 mg/L, - (gevoelig) en 32 mg/L (resistent).

De MIC breekpunten in overeenstemming met het Clinical and Laboratory Standards Institute (voorheen National Committee for Clinical Laboratory Standards) zijn 8 μ g/ml (gevoelig), 16-32 μ g/ml (matig gevoelig) en 64 μ g/ml (resistent) bij Enterobacteriaceae en Staphylococcus spp..

De respectievelijke waarden voor Streptococcus pneumoniae zijn 0,5 μ g/ml (gevoelig), 1 μ g/ml (matig gevoelig) en 2 μ g/ml (resistent).

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

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

Microbiologie

Bij onderstaande soorten kan de spreiding van verkregen resistentie geografisch en in de tijd verschillen, en lokale informatie over de resistentie is gewenst, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Zonodig dient deskundig advies te worden ingewonnen als de lokale resistentie zodanig is dat het twijfelachtig is of het middel bij sommige soorten infectie wel gebruikt kan worden.

Soorten die vaak gevoelig zijn

Grampositieve aëroben

*Staphylococcus aureus**(MSSA)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus bovis
Streptococcus pyogenes *
Streptococcus pneumoniae *

Grampositieve anaëroben

Peptococcus niger
Peptostreptococcus spp.

Gramnegatieve aëroben

*Citrobacter koseri*²
Escherichia coli^{*1}
Haemophilus influenzae *
Haemophilus parainfluenzae *
Klebsiella pneumoniae *¹
Klebsiella oxytoca *¹
Moraxella catarrhalis *
*Morganella morganii*¹
Neisseria meningitidis *
Proteus mirabilis *¹
*Proteus vulgaris*¹
Providencia spp.¹
Salmonella spp.¹
Serratia spp.¹
Shigella spp.

Soorten waarbij verkregen resistentie een probleem kan opleveren

Grampositieve aëroben

Staphylococcus epidermidis *^s (MSSE)

Gramnegatieve aëroben

Citrobacter freundii ¹
Enterobacter spp. ^{1,3}
Pseudomonas aeruginosa ^{s 2}

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

Grampositieve anaëroben

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

1. Sommige stammen produceren induceerbare of stabiel gederepresseerde chromosaal-gecodeerde cefalosporinasen en ESBL's (bèta-lactamasen met breed spectrum) en zijn dus klinisch resistent tegen cefalosporines.

2. Bij een vermoede of bewezen infectie met *Pseudomonas* is combinatie met een aminoglycoside noodzakelijk.

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

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

Bij de meeste infectieveroorzakende pathogenen bleken de concentraties na een dosis van 1-2 g bleken de concentraties langer dan 24 uur boven de MIC-waarden te blijven. Dit gold voor meer dan 60 verschillende soorten weefsel (inclusief longen, hart, galwegen, lever, tonsillen, middenoor, neusslijmvlies, bot) en voor veel weefselvloeistoffen (inclusief cerebrospinale vloeistof, pleurale vloeistof en prostaat- 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 wordt reversibel gebonden aan albumine. De binding is 95% bij plasmaconcentraties van minder dan 100 mg/l, en het bindingspercentage vermindert naarmate de concentratie toeneemt (tot 85% bij plasmaconcentratie van 300 µg/ml ceftriaxon).

Serumconcentraties

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

Ceftriaxon gaat over in de ontstoken hersenvliezen van pasgeborenen, zuigelingen en kinderen. In de cerebrospinale vloeistof werden na ongeveer 4 uur maximale concentraties van 18 mg/l bereikt, na een intraveneuze dosis van 50-100 mg/kg. Bij volwassen patiënten met meningitis worden binnen 2-24 uur therapeutische concentraties bereikt bij een dosis van 50 mg/kg.

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

Biotransformatie:

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

Eliminatie

Bij een dosisbereik van 0,15 tot 3 g ligt de eliminatiehalfwaardetijd tussen 6 tot 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 dialyse verwijderd worden. Dit geldt voor zowel hemodialyse als voor peritoneaaldialyse.

De urinaire excretie vindt plaats door glomerulaire filtratie. Er vindt geen tubulaire secretie plaats. Daarom wordt bij gelijktijdige toediening van probenecide – zelfs bij hogere doseringen, b.v. van 1-2 g probenecide - geen verhoogde serumconcentratie verwacht.

Niet-lineariteit

De farmacokinetiek van ceftriaxon is niet-lineair met betrekking tot de dosis. Deze niet-lineariteit wordt verklaard door een concentratieafhankelijke vermindering 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

Bejaarden ouder dan 75 jaar:

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

Bij pasgeborenen van 3 dagen oud is de halfwaardetijd van ceftriaxon in het serum ongeveer 16 uur, en bij pasgeborenen van 9 tot 30 dagen oud is deze ongeveer 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 patiënten bijna niet verhoogd. Bij patiënten met zowel een verminderde nierfunctie als een verminderde leverfunctie kan de plasma-eliminatiehalfwaardetijd van ceftriaxon verhoogd zijn.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De bijwerkingen (b.v. maagdarfstoornissen en nefrotoxiciteit) die in verband worden gebracht met hoge parenterale doses cefalosporines bleken bij dieren reversibel bij herhaalde doseringen.

Na hoge doses ceftriaxon zijn bij apen en honden diarree, de vorming van biliaire calculi 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

Dit geneesmiddel mag niet vermengd worden met andere geneesmiddelen, behalve met degene die vermeld worden in rubriek 6.6. Ceftriaxon is vooral niet verenigbaar met calciumhoudende oplossingen zoals de Hartmann-oplossing of de Ringer-oplossing.

Op basis van meldingen in de literatuur is ceftriaxon niet verenigbaar met amsacrine, vancomycine, fluconazol, aminoglycosiden en labetalol.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend:

2 jaar.

Geopend & na reconstitutie:

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C tot 8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct 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 flacon in de kartonnen verpakking ter bescherming tegen het licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtige type II infusieflacons (50 ml), afgesloten met stoppen van gehalogeneerde isobuteen-isopreen-rubber en aluminium dop met plastic klikdeksel.

Verpakkingsgrootte: 1, 5 of 10 injectieflacons.

Ziekenhuisverpakking: 10, 25, 50 of 100 injectieflacons.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen bij verwijderen

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

Instructies voor gebruik en verwerking

Intraveneuze infusie

Ceftriaxon Tyrol Pharma en geassocieerde namen (Zie Bijlage I) 2 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie 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%, hydroxyethyl zetmeel 6-10% infusies (resultierend in 41,0 ml, concentratie 49 mg/ml). Zie ook de informatie in rubriek 6.2. De infusie moet gedurende minimaal 30 minuten toegediend worden.

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 bleekgele tot geelbruine oplossing.

Gereconstitueerde oplossingen moeten met het oog worden gecontroleerd. Alleen heldere oplossingen, zonder zichtbare deeltjes, mogen worden gebruikt. Het aangemaakte product is uitsluitend voor eenmalig gebruik, en ongebruikte oplossing moet weggegooid worden.

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

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[Nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[Nationaal te implementeren]

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Kartonnen doosje

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ceftriaxon Tyrol Pharma en geassocieerde namen (Zie Bijlage I) 1 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie
[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 injectieflacon van 1 g bevat 1 g ceftriaxon (als gehydrateerd dinatrium). (natrium gehalte van het poeder: 83 mg, equivalent aan 3,6 mmol)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Het gereconstitueerde product moet onmiddellijk worden gebruikt. Alleen heldere oplossing gebruiken.

Voor het gebruik de bijsluiters lezen.

Voor intramusculair en intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

De flacon in de buitenverpakking bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Chargenr.:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16 INFORMATIE OVER BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

flacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ceftriaxon Tyrol Pharma en geassocieerde namen (Zie Bijlage I) 1 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 injectieflacon van 1 g bevat 1 g ceftriaxon (als gehydrateerd dinatrium). (natrium gehalte van het poeder: 83 mg, equivalent aan 3,6 mmol)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Het gereconstitueerde product moet onmiddellijk worden gebruikt. Alleen heldere oplossing gebruiken.

Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

Voor intramusculair en intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De flacon in de buitenverpakking bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

[nationaal te implementeren]

13. Partijnummer

Chargenr.:

14. Algemene indeling voor de aflevering

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. Instructies voor gebruik

[nationaal te implementeren]

16. Informatie over Braille

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Kartonnen doosje

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ceftriaxon Tyrol Pharma en geassocieerde namen (Zie Bijlage I) 2 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 infusieflacon van 2 g bevat 2 g ceftriaxon (als gehydrateerd dinatrium). (natrium gehalte van het poeder: 166 mg, equivalent aan 7,3 mmol)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor oplossing voor infusie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Het gereconstitueerde product moet onmiddellijk worden gebruikt. Alleen heldere oplossing gebruiken.

Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

Voor intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

De flacon in de buitenverpakking bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Chargenr.:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16 INFORMATIE OVER BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

flacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ceftriaxon Tyrol Pharma en geassocieerde namen (Zie Bijlage I) 2 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 infusieflacon van 2 g bevat 2 g ceftriaxon (als gehydrateerd dinatrium). (natrium gehalte van het poeder: 166 mg, equivalent aan 7,2 mmol)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor oplossing voor infusie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Het gereconstitueerde product moet onmiddellijk worden gebruikt. Alleen heldere oplossing gebruiken.

Voor het gebruik de bijsluiters lezen.

Voor intramusculair en intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De flacon in de buitenverpakking bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Chargenr.:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16 INFORMATIE OVER BRAILLE

[nationaal te implementeren]

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g poeder voor oplossing voor infusie of injectie (ceftriaxon natrium)

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g gebruikt
3. Hoe wordt Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g
6. Aanvullende informatie

1. Wat is Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g en waarvoor wordt het gebruikt

Ceftriaxon is een antibioticum. Het behoort tot de groep antibiotica die cefalosporines worden genoemd. Deze antibiotica lijken op penicilline.

Ceftriaxon doodt bacteriën en kan bij diverse soorten infecties gebruikt worden.

Net als alle andere antibiotica is ceftriaxon alleen werkzaam tegen sommige soorten bacteriën. Dus het is alleen geschikt voor het behandelen van bepaalde soorten infecties.

Ceftriaxon kan gebruikt worden voor de behandeling van:

- bloedvergiftiging (sepsis)
- ontsteking van de hersenvliezen (meningitis)
- bot- of gewrichtsinfecties
- luchtweginfecties
- infecties van de huid en weke delen

Ceftriaxon kan ook gebruikt worden om infecties te helpen voorkomen voor, tijdens en na een operatie bij patiënten met een zeker risico op ernstige infecties als gevolg van chirurgische ingrepen.

Afhankelijk van de chirurgische procedure en de verwachte ziekteverwekkers moet ceftriaxon gecombineerd worden met een geschikt antibioticum dat ook ziekteverwekkers uitschakelt die de infectie kunnen compliceren.

2. Wat u moet weten voordat u Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g gebruikt

Gebruik Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g niet als:

- U allergisch (overgevoelig) bent voor ceftriaxon of voor één van de andere bestanddelen van ceftriaxon.
- U allergisch (overgevoelig) bent voor andere cefalosporine-antibiotica.
- U ooit een ernstige allergische reactie hebt gehad op een penicilline – of een andere bèta-lactam antibioticum, omdat u ook allergisch zou kunnen zijn voor dit geneesmiddel.

- Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g mag niet worden gebruikt bij pasgeborenen met geelzucht (hyperbilirubinemie) of te vroeg geboren, omdat het gebruik van ceftriaxon, het actieve bestanddeel van Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g, bij deze patiënten kan leiden tot complicaties met mogelijk hersenbeschadiging.
- Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g mag niet gebruikt worden voor intramusculaire injectie
 - bij kinderen jonger dan 2 jaar en
 - tijdens zwangerschap en borstvoeding
- Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g mag niet tegelijk met een calciumbehandeling worden gebruikt vanwege de kans op neerslagvorming van ceftriaxon calciumzout bij voldragen geboren.

Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Wees extra voorzichtig met Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g als:

- U ooit een allergische reactie hebt gehad op een ander antibioticum; stel uw arts of apotheker hiervan op de hoogte voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken
- U ooit een andere allergische reactie of astma heeft gehad. Overgevoeligheidsreacties met ceftriaxon komen vaker voor bij mensen met een allergische aanleg, en kan in alle maten van ernstigheid optreden, tot aan anafylactische shock
- Als u ooit verteld is dat uw nieren en/of lever niet goed werken
- Als u ooit galblaas- of nierstenen heeft gehad, of als u intraveneuze voeding krijgt
- Als u ooit een darmontsteking, genaamd colitis, hebt gehad, of een andere ernstige darmziekte
- Dit geneesmiddel kan de uitkomsten van een aantal bloedtests veranderen (zoals de Coombs-test). Het is belangrijk uw arts te laten weten dat u dit geneesmiddel gebruikt als u een van dit soort tests moet ondergaan.

Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

De werking van dit geneesmiddel kan beïnvloed worden door andere geneesmiddelen die door de nieren worden uitgescheiden. Dit geldt vooral als deze andere geneesmiddelen ook invloed hebben op hoe goed de nieren werken. Er zijn veel geneesmiddelen die dit effect kunnen hebben, dus u moet uw arts of apotheker advies vragen voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

U moet vooral contact opnemen met uw arts of apotheker als u de volgende middelen gebruikt:

- andere antibiotica voor de behandeling van infecties, zoals aminoglycosiden
- orale anticonceptiva (de pil). Het verdient aanbeveling om aanvullende, niet-hormonale, anticonceptie toe te passen
- andere werkzame stoffen, zoals probenecide.

Dit geneesmiddel kan de uitkomsten van een aantal bloedtests veranderen (zoals de Coombs-test, of de meting van galactose in uw bloed). Het is belangrijk uw arts te vertellen dat u dit geneesmiddel gebruikt als u een van dit soort tests moet ondergaan.

Dit geneesmiddel kan ook de uitkomsten van een non-enzymatische urinetest op suiker veranderen. Als u suikerziekte hebt en regelmatig uw urine test, laat dit dan aan uw arts weten. Dit is belangrijk, omdat er misschien andere tests gebruikt moeten worden om uw diabetes te controleren terwijl u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

- Bent u zwanger, of denkt u dat u zwanger zou kunnen zijn? Hoewel van dit geneesmiddel niet bekend is dat het schadelijk is voor het ongeboren kind, mogen zwangere vrouwen het alleen gebruiken als het echt nodig is.
- Geeft u borstvoeding? Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden door vrouwen die borstvoeding geven. De reden is dat er kleine hoeveelheden geneesmiddel in de moedermelk, en dus in de zuigeling, terechtkomen.

- Tijdens de zwangerschap is intramusculaire toediening gecontra-indiceerd indien het samen met lidocaïne wordt gebruikt.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g gaat gebruiken.

Rijvaardigheid en bediening van machines

U kunt duizelig worden tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Dit kan een negatieve invloed hebben op uw rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken. Als dit gebeurt mag u niet autorijden of machines gebruiken.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g

Ceftriaxon Tyrol Pharma 1 g bevat 83 mg (equivalent aan ongeveer 3,6 mmol) natrium per dosis. Overleg met uw arts als u een natriumarm dieet moet gebruiken.

3. Hoe wordt Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g gebruikt

Volg bij gebruik van Ceftriaxon nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Ceftriaxon wordt gewoonlijk door een arts of verpleegkundige gegeven

- Het wordt als injectie toegediend.
- De injectie wordt als langzame injectie in een ader toegediend, of als een diepe injectie in een grote spier.

De dosering die uw arts heeft voorgeschreven hangt af van het type infectie en de ernst ervan. Het hangt ook af van uw gewicht en van de werking van uw nieren. Uw arts legt dit aan u uit. De gebruikelijke doseringen zijn:

Volwassenen, ouderen en kinderen van 12 jaar of ouder die meer dan 50 kg wegen

- eenmaal daags 1 tot 2 g
- Bij ernstige infecties kan deze dosis verhoogd worden tot 4 g per dag, geïnjecteerd in een ader.

Pasgeboren baby's (tot 14 dagen oud)

- eenmaal daags 20-50 mg per kilo lichaamsgewicht, geïnjecteerd in een ader
- Er mag niet meer dan 50 mg per kg gegeven worden, zelfs niet bij ernstige infecties.

Kinderen tussen 15 dagen en 12 jaar oud

- eenmaal daags 20-80 mg per kilo lichaamsgewicht, geïnjecteerd in een ader
- Er mag niet meer dan 80 mg per kg gegeven worden, zelfs niet bij ernstige infecties, behalve bij meningitis.

Speciale informatie over de dosering:

- Bij infecties van het hersenvlies (meningitis) wordt aanvankelijk eenmaal daags 100 mg per kg gegeven (maar niet meer dan 4 g per dag). Bij pasgeboren baby's mag niet meer dan 50 mg/kg gegeven worden.
- Wanneer toegediend voorafgaand aan een operatie, wordt de gebruikelijke dagelijkse dosis 30-90 minuten voor de operatie gegeven. Meestal wordt er slechts één dosis gegeven
- Bij mensen met nierproblemen hoeft de dosis niet verlaagd te worden als de werking van de lever normaal is. Als de werking van de nieren erg slecht is (creatinineklaring van minder dan 10 ml/min), mag de dagelijkse dosering van ceftriaxon niet meer dan 2 g zijn bij volwassenen
- Mensen met leverproblemen hebben geen dosisverlaging nodig, tenzij ze ook nierproblemen hebben
- Bij gelijktijdig een ernstig verminderde werking van de nieren en lever, moeten de concentraties ceftriaxon in het bloed regelmatig gecontroleerd worden en moet de dosering voor kinderen en volwassenen aangepast worden

- Als u gedialyseerd wordt neemt de arts een aantal tests af om er zeker van te zijn dat u de juiste dosis krijgt.

Ceftriaxon wordt meestal eenmaal daags toegediend.

- De duur van de behandeling is meestal minstens tot 2 dagen na het normaal worden van de lichaamstemperatuur
- De behandeling kan in totaal 7 tot 14 dagen duren.

Als de patiënt een kind is jonger dan 2 jaar, of een zwangere of zogende vrouw, mag ceftriaxon alleen via een langzame injectie in een ader worden toegediend.

Wat u moet doen als u meer van Ceftriaxon heeft gebruikt dan u zou mogen

Als er te veel Ceftriaxon is gebruikt dan zou mogen, bespreek dit dan meteen met uw arts, of ga naar de eerste-hulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Neem het geneesmiddel in de verpakking mee, zodat het personeel precies weet wat er is gebruikt.

Als u stopt met het gebruik van Ceftriaxon

Het is belangrijk dat u dit geneesmiddel gebruikt gedurende de voorgeschreven kuur, deze mag niet onderbroken worden alleen omdat u zich beter voelt. Als u te vroeg stopt kan de infectie weer terugkomen.

Als u zich niet beter voelt aan het einde van de voorgeschreven kuur, of als u zich tijdens de behandeling zelfs slechter gaat voelen, moet de arts op de hoogte worden gesteld.

Heeft u nog vragen over het gebruik van dit product, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals alle geneesmiddelen kan ceftriaxon bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

Als een van de volgende **ernstige bijwerkingen** optreedt, stop dan met dit geneesmiddel en bespreek dit **onmiddellijk** met uw arts of ga **onmiddellijk** naar de eerste-hulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

De volgende bijwerkingen komen zelden voor (bij minder dan 1 op de 1.000 mensen)

- Allergische reacties, zoals plotselinge kortademigheid of benauwdheid, opzwellen van de oogleden, het gezicht of de lippen, ernstige huiduitslag die blaren kan vormen en waarbij de ogen, mond, keel en geslachtsorganen betrokken kunnen zijn, of bewustzijnsverlies (flauwvallen).

De volgende bijwerkingen komen zeer zelden voor (bij minder dan 1 op de 10.000 mensen)

- Ernstige diarree die lang aanhoudt of bloed bevat, met maagpijn of koorts. Dit kan een symptoom zijn van een ernstige darmontsteking (genaamd 'pseudomembraneuze colitis'). Dit kan gebeuren na het gebruiken van antibiotica

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- Galstenen bij kinderen

Vaak voorkomende bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 10 mensen)

- allergische reacties (huiduitslag, jeuk, netelroos, opzwellen van huid en gewrichten)
- veranderingen in de bloedtests waarmee gecontroleerd wordt hoe goed uw lever werkt
- pijn en hardheid bij injectie in een spier
- pijn en roodheid na injectie in een ader

Soms voorkomende bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 100 mensen)

- misselijkheid, braken, maagpijn, diarree
- zweren, infectie van de tong, verlies van eetlust

- hoofdpijn, duizeligheid
- Infecties: Tijdens een Ceftriaxonkuur kan de kans op infecties door andere ziekteverwekkers tijdelijk toenemen. Er kan b.v. een vaginale infectie ontstaan
- Nierproblemen: veranderde nierfunctie en verminderde urineproductie

Zeldzame bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 1.000 mensen)

- Ernstige maagkramp (veroorzaakt door ontsteking van de alvleesklier)
- Galstenen bij volwassenen
- verlaagd aantal witte bloedcellen (soms ernstig, met een verhoogde kans op ernstige infecties)
- nierstenen bij kinderen

Zeer zeldzame bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 10.000 mensen)

- Verminderd aantal, of beschadigde, bloedcellen (verhoogde kans op bloedingen, blauwe plekken of infecties)
- een soort bloedarmoede die ernstig kan zijn en veroorzaakt wordt door het uiteenvallen van de rode bloedcellen. Als u om wat voor reden dan ook een bloedtest moet ondergaan, zeg dan tegen degene die uw bloed afneemt dat u dit geneesmiddel gebruikt, aangezien het invloed kan hebben op de uitkomsten.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. Hoe bewaart u Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

Gebruik Ceftriaxon niet na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De oplossingen moeten meteen nadat ze bereid zijn worden gebruikt. Alleen heldere oplossingen mogen gebruikt worden.

De inhoud van de injectieflacons, als deze eenmaal geopend zijn, moet onmiddellijk worden gebruikt.

Alle ongebruikte oplossingen voor injectie of infusie moeten weggegooid worden.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. Aanvullende informatie

Wat bevat Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g

Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g

Het actieve bestanddeel is ceftriaxon dinatrium 3,5 H₂O.

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

Er zijn geen andere bestanddelen.

Hoe ziet Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g er uit en de inhoud van de verpakking

Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g: poeder voor oplossing voor injectie of infusie

Ceftriaxon Tyrol Pharma 1 g is een wit tot geelachtig kristallijn poeder. De bereide oplossingen zijn bleekgeel tot geelbruin.

Gebruik Ceftriaxon Tyrol Pharma 1 g niet als u het volgende opvalt: De oplossing is niet helder.

Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g, poeder voor oplossing voor injectie of infusie wordt geleverd in verpakkingen van 1, 5 of 10 injectieflacons, en in ziekenhuisverpakkingen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op {mm/jjjj}

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Wijze van toedienen en toedieningsweg van Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g wordt in een ader geïnjecteerd (intraveneuze toediening); het middel kan echter ook in een spier worden geïnjecteerd (intramusculaire toediening).

Intraveneuze injectie (injectie in een ader)

Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g voor intraveneuze injectie wordt opgelost in water voor injectie (concentratie 0,1 g/ml).

De inhoud van een injectieflacon van 1 g wordt opgelost in 10 ml water voor injectie door de injectieflacon te zwenken.

De duur van de injectie ligt tussen de 2 en 4 minuten.

Intraveneuze infusie (injectie in een ader)

Ceftriaxone Tyrol Pharma 1g voor infusie wordt als kortdurende intraveneuze infusie toegediend.

De inhoud van de injectieflacon wordt opgelost in 10 ml van een van de volgende calciumvrije infusie-oplossingen door te zwenken, waardoor een concentratie van 0,1 g/ml ontstaat: natriumchloride-oplossing 0,9%, natriumchloride (0,45%) en glucose (2,5%)-oplossing, glucose-oplossing 5% of 10%, dextran 6% in glucose-oplossing 5%, hydroxyethyleen zetmeeloplossing 6-10% en wordt verder verdund onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden, tot een uiteindelijk volume van 20,5 ml en een concentratie van 49 mg/ml. Zie ook rubriek 'Belangrijkste chemische onverenigbaarheden'.
De duur van de infusie is tenminste 30 minuten.

Intramusculaire injectie (injectie in een spier)

Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g kan intramusculair worden toegediend.

De inhoud van de 1 g injectieflacon wordt volledig opgelost in 3,5 ml van een 1% lidocaïnehydrochloride-oplossing voor injectie door te zwenken (concentratie 0,3 g/ml). De oplossing wordt diep in de bilspier geïnjecteerd (intragluteaal). Per zijde van het lichaam mag niet meer dan 1 g ceftriaxon worden geïnjecteerd. Injectie in de bloedvaten moet absoluut vermeden worden.

(Let u op de informatie van de fabrikant met betrekking tot de risico's van lidocaïnehydrochloride in de betreffende informatiedocumenten over de gebruikte lidocaïnepreparaten).

Een behandeling via intramusculaire injectie is alleen gerechtvaardigd in uitzonderlijke gevallen en na een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen. Zie ook rubriek 2 'Wees extra voorzichtig met het gebruik van Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g'.

Voor andere toedieningswegen is Ceftriaxon Tyrol Pharma in andere sterktes verkrijgbaar.

Mengbaarheid

Uit principe moeten ceftriaxon-oplossingen altijd apart van andere infusie-oplossingen worden toegediend.

Onder geen enkele omstandigheid mag de ceftriaxon-oplossing gemengd worden met calciumhoudende oplossingen.

Belangrijkste chemische onverenigbaarheden

Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g mag nooit gemengd worden met een van de volgende oplossingen:

- oplossingen die calcium bevatten, zoals Hartmann-oplossing en Ringer-oplossing.
- aminoglycosiden (als deze tegelijkertijd worden gebruikt moeten ze apart worden toegediend)
- Ceftriaxon Tyrol Pharma 1g mag niet via dezelfde injectiespuit worden toegediend als andere antibiotica of andere bacteriedodende middelen.
- Een chemische onverenigbaarheid van ceftriaxon is ook gemeld met amsacrine (antitumormiddel), vancomycine (antibioticum) en fluconazol (fungicide).

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g poeder voor oplossing voor infusie of injectie (ceftriaxon natrium)

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g gebruikt
3. Hoe wordt Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g
6. Aanvullende informatie

1. Wat is Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g en waarvoor wordt het gebruikt

Ceftriaxon is een antibioticum. Het behoort tot de groep antibiotica die cefalosporines worden genoemd. Deze antibiotica lijken op penicilline.

Ceftriaxon doodt bacteriën en kan bij diverse soorten infecties gebruikt worden.

Net als alle andere antibiotica is ceftriaxon alleen werkzaam tegen sommige soorten bacteriën. Dus het is alleen geschikt voor het behandelen van bepaalde soorten infecties.

Ceftriaxon kan gebruikt worden voor de behandeling van:

- bloedvergiftiging (sepsis)
- ontsteking van de hersenvliezen (meningitis)
- bot- of gewrichtsinfecties
- luchtweginfecties
- infecties van de huid en weke delen

Ceftriaxon kan ook gebruikt worden om infecties te helpen voorkomen voor, tijdens en na een operatie bij patiënten met een zeker risico op ernstige infecties als gevolg van chirurgische ingrepen.

Afhankelijk van de chirurgische procedure en de verwachte ziekteverwekkers moet ceftriaxon gecombineerd worden met een geschikt antibioticum dat ook ziekteverwekkers uitschakelt die de infectie kunnen compliceren.

2. Wat u moet weten voordat u Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g gebruikt

Gebruik Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g niet als:

- U allergisch (overgevoelig) bent voor ceftriaxon of voor één van de andere bestanddelen van ceftriaxon.
- U allergisch (overgevoelig) bent voor andere cefalosporine-antibiotica.
- U ooit een ernstige allergische reactie hebt gehad op een penicilline – of een andere bèta-lactam antibioticum, omdat u ook allergisch zou kunnen zijn voor dit geneesmiddel.

- Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g mag niet worden gebruikt bij pasgeborenen met geelzucht (hyperbilirubinemie) of te vroeg geboren, omdat het gebruik van ceftriaxon, het actieve bestanddeel van Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g, bij deze patiënten kan leiden tot complicaties met mogelijk hersenbeschadiging.
- Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g mag niet tegelijk met een calciumbehandeling worden gebruikt vanwege de kans op neerslagvorming van ceftriaxon calciumzout bij voldragen pasgeborenen.

Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Wees extra voorzichtig met Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g als:

- U ooit een allergische reactie hebt gehad op een ander antibioticum; stel uw arts of apotheker hiervan op de hoogte voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken
- U ooit een andere allergische reactie of astma heeft gehad. Overgevoeligheidsreacties met ceftriaxon komen vaker voor bij mensen met een allergische aanleg, en kan in alle maten van ernstigheid optreden, tot aan anafylactische shock
- Als u ooit verteld is dat uw nieren en/of lever niet goed werken
- Als u ooit galblaas- of nierstenen heeft gehad, of als u intraveneuze voeding krijgt
- Als u ooit een darmontsteking, genaamd colitis, hebt gehad, of een andere ernstige darmziekte
- Dit geneesmiddel kan de uitkomsten van een aantal bloedtests veranderen (zoals de Coombs-test). Het is belangrijk uw arts te laten weten dat u dit geneesmiddel gebruikt als u een van dit soort tests moet ondergaan.

Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

De werking van dit geneesmiddel kan beïnvloed worden door andere geneesmiddelen die door de nieren worden uitgescheiden. Dit geldt vooral als deze andere geneesmiddelen ook invloed hebben op hoe goed de nieren werken. Er zijn veel geneesmiddelen die dit effect kunnen hebben, dus u moet uw arts of apotheker advies vragen voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

U moet vooral contact opnemen met uw arts of apotheker als u de volgende middelen gebruikt:

- andere antibiotica voor de behandeling van infecties, zoals aminoglycosiden
- orale anticonceptiva (de pil). Het verdient aanbeveling om aanvullende, niet-hormonale, anticonceptie toe te passen
- andere werkzame stoffen, zoals probenecide.

Dit geneesmiddel kan de uitkomsten van een aantal bloedtests veranderen (zoals de Coombs-test, of de meting van galactose in uw bloed). Het is belangrijk uw arts te vertellen dat u dit geneesmiddel gebruikt als u een van dit soort tests moet ondergaan.

Dit geneesmiddel kan ook de uitkomsten van een non-enzymatische urinetest op suiker veranderen. Als u suikerziekte hebt en regelmatig uw urine test, laat dit dan aan uw arts weten. Dit is belangrijk, omdat er misschien andere tests gebruikt moeten worden om uw diabetes te controleren terwijl u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

- Bent u zwanger, of denkt u dat u zwanger zou kunnen zijn? Hoewel van dit geneesmiddel niet bekend is dat het schadelijk is voor het ongeboren kind, mogen zwangere vrouwen het alleen gebruiken als het echt nodig is.
- Geeft u borstvoeding? Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden door vrouwen die borstvoeding geven. De reden is dat er kleine hoeveelheden geneesmiddel in de moedermelk, en dus in de zuigeling, terechtkomen.
- Tijdens de zwangerschap is intramusculaire toediening gecontra-indiceerd indien het samen met lidocaïne wordt gebruikt.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g gaat gebruiken.

Rijvaardigheid en bediening van machines

U kunt duizelig worden tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Dit kan een negatieve invloed hebben op uw rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken. Als dit gebeurt mag u niet autorijden of machines gebruiken.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g

Ceftriaxon Tyrol Pharma 2 g bevat 166 mg (equivalent aan ongeveer 7,2 mmol) natrium per dosis. Overleg met uw arts als u een natriumarm dieet moet gebruiken.

3. Hoe wordt Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g gebruikt

Volg bij gebruik van Ceftriaxon nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Ceftriaxon wordt gewoonlijk door een arts of verpleegkundige gegeven

- Het wordt als infusie toegediend.
- De infusie wordt als langzame infusie in een ader toegediend.

De dosering die uw arts heeft voorgeschreven hangt af van het type infectie en de ernst ervan. Het hangt ook af van uw gewicht en van de werking van uw nieren. Uw arts legt dit aan u uit. De gebruikelijke doseringen zijn:

Volwassenen, ouderen en kinderen van 12 jaar of ouder die meer dan 50 kg wegen

- eenmaal daags 1 tot 2 g
- Bij ernstige infecties kan deze dosis verhoogd worden tot 4 g per dag, geïnjecteerd in een ader.

Pasgeboren baby's (tot 14 dagen oud)

- eenmaal daags 20-50 mg per kilo lichaamsgewicht, geïnjecteerd in een ader
- Er mag niet meer dan 50 mg per kg gegeven worden, zelfs niet bij ernstige infecties.

Kinderen tussen 15 dagen en 12 jaar oud

- eenmaal daags 20-80 mg per kilo lichaamsgewicht, geïnjecteerd in een ader
- Er mag niet meer dan 80 mg per kg gegeven worden, zelfs niet bij ernstige infecties, behalve bij meningitis.

Speciale informatie over de dosering:

- Bij infecties van het hersenvlies (meningitis) wordt aanvankelijk eenmaal daags 100 mg per kg gegeven (maar niet meer dan 4 g per dag). Bij pasgeboren baby's mag niet meer dan 50 mg/kg gegeven worden.
- Wanneer toegediend voorafgaand aan een operatie, wordt de gebruikelijke dagelijkse dosis 30-90 minuten voordat de operatie gegeven. Meestal wordt er slechts één dosis gegeven
- Bij mensen met nierproblemen hoeft de dosis niet verlaagd te worden als de werking van de lever normaal is. Als de werking van de nieren erg slecht is (creatinineklaring van minder dan 10 ml/min), mag de dagelijkse dosering van ceftriaxon niet meer dan 2 g zijn bij volwassenen
- Mensen met leverproblemen hebben geen dosisverlaging nodig, tenzij ze ook nierproblemen hebben
- Bij gelijktijdig een ernstig verminderde werking van de nieren en lever, moeten de concentraties ceftriaxon in het bloed regelmatig gecontroleerd worden en moet de dosering voor kinderen en volwassenen aangepast worden
- Als u gedialyseerd wordt neemt de arts een aantal tests af om er zeker van te zijn dat u de juiste dosis krijgt.

Ceftriaxon wordt meestal eenmaal daags toegediend.

- De duur van de behandeling is meestal minstens tot 2 dagen na het normaal worden van de lichaamstemperatuur

- De behandeling kan in totaal 7 tot 14 dagen duren.

Als de patiënt een kind is jonger dan 2 jaar, of een zwangere of zogende vrouw, mag ceftriaxon alleen via een langzame injectie in een ader worden toegediend.

Wat u moet doen als u meer van Ceftriaxon heeft gebruikt dan u zou mogen

Als er te veel Ceftriaxon is gebruikt dan zou mogen, bespreek dit dan meteen met uw arts, of ga naar de eerste-hulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Neem het geneesmiddel in de verpakking mee, zodat het personeel precies weet wat er is gebruikt.

Als u stopt met het gebruik van Ceftriaxon

Het is belangrijk dat u dit geneesmiddel gebruikt gedurende de voorgeschreven kuur, deze mag niet onderbroken worden alleen omdat u zich beter voelt. Als u te vroeg stopt kan de infectie weer terugkomen.

Als u zich niet beter voelt aan het einde van de voorgeschreven kuur, of als u zich tijdens de behandeling zelfs slechter gaat voelen, moet de arts op de hoogte worden gesteld.

Heeft u nog vragen over het gebruik van dit product, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals alle geneesmiddelen kan ceftriaxon bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

Als een van de volgende **ernstige bijwerkingen** optreedt, stop dan met dit geneesmiddel en bespreek dit onmiddellijk met uw arts of ga onmiddellijk naar de eerste-hulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

De volgende bijwerkingen komen zelden voor (bij minder dan 1 op de 1.000 mensen)

- Allergische reacties, zoals plotselinge kortademigheid of benauwdheid, opzwellen van de oogleden, het gezicht of de lippen, ernstige huiduitslag die blaren kan vormen en waarbij de ogen, mond, keel en geslachtsorganen betrokken kunnen zijn, of bewustzijnsverlies (flauwvallen).

De volgende bijwerkingen komen zeer zelden voor (bij minder dan 1 op de 10.000 mensen)

- Ernstige diarree die lang aanhoudt of bloed bevat, met maagpijn of koorts. Dit kan een symptoom zijn van een ernstige darmontsteking (genaamd 'pseudomembraneuze colitis'). Dit kan gebeuren na het gebruiken van antibiotica

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- Galstenen bij kinderen

Vaak voorkomende bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 10 mensen)

- allergische reacties (huiduitslag, jeuk, netelroos, opzwellen van huid en gewrichten)
- veranderingen in de bloedtests waarmee gecontroleerd wordt hoe goed uw lever werkt
- pijn en hardheid bij injectie in een spier
- pijn en roodheid na injectie in een ader

Soms voorkomende bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 100 mensen)

- misselijkheid, braken, maagpijn, zachte ontlasting of diarree
- zweren, infectie van de tong, verlies van eetlust
- hoofdpijn, duizeligheid
- Infecties: Tijdens een Ceftriaxonkuur kan de kans op infecties door andere ziekteverwekkers tijdelijk toenemen. Er kan b.v. een vaginale infectie ontstaan
- Nierproblemen: veranderde nierfunctie en verminderde urineproductie

Zeldzame bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 1.000 mensen)

- Ernstige maagkramp (veroorzaakt door ontsteking van de alvleesklier)

- Galstenen bij volwassenen
- verlaagd aantal witte bloedcellen (soms ernstig, met een verhoogde kans op ernstige infecties)
- nierstenen bij kinderen

Zeer zeldzame bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 10.000 mensen)

- Verminderd aantal, of beschadigde, bloedcellen (verhoogde kans op bloedingen, blauwe plekken of infecties)
- een soort bloedarmoede die ernstig kan zijn en veroorzaakt wordt door het uiteenvallen van de rode bloedcellen. Als u om wat voor reden dan ook een bloedtest moet ondergaan, zeg dan tegen degene die uw bloed afneemt dat u dit geneesmiddel gebruikt, aangezien het invloed kan hebben op de uitkomsten.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. Hoe bewaart u Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

Gebruik Ceftriaxon niet na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De oplossingen moeten meteen nadat ze bereid zijn worden gebruikt. Alleen heldere oplossingen mogen gebruikt worden.

De inhoud van de infusieflacons, als deze eenmaal geopend zijn, moet onmiddellijk worden gebruikt.

Alle ongebruikte oplossingen voor injectie of infusie moeten weggegooid worden.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. Aanvullende informatie

Wat bevat Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g

Ceftriaxone Tyrol Pharma 2g

Het actieve bestanddeel is ceftriaxon dinatrium 3,5 H₂O.

Elke injectieflacon van 2 g bevat 2g ceftriaxon (als gehydrateerd dinatrium).

Er zijn geen andere bestanddelen.

Hoe ziet Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g er uit en de inhoud van de verpakking

Ceftriaxone Tyrol Pharma 2g: poeder voor oplossing voor infusie

Ceftriaxon Tyrol Pharma 2 g is een wit tot geelachtig kristallijn poeder. De bereide oplossingen zijn bleekgeel tot geelbruin.

Gebruik Ceftriaxon Tyrol Pharma 2 g niet als u het volgende opvalt: De oplossing is niet helder.

Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g, poeder voor oplossing voor injectie of infusie wordt geleverd in verpakkingen van 1, 5 of 10 infusieflacons, en in ziekenhuisverpakkingen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op {mm/jjjj}

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Wijze van toedienen en toedieningsweg van Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g poeder voor oplossing voor infusie

Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g wordt in een ader geïnjecteerd (intraveneuze toediening).

Intraveneuze infusie (injectie in een ader)

Ceftriaxone Tyrol Pharma 2g voor infusie wordt als kortdurende intraveneuze infusie toegediend.

De inhoud van de infusieflacon wordt opgelost in 40 ml van een van de volgende calciumvrije infusie-oplossingen door te zwenken, waardoor een concentratie van 0,05 g/ml ontstaat: natriumchloride-oplossing 0,9%, natriumchloride (0,45%) en glucose (2,5%)-oplossing, glucose-oplossing 5% of 10%, dextran 6% in glucose-oplossing 5%, hydroxyethyleen zetmeeloplossing 6-10%.

Zie ook rubriek 'Belangrijkste chemische onverenigbaarheden'.

De duur van de infusie is tenminste 30 minuten.

Voor andere toedieningswegen is Ceftriaxon Tyrol Pharma in andere sterktes verkrijgbaar.

Mengbaarheid

Uit principe moeten ceftriaxon-oplossingen altijd apart van andere infusie-oplossingen worden toegediend.

Onder geen enkele omstandigheid mag de ceftriaxon-oplossing gemengd worden met calciumhoudende oplossingen.

Belangrijkste chemische onverenigbaarheden

Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g mag nooit gemengd worden met een van de volgende oplossingen:

- oplossingen die calcium bevatten, zoals Hartmann-oplossing en Ringer-oplossing.
- aminoglycosiden (als deze tegelijkertijd worden gebruik moeten ze apart worden toegediend)
- Ceftriaxon Tyrol Pharma 2g mag niet via dezelfde injectiespuit worden toegediend als andere antibiotica of andere bacteriedodende middelen.

- Een chemische onverenigbaarheid van ceftriaxon is ook gemeld met amsacrine (antitumormiddel), vancomycine (antibioticum) en fluconazol (fungicide).