

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
-			

Overig	Stof	Effect
SPC Ceftriaxon Sandoz 7-9-2017	ceftriaxon i.v. + calcium i.v.	<p>- Cl: iv-gebruik bij neonaten (<math>\leq 28</math> dagen) die behandeling nodig hebben met calciumhoudende i.v. oplossingen, in verband met het risico op neerslag van ceftriaxon-calcium. Er mogen geen calciumhoudende verdunningsmiddelen (zoals Ringer- of Hartmann-oplossing) gebruikt worden voor het reconstitueren of voor het verder verdunnen van een gereconstitueerde injectieflacon voor i.v. toediening, aangezien zich dan een neerslag zou kunnen vormen. Er kan ook een neerslag van ceftriaxon-calcium worden gevormd als ceftriaxon in dezelfde i.v. toedieningslijn met een calciumhoudende oplossing wordt gemengd. Daarom mogen ceftriaxon en calciumhoudende oplossingen niet gemengd of gelijktijdig toegediend worden.</p> <p>Er zijn, bij premature en voldragen neonaten jonger dan 1 maand, gevallen beschreven van dodelijke reacties met neerslag van calcium-ceftriaxon in de longen en nieren. Bij minimaal één van deze gevallen waren ceftriaxon en calcium op verschillende momenten en via verschillende i.v. lijnen toegediend. De beschikbare wetenschappelijke gegevens bevatten geen meldingen van bevestigde neerslag in de bloedvaten bij patiënten, anders dan neonaten, die behandeling met ceftriaxon en calciumhoudende oplossingen of andere calciumhoudende producten hebben ondergaan. Bij in-vitro-onderzoek is aangetoond dat de kans op neerslag van ceftriaxon-calcium bij neonaten groter is dan bij andere leeftijdsgroepen.</p> <p>Voor alle leeftijdsgroepen geldt dat ceftriaxon niet gemengd of gelijktijdig toegediend mag worden met een calciumhoudende i.v. oplossing, zelfs niet als de producten via verschillende infuuslijnen of op verschillende infusieplaatsen worden toegediend. Bij patiënten ouder dan 28 dagen mogen deze oplossingen echter wel na elkaar worden toegediend indien er infuuslijnen op verschillende plaatsen worden gebruikt of indien de infuuslijnen tussen de verschillende infusies vervangen of grondig met een fysiologische zoutoplossing gespoeld worden om neerslagvorming te voorkomen. Voor patiënten bij wie continue infusie van TPV met calciumhoudende oplossingen nodig is, kan gebruik van alternatieve antibacteriële behandelingen worden overwogen. Als ceftriaxon noodzakelijk is voor een patiënt bij wie continue TPV nodig is, kunnen de TPV-oplossing en ceftriaxon gelijktijdig worden toegediend indien hiervoor afzonderlijke infuuslijnen op verschillende plaatsen worden gebruikt. Een andere mogelijkheid is om de infusie van de TPV-oplossing te onderbreken voor de duur van de infusie van ceftriaxon en de infuuslijnen tussen infusies van de verschillende oplossingen te spoelen.</p>

Ceftriaxone 19-6-2009. www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm136533.htm Geraadpleegd 31-7-2013.	ceftriaxon i.v. + calcium i.v.	Op verzoek van FDA heeft fabrikant van ceftriaxon 2 in vitro studies gedaan in neonataal en volwassen naar potentieel voor neerslag van ceftriaxon-calcium bij verschillende concentraties (ook in overmaat op de concentraties die in vivo worden gehaald). Advies obv de resultaten: producten mogen concomitant bij patienten ouder dan 28 dagen, maar wel voorzorgsmaatregelen treffen (risico neerslag is klein bij deze populatie). De (oude) termijn van 48 uur wordt niet langer geadviseerd.
Dear Healthcare Professional Letter mei 2009. www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM165639.pdf Geraadpleegd 31-7-2013.	ceftriaxon i.v. + calcium i.v.	Neonaten <1 maand: Ca-houdende vlst mag NIET samen worden toegediend met ceftriaxon (= geCl). Alle andere patiënten: Ca-houdende vlst en ceftriaxon mogen NA elkaar worden toegediend over dezelfde lijn (tussen de twee stoffen GRONDIG spoelen met NaCl 0.9%), of over twee verschillende lijnen. Advies '48 uur wachten' vervalt.
Dalton BR. Ann Pharmacother 2010;44:1158-63	ceftriaxon i.v. + calcium i.v.	matched-cohort studie, retrospectief: gelijktijdige iv-toediening van ceftriaxon en hoge concentratie CaCl <sub>2</sub> (8 mg/ml) was niet geassocieerd met groter risico op mortaliteit of slechte uitkomst. Data van volwassenen op een IC; 142 casus (blootgesteld aan combinatie) en 350 controles (niet blootgesteld)
Runel Belliard C. Arch Pediatr 2006;14:199-200.	ceftriaxon i.v. + calcium i.v.	premature baby krijgt totale parenterale voeding; op dag 50 urineweginfectie (Klebsiella pneumoniae): shock en bradycardie, 10 min na toediening ceftriaxon 50 mg/kg in 2 min, en gentamycine; behandeling met intubatie en epinefrine. Eén dag later wederom bradycardie en ademproblemen 10 min na ceftriaxon 50 mg/kg in 1 uur. De auteurs speculeren over de oorzaak: - óf een allergische reactie op ceftriaxon (anafylactische reactie bij een neonaat 1x eerder gemeld) - óf neerslag met calcium uit de totale parenterale voeding (klinisch beeld kan lijken op allergische shock). Risicofactoren voor een dergelijke neerslag: klein bloedvolume neonaat en verlengde t <sub>1/2</sub> (factor 3-4) bij neonaten tov volwassenen. → WFG: 50 mg/kg is hoge dosis. GIC: auteurs verwijzen naar een casus (hun ref. 4) maar op die site (afssaps.sante.fr) is het niet te vinden.

### Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 11-4-19: verfijnen obv leeftijd, bij > 28 dagen geen signaal.

Dit nav verzoek uit praktijk/werkgroep: "Voor elke toediening van infusen/injecties geldt dat verpleging in handboek parenteralia moet kijken of het samen over één lijn mag lopen of dat er tussendoor gespoeld moet worden, daar is geen melding tijdens het voorschrijven voor nodig. Dit geldt namelijk voor vrijwel alle parenteralia. Bij calcium-ceftriaxon bij kinderen < 1 maand moet je deze middelen sowieso niet samen geven, ook niet na grondig spoelen. Alleen bij kinderen < 1 maand zou er dus een melding op moeten komen."

Het 'handboek parenteralia' is vervangen door 'Parenteralia VTGM' op de kennisbank, daar staat: Alle intraveneuze VTGM-producten: Niet gelijktijdig over dezelfde lijn toedienen met calciumhoudende producten. [https://kennisbank.knmp.nl/article/parenteralia\\_vtgm/parenteralsuperproduct/30716.html](https://kennisbank.knmp.nl/article/parenteralia_vtgm/parenteralsuperproduct/30716.html). Geraadpleegd april 2019.

SPC Rocephin: Registratie doorgehaald 1-5-2018.

WFG 26-11-2013: Accoord met wijziging advies conform handboek parenteralia Erasmus MC/SPC/FDA:

- Neonaten jonger dan 28 dagen: gecontraïndiceerd; ceftriaxon mag NIET worden toegediend bij behandeling met calciumhoudende vloeistoffen.

- Patiënten 28 dagen en ouder: calciumhoudende vloeistoffen en ceftriaxon mogen NA elkaar worden toegediend over dezelfde lijn (tussen de twee stoffen GRONDIG spoelen met NaCl 0.9%), of over twee verschillende lijnen.

Continue toediening calciumhoudende vloeistoffen (TPV): kies bij voorkeur een ander antibioticum. Als toch ceftriaxon nodig is: geef ceftriaxon over een andere lijn dan de calciumhoudende oplossing; óf staak tijdelijk

toediening van de calciumhoudende oplossing, spoel de lijn met NaCl 0,9%, dien ceftriaxon toe en spoel weer de lijn met NaCl 0.9%, en hervat toediening van de calciumhoudende vloeistof.

Het oude advies (niet gelijktijdig toedienen, ten minste 48 uur interval) kwam uit het SPC destijds en FDA MedWatch Alert juli 2007, waarin een interval van ten minste 48 uur werd genoemd. In 2009 wordt dit interval niet meer geadviseerd.

WFG 11-12-2007: signaal is gewenst, ondanks ontbreken van de casus die een interactie onderbouwen. Het FDA-alert weegt zwaar. Gekoppeld iv-producten met Ca-zout als werkzaam bestanddeel (en niet als hulpstof).

Informatie anno 2007

Het CBG heeft een publiek assessment report nav Europese discussie (2007) over gebruik bij kinderen waarbij ook de interactie met calcium ter sprake kwam. De volgende tekst is oa gebaseerd op een aantal meldingen met fatale afloop: "Voorts werd, op basis van enkele meldingen van fataal verloop, besloten ceftriaxon te contraindiceren 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."

→ GIC: het CBG heeft deze meldingen in bezit, maar de betreffende firma heeft geen toestemming gekregen van hun hoofdkantoor om deze meldingen ter beschikking te stellen, en verwacht deze ook niet op korte termijn te krijgen.

PubMed/CBG/EMA-site: geen nadere informatie.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	<b>Interactie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing WG IA	Nee	Ja	11 april 2019