

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ceftriaxon Fresenius Kabi 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska med pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller ceftriaxonatrium motsvarande 1 g ceftriaxon.

Natriuminnehåll: 82,3 mg (motsvarande 3,6 mmol).

Produkten innehåller inga hjälpämnen eller konserveringsmedel.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Injektionsflaskan innehåller ett vitt till gulaktigt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ceftriaxon Fresenius Kabi är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn inklusive fullgångna nyfödda (från födseln):

- Bakteriell meningit
- Samhällsförvärd pneumoni
- Sjukhusförvärd pneumoni
- Akut otitis media
- Intra-abdominala infektioner
- Komlicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
- Infektioner i ben och leder
- Komlicerade hud- och mjukdelsinfektioner
- Gonorré
- Syfilis
- Bakteriell endokardit

Ceftriaxon Fresenius Kabi kan användas:

- För behandling av akuta exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom hos vuxna
- För behandling av disseminerad Lyme-borreliosis (tidig (stadium II) och sen (stadium III)) hos vuxna och barn inklusive nyfödda från 15 dagars ålder
- För preoperativ profylax vid kirurgiska ingrepp
- Vid behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion
- Vid behandling av patienter med bakteriemi som förekommer i association med, eller är misstänkt vara associerad med, någon av de infektioner som anges ovan

Ceftriaxon Fresenius Kabi ska administreras tillsammans med andra antibakteriella läkemedel när tänkbara orsakande bakterier inte omfattas av dess spektrum (se avsnitt 4.4).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen styrs av infektionens svårighetsgrad lokalisering och typ av infektion, den orsakande mikroorganismens känslighet samt patientens ålder, lever- och njurfunktion.

Doserna som rekommenderas i tabellen nedan är de doser som generellt rekommenderas vid dessa indikationer. I särskilt svåra fall, bör doser i den övre delen av det rekommenderade intervallet övervägas.

Vuxna och barn över 12 år (≥ 50 kg)

Ceftriaxon-dos*	Behandlingsfrekvens**	Indikation
1-2 g	1 gång dagligen	Samhällsförvärd pneumoni
		Akuta exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom.
		Intra-abdominala infektioner
		Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
2 g	1 gång dagligen	Sjukhusförvärd pneumoni
		Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner
		Infektioner i ben och leder
2-4 g	1 gång dagligen	Behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion.
		Bakteriell endokardit
		Bakteriell meningit

* Vid fastställd bakteriemi, bör doser i den övre delen av det rekommenderade intervallet övervägas.

** Administrering två gånger dagligen (var 12:e timme) kan övervägas då doser över 2 g dagligen ges.

Indikationer för vuxna och barn över 12 års ålder (≥ 50 kg) som kräver specifika doseringsscheman:

- Akut otitis media
En enstaka intramuskulär dos av 1-2 g Ceftriaxon Fresenius Kabi kan ges. Begränsade data tyder på att i de fall patienten är svårt sjuk eller tidigare behandling har misslyckats, kan Ceftriaxon Fresenius Kabi vara effektivt när det ges som en intramuskulär dos på 1-2 g dagligen under tre dagar.
- Preoperativ profylax mot infektion i område för kirurgiskt ingrepp
2 g som en enstaka preoperativ dos.
- Gonorréinfektion
500 mg som en enstaka intramuskulär dos.
- Syfilis
De doser som generellt rekommenderas är 500 mg-1 g en gång dagligen utökad till 2 g en gång dagligen för neurosyfilis under 10-14 dagar. Doseringsrekommendationerna vid syfilis, inklusive neurosyfilis, är baserade på begränsade data. Hänsyn bör tas till nationella eller lokala riktlinjer.
- Disseminerad Lyme-borreliosis (tidig [stadium II] och sen [stadium III])
2 g en gång dagligen under 14-21 dagar. De rekommenderade behandlingstiderna varierar och hänsyn bör tas till nationella eller lokala riktlinjer.

Pediatrisk population

Nyfödda och barn 15 dagar till 12 års ålder (< 50 kg)

För barn med en kroppsvikt på 50 kg eller mer ska de vuxna doserna ges.

Ceftriaxon-dos*	Behandlingsfrekvens**	Indikation
50-80 mg/kg	1 gång dagligen	Intra-abdominala infektioner
		Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
		Samhällsförvärd pneumoni
		Sjukhusförvärd pneumoni
50-100 mg/kg (max 4 g)	1 gång dagligen	Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner
		Infektioner i ben och leder
		Behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion
80-100 mg/kg (max 4 g)	1 gång dagligen	Bakteriell meningit
100 mg/kg (max 4 g)	1 gång dagligen	Bakteriell endokardit

* Vid fastställd bakteriemi, bör doser i den övre delen av det rekommenderade intervallet övervägas.

** Administrering två gånger dagligen (var 12:e timme) kan övervägas då doser över 2 g dagligen ges.

Indikationer för nyfödda, spädbarn och barn 15 dagar till 12 års ålder (< 50 kg) som kräver specifikt doseringsschema:

- Akut otitis media
För initial behandling av akut otitis media, kan en enstaka intramuskulär dos av Ceftriaxon Fresenius Kabi 50 mg/kg ges. Begränsade data tyder på att i de fall barnet är svårt sjukt eller initial behandling har misslyckats, kan Ceftriaxon Fresenius Kabi vara effektivt när det ges som en intramuskulär dos på 50 mg/kg dagligen under tre dagar.
- Preoperativ profylax mot infektion i område för kirurgiskt ingrepp
50-80 mg/kg som en enstaka preoperativ dos.
- Syfilis
De doser som generellt rekommenderas är 75-100 mg/kg (max 4 g) en gång dagligen under 10-14 dagar. Doseringsrekommendationerna vid syfilis, inklusive neurosyfilis, är baserade på mycket begränsade data. Hänsyn bör tas till nationella eller lokala riktlinjer.
- Disseminerad Lyme-borreliosis (tidig [stadium II] och sen [stadium III])
50-80 mg/kg en gång dagligen under 14-21 dagar. De rekommenderade behandlingstiderna varierar och hänsyn bör tas till nationella eller lokala riktlinjer.

Nyfödda 0-14 dagar

Ceftriaxon Fresenius Kabi är kontraindicerat hos för tidigt födda upp till en postmenstrual ålder av 41 veckor (gestationsålder + kronologisk ålder).

Ceftriaxon-dos*	Behandlingsfrekvens	Indikation
20-50 mg/kg	1 gång dagligen	Intra-abdominala infektioner
		Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner
		Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
		Samhällsförvärd pneumoni
		Sjukhusförvärd pneumoni
		Infektioner i ben och leder
		Vid behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion.
50 mg/kg	1 gång dagligen	Bakteriell meningit
		Bakteriell endokardit

* Vid fastställd bakteriemi, bör doser i den övre delen av det rekommenderade intervallet övervägas.

En maximal daglig dos av 50 mg/kg bör inte överskridas

Indikationer för nyfödda 0-14 dagar som kräver specifikt doseringsschema.

- Akut otitis media
För initial behandling av akut otitis media, kan en enstaka intramuskulär dos av 50 mg/kg Ceftriaxon Fresenius Kabi ges.
- Preoperativ profylax mot infektion i område för kirurgiskt ingrepp
20-50 mg/kg som en enstaka preoperativ dos.
- Syfilis
Den dos som generellt rekommenderas är 50 mg/kg en gång dagligen under 10-14 dagar. Doseringsrekommendationerna vid syfilis, inklusive neurosyfilis, är baserade på mycket begränsade data. Hänsyn bör tas till nationella eller lokala riktlinjer.

Behandlingstid

Behandlingstiden varierar beroende på sjukdomsförloppet. Som med antibiotikabehandling i allmänhet, bör administrering av ceftriaxon fortsätta under 48-72 timmar efter att patienten blivit feberfri eller efter att bevis på att inga bakterier kvarstår har erhållits.

Äldre

Den rekommenderade doseringen för vuxna kräver ingen modifiering hos äldre patienter förutsatt att njur- och leverfunktion är tillfredställande.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Tillgängliga data indikerar inget behov av dosjustering vid mild till måttligt nedsatt leverfunktion förutsatt att njurfunktionen inte är nedsatt.

Det finns inga studiedata för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Det finns inget behov av att minska dosen av ceftriaxon hos patienter med nedsatt njurfunktion, förutsatt att leverfunktionen inte är nedsatt. Enbart i fall av preterminal njursvikt (kreatininclearance < 10 ml/min) får ceftriaxondosen inte överstiga 2 g dagligen.

Hos patienter som genomgår dialys krävs ingen ytterligare extra dosering efter dialysen. Ceftriaxon avlägsnas inte genom peritoneal- eller hemodialys. Noggrann klinisk monitorering för säkerhet och effekt är rekommenderat.

Patienter med svårt nedsatt lever- och njurfunktion

Hos patienter med både svårt nedsatt njur- och leverfunktion, rekommenderas noggrann klinisk monitorering av säkerhet och effekt.

Administreringssätt

Ceftriaxon Fresenius Kabi kan administreras som en intravenös infusion under minst 30 minuter (att föredra), som en långsam intravenös injektion under 5 minuter eller genom djup, intramuskulär injektion. Intravenös intermitterande injektion ska ges under 5 minuter, företrädesvis i större vener. Intravenösa doser på 50 mg/kg eller mer hos spädbarn och barn upp till 12 års ålder ska ges som infusion. Hos nyfödda ska intravenösa doser ges under 60 minuter för att minska risken för bilirubinencefalopati (se avsnitt 4.3 och 4.4). Intramuskulära injektioner ska injiceras i en relativt stor muskel och bör inte överskrida 1 g per injektionsställe. Intramuskulär administrering ska övervägas då intravenös administrering inte är möjlig eller mindre lämplig för patienten. Doser högre än 2 g ska ges intravenöst.

Om lidokain används som lösningsmedel ska den resulterande lösningen aldrig administreras intravenöst (se avsnitt 4.3). Informationen som finns i produktresumén för lidokain bör tas i beaktande.

Ceftriaxon är kontraindicerat hos nyfödda (≤ 28 dagar) om de kräver (eller förväntas kräva) behandling med kalciuminnehållande intravenösa lösningar, inkluderande kontinuerliga kalciuminnehållande infusioner såsom parenteral nutrition, på grund av risken för ceftriaxonkalcium-utfällningar (se avsnitt 4.3).

Spädningsvätskor som innehåller kalcium (t ex Ringers lösning eller Hartmanns lösning) ska inte användas för beredning av ceftriaxon injektionsflaskor eller för att ytterligare späda en beredd lösning för intravenös administrering, på grund av att en utfällning kan bildas. En utfällning av ceftriaxonkalcium kan också bildas när ceftriaxon blandas med kalciuminnehållande lösningar i samma intravenösa administreringslinje. Därför får inte ceftriaxon och kalciuminnehållande lösningar blandas eller administreras samtidigt (se avsnitt 4.3, 4.4 och 6.2).

För preoperativ profylax mot infektioner i område för kirurgiskt ingrepp ska ceftriaxon administreras 30-90 minuter före kirurgi.

För instruktioner om spädnings av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot ceftriaxon, mot någon annan cefalosporin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare svår överkänslighet (t.ex. anafylaktiska reaktioner) mot någon annan typ av betalaktamantibiotika (penicilliner, monobaktamer och karbapenemer).

Ceftriaxon är kontraindicerat hos:

- Prematurer upp till en postmenstrual ålder av 41 veckor (gestationsålder plus kronologisk ålder)*
- Fullgångna nyfödda (upp till 28 dagars ålder):
 - Med hyperbilirubinemi, gulsot, eller som är hypoalbuminemiska eller acidotiska eftersom dessa är tillstånd där det är troligt att bilirubinbindningen är försämrade*
 - Om de kräver (eller förväntas kräva) intravenös kalciumbehandling, eller kalciuminnehållande infusioner, på grund av risken för utfällning av ett ceftriaxonkalciumpsalt (se avsnitt 4.4, 4.8 och 6.2).

* *In-vitro* studier har visat att ceftriaxon kan tränga undan bilirubin från dess bindningsställe till serumalbumin vilket leder till en möjlig risk för bilirubinencefalopati hos dessa patienter.

Kontraindikationer med lidokain måste uteslutas innan intramuskulär injektion av ceftriaxon ges när lidokain används som lösningsmedel (se avsnitt 4.4). Se produktresumén för lidokain, speciellt kontraindikationer.

Ceftriaxonlösningar innehållandes lidokain ska aldrig administreras intravenöst.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Som med alla betalaktamantibiotika, har allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner rapporterats (se avsnitt 4.8). Överkänslighetsreaktioner kan också utvecklas till Kounis syndrom, en allvarlig allergisk reaktion som kan leda till hjärtinfarkt (se avsnitt 4.8). Vid fall av överkänslighetsreaktioner, ska behandling med ceftriaxon omedelbart sättas ut och lämpliga nödgåtgärder måste initieras. Innan behandling inleds, ska det fastställas huruvida patienten har allvarliga överkänslighetsreaktioner mot ceftriaxon i anamnesen, mot andra cefalosporiner eller mot någon annan typ av betalaktamantibiotikum. Försiktighet ska iakttas om ceftriaxon ges till patienter som tidigare haft icke-allvarliga överkänslighetsreaktioner mot andra betalaktamer.

Allvarliga hudbiverkningar (Stevens-Johnsons syndrom eller Lyells syndrom/toxisk epidermal nekrolis och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)), vilka kan vara livshotande eller dödliga har rapporterats i samband med behandling med ceftriaxon; frekvensen av dessa biverkningar är dock inte känd (se avsnitt 4.8).

Jarisch-Herxheimer-reaktion (JHR)

Vissa patienter med spirokettinfektioner kan uppleva en Jarisch-Herxheimer-reaktion (JHR) kort efter att behandlingen med ceftriaxon har påbörjats. JHR är vanligtvis ett övergående tillstånd eller kan hanteras med symtomatisk behandling. Den antibiotiska behandlingen ska inte avslutas om en sådan reaktion uppstår.

Encefalopati

Encefalopati har rapporterats vid användning av ceftriaxon (se avsnitt 4.8), särskilt hos äldre patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2) eller sjukdomar i centrala nervsystemet. Vid misstanke om ceftriaxonassocierad encefalopati (t.ex. sänkt medvetandegrad, förändrad mental status, myoklonus, kramper) ska utsättning av ceftriaxon övervägas.

Interaktioner med kalciuminnehållande produkter

Fall av dödliga reaktioner med utfällningar av kalciumceftriaxon i lungor och njurar hos prematurer och fullgångna nyfödda före en månads ålder har beskrivits. Åtminstone en av dem hade fått ceftriaxon och kalcium vid olika tidpunkter och via olika intravenösa infusionsinfarter. I tillgänglig vetenskaplig data finns det inga rapporter av bekräftade intravaskulära utfällningar hos patienter, annat än nyfödda, behandlade med ceftriaxon och kalciuminnehållande lösningar eller några andra kalciuminnehållande produkter. *In vitro* studier visade att nyfödda har en ökad risk för utfällningar av ceftriaxonkalcium jämfört med andra åldersgrupper.

Hos patienter oavsett ålder ska ceftriaxon inte blandas eller administreras samtidigt med någon kalciuminnehållande intravenös lösning, inte ens via olika infusionsinfarter eller vid olika administrationsställen. Till patienter äldre än 28 dagar kan dock ceftriaxon och kalciuminnehållande lösningar ges efter varandra om olika infusionsinfarter används eller om infusionsinfarten byts ut eller spolats noggrant med fysiologisk koksaltlösning för att undvika utfällning. Till patienter som får näring tillförd via kontinuerlig infusion av kalciuminnehållande total parenteral nutrition (TPN) bör

annan antibiotikabehandling övervägas som inte medför risk för utfällning. Om användning av ceftriaxon anses nödvändig hos patienter som kräver kontinuerlig nutrition kan TPN och ceftriaxon ges samtidigt men via olika infusionsinfarter på olika ställen. Alternativt kan infusionen av TPN avbrytas under tiden ceftriaxon ges, och noggrann spolning av infusionsinfarterna utföras mellan lösningarna (se avsnitt 4.3, 4.8, 5.2 och 6.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Ceftriaxon Fresenius Kabi hos nyfödda, spädbarn och barn har fastställts för de doser som beskrivs under Dosering och administreringssätt (se avsnitt 4.2). Studier har visat att ceftriaxon, liksom vissa andra cefalosporiner, kan tränga bort bilirubin från serumalbumin.

Ceftriaxon Fresenius Kabi är kontraindicerat hos prematurer och fullgångna nyfödda som löper risk att utveckla bilirubinencefalopati (se avsnitt 4.3).

Immunmedierad hemolytisk anemi

En immunmedierad hemolytisk anemi har observerats hos patienter som fått cefalosporinantibiotika inklusive Ceftriaxon Fresenius Kabi (se avsnitt 4.8). Allvarliga fall av hemolytisk anemi, inklusive dödsfall, har rapporterats under Ceftriaxon Fresenius Kabi-behandling hos både vuxna och barn.

Om en patient utvecklar anemi under behandling med ceftriaxon, bör diagnosen cefalosporinassocierad anemi övervägas och ceftriaxon sättas ut till dess att orsaken är fastställd.

Långtidsbehandling

Under långvarig behandling bör en komplett blodstatus genomföras regelbundet.

Kolit/Överväxt av icke mottagliga mikroorganismer

Antibiotikarelaterad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats för nästan alla antibiotika, inklusive ceftriaxon, och kan variera i allvarlighetsgrad från mild till livshotande. Det är därför viktigt att överväga den diagnosen hos patienter med diarré under eller efter administrering av ceftriaxon (se avsnitt 4.8). Avbrytande av behandling med ceftriaxon och administrering av specifik behandling mot *Clostridium difficile* bör övervägas.

Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

Superinfektioner med icke mottagliga mikroorganismer kan, som med andra antibiotika, förekomma.

Allvarlig njur- och leverinsufficiens

Vid allvarlig njur- och leversvikt rekommenderas noggrann klinisk monitorering av säkerhet och effekt (se avsnitt 4.2).

Påverkan på serologiska test

Påverkan på Coombs-test kan inträffa, då Ceftriaxon Fresenius Kabi kan resultera i falskt positiva test. Ceftriaxon Fresenius Kabi kan även resultera i falska positiva test för galaktosemi (se avsnitt 4.8). Icke-enzymatiska metoder för bestämning av glukos i urinen ge falskt positiva resultat. Av denna anledning bör glukosnivån i urinen under behandling med Ceftriaxon Fresenius Kabi bestämmas enzymatiskt (se avsnitt 4.8).

Ceftriaxon kan påverka vissa blodglukosövervakningssystem och då ge falskt låga blodglukosvärden. Se instruktioner för användning för varje system. Alternativa testmetoder ska användas vid behov.

Antibakteriellt spektrum

Ceftriaxon har ett begränsat spektrum av antibakteriell aktivitet och är eventuellt inte lämplig som monoterapi för behandling av vissa typer av infektioner om inte patogenen redan har bekräftats (se avsnitt 4.2). Vid polymikrobiella infektioner, där misstänkta patogener inkluderar organismer resistenta mot ceftriaxon, bör administrering av ytterligare ett antibiotikum övervägas.

Användning av lidokain

Om lidokain används som lösningsmedel ska ceftriaxonlösningen endast användas för intramuskulär injektion. Kontraindikationer med lidokain, varningar och annan relevant information som anges i Produktresumén för lidokain måste beaktas innan användning (se användning 4.3). Lidokainlösningen ska aldrig administreras intravenöst.

Gallvägslithiasis

Då skuggor observeras på sonogram, ska möjligheten av utfällningar av kalcium-ceftriaxon tas i beaktande. Skuggor, som har förväxlats med gallsten, har upptäckts på sonogram av gallblåsan, vanligtvis efter ceftriaxondoser på 1 g per dag eller mer. Försiktighet ska framförallt iakttas i den pediatrika populationen. Dessa utfällningar försvinner efter avbruten ceftriaxonbehandling. Dessa resultat förknippas sällan med symtom. I symtomatiska fall rekommenderas traditionell icke-kirurgisk behandling och utsättande av behandling med ceftriaxon bör övervägas av läkaren baserat på specifik risk-/nytta-bedömning (se avsnitt 4.8).

Gallstas

Fall av pankreatit, eventuellt med gallvägsobstruktions-etologi, har rapporterats hos patienter som behandlats med Ceftriaxon Fresenius Kabi (se avsnitt 4.8). De flesta patienter hade riskfaktorer för gallstas och inslammning, t.ex. föregående större behandling, svår sjukdom och total parenteral nutrition. En utlösande eller bidragande roll för Ceftriaxon Fresenius Kabi-relaterade gallutfällningar kan inte uteslutas.

Renal litiasis

Fall av renal litiasis har rapporterats, vilket är reversibelt efter avbruten behandling med ceftriaxon (se avsnitt 4.8). Vid symtomatiska fall ska sonografi utföras. Beslut om användning hos patienter med tidigare renal litiasis eller med hyperkalciuri ska tas av läkaren baserat på specifik risk-/nytta-bedömning.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 82,3 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 4,1 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Använd inte kalciuminnehållande lösningar, såsom Ringer-lösning eller Hartmanns-lösning, för att lösa upp Ceftriaxon Fresenius Kabi injektionsflaskor eller ytterligare späda en upplöst injektionsflaska för intravenös administrering, eftersom utfällning kan bildas. Utfällning av ceftriaxon-kalcium kan också uppstå när ceftriaxon blandas med lösningar som innehåller kalcium och ges i samma infusionsinfart. Ceftriaxon får inte administreras samtidigt med kalciuminnehållande intravenösa lösningar, inklusive kontinuerliga infusioner som innehåller kalcium såsom parenteral nutrition via en trevägsinfart. Till patienter som inte är nyfödda kan dock ceftriaxon och kalciuminnehållande lösningar ges efter varandra, om infusionsinfarterna sköljs noggrant mellan infusionerna med en kompatibel vätska. *In vitro*-studier på plasma från vuxna och navelsträngsblod från nyfödda har visat att nyfödda barn har en ökad risk för utfällning av ceftriaxon-kalcium (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 och 6.2).

Samtidig användning av orala antikoagulantia kan förstärka anti-vitamin K-effekten och risken för blödning. Det rekommenderas att INR, International Normalised Ratio, övervakas regelbundet och att doseringen av anti-vitamin K läkemedel anpassas därefter, både under och efter behandling med ceftriaxon (se avsnitt 4.8).

Det finns motstridiga uppgifter om en potentiell ökning av njurtoxiciteten av aminoglykosider vid användning med cefalosporiner. Den rekommenderade uppföljningen av aminoglykosidnivåer (och njurfunktion) i klinisk praxis ska noggrant följas i sådana fall.

I en *in-vitro* studie har antagonistiska effekter observerats vid kombinationen av kloroamfenikol och ceftriaxon. Den kliniska relevansen av detta fynd är okänd.

Det finns inga rapporter om interaktion mellan ceftriaxon och orala kalciuminnehållande produkter eller mellan intramuskulärt ceftriaxon och kalciuminnehållande produkter (intravenösa eller orala).

Hos patienter som behandlas med ceftriaxon, kan Coombs-test leda till falskt positiva resultat.

Ceftriaxon kan, i likhet med andra antibiotikum, resultera i falskt positiva test för galaktosemi.

Likaså kan icke-enzymatiska metoder för bestämning av glukos i urinen ge falskt positivt resultat. Av denna anledning bör glukosnivån i urinen under behandling med ceftriaxon bestämmas enzymatiskt.

Ingen försämring av njurfunktion har observerats efter samtidig administrering av stora doser ceftriaxon och potenta diuretika (t.ex. furosemid).

Samtidig administration av probenecid reducerar inte eliminationen av ceftriaxon.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Ceftriaxon passerar placentabarriären. Det finns begränsade data från användningen av ceftriaxon hos gravida kvinnor. Djurstudier indikerar inte direkt eller indirekt skadliga effekter vad gäller embryonal-/fosterutveckling, perinatal eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Ceftriaxon ska enbart användas under graviditet och särskilt under den första trimestern om nyttan överväger risken.

Amning

Ceftriaxon utsöndras i bröstmjölken i låga koncentrationer men vid terapeutiska doser av ceftriaxon förväntas inga effekter på ammande spädbarn. En risk för diarré och svampinfektion i mukösa membran kan dock inte uteslutas. Möjligheten för sensitivisering bör tas i beaktande. Moderns behov av behandling med Ceftriaxon Fresenius Kabi med lidokain och fördelarna med amning måste vägas mot de potentiella riskerna för barnet och beslut fattas om amning ska avbrytas eller om behandling med ceftriaxon ska avbrytas/avstås ifrån.

Fertilitet

Reproduktionstoxikologiska studier på djur har inte visat några tecken på negativa effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Under behandling med ceftriaxon kan biverkningar förekomma (t.ex. yrsel), vilket kan påverka förmågan att köra bil eller hantera maskiner (se avsnitt 4.8). Patienter ska vara försiktiga vid bilkörning eller hantering av maskiner.

4.8 Biverkningar

De mest frekvent rapporterade biverkningarna för ceftriaxon är eosinofili, leukopeni, trombocytopeni, diarré, utslag och ökning av leverenzymmer.

Data för att fastställa frekvensen av biverkningar för ceftriaxon är hämtade från kliniska studier.

Följande konvention har använts för att klassificering av frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ^a
Infektioner och infestationer		Genital svampinfektion	Pseudo-membranös kolit ^b	Superinfektion ^b
Blodet och lymfsystemet	Eosinofili Leukopeni Trombocytopeni	Granulocytopeni Anemi Koagulopati		Hemolytisk anemi ^b Agranulocytos
Immunsystemet				Anafylaktisk chock Anafylaktisk reaktion Anafylaktoid reaktion Överkänslighet ^b Jarisch-Herxheimer-reaktion (ingen känd frekvens) (se avsnitt 4.4).
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Yrsel	Encefalopati	Kramp
Öron och balansorgan				Vertigo
Hjärtat				Kounis syndrom
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Bronkospasm	
Magtarmkanalen	Diarré ^b Lös avföring	Illamående Kräkning		Pankreatit ^b Stomatit Glossit
Lever och gallvägar	Ökning av leverenzymmer			Utfällningar i gallblåsan ^b Kärnikterus Leverinflammation ^c Kolestatisk hepatit ^{b,c}
Hud och subkutan vävnad	Utslag	Pruritus	Urtikaria	Stevens-Johnsons-Syndrom ^b Toxisk epidermal nekrolys ^b Erytema multiforme Akut generaliserad exantematös pustulos

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ^a
				Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4).
Njurar och urinvägar			Hematuri Glykosuri	Oliguri Utfällning i njurarna (reversibel)
Allmänna symtom och/eller symtom från administreringsstället		Flebit Smärta vid injektionsstället Pyrexia	Ödem Frossa	
Undersökningar		Ökning av blodkreatinin		Falskt positivt Coombs test ^b Falskt positivt test för galaktosemi ^b Falskt positivt resultat för icke-enzymatiska metoder för glukosbestämning ^b

^a Baserat på rapporter efter marknadsintroduktion. Då dessa biverkningar rapporteras frivilligt från en population av osäker storlek är det inte möjligt att med säkerhet uppskatta deras frekvens och de kategoriseras därför som att sakna känd frekvens.

^b Se avsnitt 4.4

^c Vanligtvis reversibel vid utsättning av ceftriaxon

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner och infestationer

Rapporter om diarré efter användning av ceftriaxon kan vara associerade med *Clostridium difficile*. Lämplig vätske- och elektrolytbehandling bör sättas in (se avsnitt 4.4).

Ceftriaxon-kalciumsalt-utfällningar

Sällsynta, allvarliga och i vissa fall dödliga biverkningar har rapporterats hos prematura och fullgångna nyfödda (< 28 dagar ålder) som behandlats med ceftriaxon och kalcium intravenöst. Utfällningar av ceftriaxon-kalcium-salter har observerats i lungor och njurar efter döden. Den höga risken för utfällningar hos nyfödda beror på deras låga blodvolym och längre halveringstid för ceftriaxon jämfört med vuxna (se avsnitt 4.3, 4.4, och 5.2).

Fall av ceftriaxonutfällningar i urinvägarna har rapporterats, främst hos barn som behandlas med antingen höga dagliga doser (t.ex. ≥ 80 mg/kg/dag) eller totala doser som överstiger 10 gram och som har andra riskfaktorer (t.ex. uttorkning eller sängliggande). Utfällningen kan vara symtomatisk eller asymtomatisk, och kan leda till ureterisk obstruktion och postrenal akut njursvikt, men är vanligtvis reversibel efter utsättning av ceftriaxon (se avsnitt 4.4).

Utfällning av ceftriaxon-kalciumsalt i gallblåsan har observerats, främst hos patienter som behandlats med doser högre än den rekommenderade standarddosen. Hos barn har prospektiva studier visat en varierande förekomst av utfällning vid intravenös administrering, i vissa studier över 30 %. Incidensen tycks vara lägre med långsam infusion (20-30 minuter). Denna effekt är vanligtvis asymtomatisk, men i sällsynta fall har utfällningen följts av kliniska symtom så som smärta, illamående och kräkningar.

Symtomatisk behandling rekommenderas i dessa fall. Utfällning är vanligtvis reversibel efter utsättning av ceftriaxon (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

I fall av överdosering kan illamående, kräkningar och diarré uppstå. Ceftriaxonkoncentrationer kan inte minskas genom hemodialys eller peritoneal dialys. Det finns ingen specifik antidot. Behandlingen av överdosering är symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, tredje generationens cefalosporiner, ATC-kod: J01DD04.

Verkningsmekanism

Ceftriaxon hämmar proteinsyntesen i bakteriens cellväggsuppbbyggnad genom att binda till penicillinbindande proteiner (PBPs). Detta resulterar i en störd cellväggsuppbbyggnad (peptidoglykan), vilket leder till bakteriell celllys och celldöd.

Resistens

Bakteriell resistens mot ceftriaxon kan bero på en eller flera av följande mekanismer:

- hydrolys av betalaktamaser, inklusive bredspektrumbetalaktamaser, karbapenamaser och Amp C-enzymen som kan vara inducerade eller stabilt hämmade hos vissa gramnegativa bakteriearter.
- minskad affinitet hos penicillinbindande proteiner för ceftriaxon,
- impermeabilitet i yttermembranet hos gramnegativa organismer,
- bakteriella effluxpumpar.

Brytpunkter för känslighetstestning

Brytpunkter för minsta inhibitoriska koncentrationen (MIC) etablerade av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) är som följande:

Patogen	Spädningstest (MIC, mg/l)	
	Känslig	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	a.	a.
<i>Streptococcus</i> spp. (Grupper A, B, C och G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 ^c	> 2
Viridansgruppen <i>Streptococci</i>	≤ 0,5	> 0,5

<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,12^c$	$> 0,12$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,12$	$> 0,12$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$\leq 0,12^c$	$> 0,12$
Ej artrelaterat	$\leq 1^d$	> 2

- Känslighet härrörd från cefoxitinkänslighet.
- Känslighet härrörd från penicillinkänslighet.
- Isolat med en MIC för ceftriaxon över brytpunkten för känslighet är sällsynta och, om de påträffas, ska de omtestas och, om bekräftade, ska de sändas till ett referenslabb.
- Brytpunkter gäller för en daglig intravenös dos av 1 g x 1 och en hög dos av minst 2 g x 1.

Klinisk effekt mot specifika patogener

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, framförallt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov ska expertråd sökas då den lokala resistensprevalensen är sådan att nyttan av ceftriaxon vid åtminstone vissa typer av infektioner är tveksam.

Vanligtvis känsliga arter

Grampositiva aerobes

Staphylococcus aureus (meticillinkänsliga) £
Staphylococci koagulasnegativ (meticillinkänsliga) £
Streptococcus pyogenes (grupp A)
Streptococcus agalactiae (grupp B)
Streptococcus pneumoniae
 Viridansgruppen *Streptococci*

Gramnegativa aerobes

Borrelia burgdorferi
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoea
Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis
Providencia spp
Treponema pallidum

Arter för vilka förvärvat resistens kan vara ett problem

Grampositiva aerobes

Staphylococcus epidermidis⁺
Staphylococcus haemolyticus⁺
Staphylococcus hominis⁺

Gramnegativa aerobes

Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli[%]
Klebsiella pneumoniae[%]
Klebsiella oxytoca[%]
Morganella M. morganii
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Anaerobes

Bacteroides spp
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp
Clostridium perfringens

Naturligt resistenta organismer

Grampositiva aerobes

Enterococcus spp
Listeria monocytogenes

Gramnegativa aerobes

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobes

Clostridium difficile

Övriga

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Legionella spp.
Ureaplasma urealyticum

£ Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistenta mot ceftriaxon.

+ Resistens >50% i åtminstone en region

% Stammar som producerar betalaktamaser med utvidgat spektrum (ESBL) är alltid resistenta

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intravenös bolusadministration av ceftriaxon 500 mg är den maximala plasmakoncentrationen av ceftriaxon ungefär 120 mg/l och för ceftriaxon 1 g ungefär 200 mg/l. Efter intravenös infusion av ceftriaxon 500 mg är den maximala plasmakoncentrationen av ceftriaxon ungefär 80 mg/l, för ceftriaxon 1 g ungefär 150 mg/l och för 2 g ungefär 250 mg/l. Efter en intramuskulär injektion är

maximal plasmakoncentration ungefär hälften av de som observerats efter intravenös administrering av en ekvivalent dos. Maximal plasmakoncentration efter en intramuskulär engångsdos av 1 g ceftriaxon är 81 mg/l och uppnås 2-3 timmar efter administrering.

Arean under plasmakoncentration-tid-kurvan efter intramuskulär administrering är likvärdig med den efter intravenös administrering av en ekvivalent dos.

Distribution

Distributionsvolymen för ceftriaxon är 7-12 l. Koncentrationer väl över minimala inhibitoriska koncentrationer för de mest relevanta patogenerna är detekterbara i vävnader inkluderande lunga, hjärta, gallvägar/lever, tonsiller, mellanöra, den nasala mukosan, ben och i cerebrospinal-, prostata- och synovialvätska. En 8 – 15 % ökning av de maximala plasmakoncentrationerna (C_{max}) ses vid upprepade administrering; steady state nås i de flesta fall inom 48 – 72 timmar beroende på administreringsväg.

Penetration av särskilda vävnader

Ceftriaxon penetrerar meningerna. Penetrationen är som störst då meningerna är inflammerade. Maximal plasmakoncentration i CSF hos patienter med bakteriell meningit rapporteras vara upp till 25 % av plasmakoncentrationerna jämfört med 2 % hos patienter utan inflammerade meningar. Maximal plasmakoncentration i CSF uppnås efter ungefär 4-6 timmar efter intravenös injektion. Ceftriaxon passerar placentabarriären och utsöndras i bröstmjölk i låga koncentrationer (se avsnitt 4.6).

Proteinbindning

Ceftriaxon är reversibelt bundet till albumin. Plasmaproteinbindningsgraden är ungefär 95 % vid plasmakoncentrationer under 100 mg/l. Bindningen är mättnadsbar och den bundna delen minskar med stigande koncentration (upp till 85 % vid en plasmakoncentration av 300 mg/l).

Metabolism

Ceftriaxon metaboliseras inte systemiskt, utan omvandlas till inaktiva metaboliter av tarmfloran.

Eliminering

Total plasmaclearance (bundet och obundet ceftriaxon) är 10-22 ml/min. Renalt clearance är 5-12 ml/min. 50-60 % av given dos ceftriaxon utsöndras i oförändrad form i urinen, primärt genom glomerulär filtration, medan 40-50 % utsöndras i oförändrad form via gallan. Halveringstiden för totalt ceftriaxon hos vuxna är ungefär 8 timmar.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, även de med svårt nedsatt njurfunktion, är farmakokinetiken för ceftriaxon enbart minimalt förändrad med en förlängd halveringstid (mindre än tvåfaldigt).

Den relativt måttliga ökningen av halveringstiden vid nedsatt njurfunktion förklaras av en kompensatorisk ökning av icke-renalt clearance, till följd av en minskad proteinbindning och motsvarande ökning av icke-renal total plasmaclearance av ceftriaxon.

Halveringstiden hos patienter med nedsatt leverfunktion är inte förlängd på grund av en kompensatorisk ökning av renalt clearance. Även detta beror på en ökning av den obundna delen ceftriaxon i plasma, vilket bidrar till den observerade paradoxala ökningen av totalt läkemedelsclearance, med en ökning av distributionsvolym parallellt med totalclearance.

Äldre

Hos äldre personer över 75 år är den genomsnittliga halveringstiden vanligtvis två till tre gånger längre än hos unga vuxna.

Pediatrisk population

Halveringstiden för ceftriaxon är förlängd hos nyfödda. Från födseln till 14 dagars ålder, kan nivåerna av ceftriaxon öka ytterligare på grund av faktorer så som minskad glomerulär filtration och förändrad proteinbindning. Under barndomen är halveringstiden kortare än hos nyfödda och vuxna. Total plasmaclearance och distributionsvolym av ceftriaxon är större hos nyfödda, spädbarn och barn än hos vuxna.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för ceftriaxon är icke-linjär och alla grundläggande farmakokinetiska parametrar, förutom halveringstiden, är dosberoende om det baseras på totala läkemedelskoncentrationer, ökar mindre än proportionerligt med dos. Icke-linjäriteten beror på en mättad proteinbindning och observeras därför enbart för total plasmaceftriaxon men inte för obundet ceftriaxon.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

I likhet med andra betalaktamer, uppvisar det farmakokinetiska-farmakodynamiska indexet att den bästa korrelationen med *in vivo*-effekt är andelen av doseringsintervallet där den obundna koncentrationen förblir över ceftriaxons minsta inhibitoriska koncentration (MIC) för individuella målarter (dvs. %T > MIC).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier visar att höga doser av ceftriaxon kalciumsalt leder till bildning av konkrement och utfällningar i gallblåsan hos hundar och apor, vilket visade sig vara reversibelt. Djurstudier har inte visat några tecken på reproduktions- eller genotoxicitet. Karcinogenicitetsstudier av ceftriaxon har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Baserat på litteraturreporter är ceftriaxon inte kompatibelt med amsakrin, vankomycin, flukonazol, aminoglykosider och labetalol.

Lösningar innehållande ceftriaxon bör inte blandas med eller tillsättas till andra läkemedel, förutom de som nämns i avsnitt 6.6. I synnerhet ska inte spädningsvätskor innehållande kalcium, (t ex Ringer-lösning, Hartmanns-lösning) användas för att lösa upp ceftriaxon injektionsflaskor eller ytterligare späda en upplöst injektionsflaska för intravenös administrering, eftersom utfällning kan bildas. Ceftriaxon får inte blandas eller ges samtidigt med lösningar som innehåller kalcium inklusive total parenteral nutrition (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.4 och 4.8).

6.3 Hållbarhet

3 år

Rekonstituerad lösning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 12 timmar vid 25 °C och 2 dagar vid 2-8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förhållanden användarens ansvar och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2-8 °C, om inte beredningen har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

15 ml glasflaska av hydrolytisk klass 2 eller 3 (Ph Eur.), förslutna med en gummipropp och ett aluminiumlock.

Förpackningsstorlekar: 5, 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ceftriaxon får inte blandas i samma spruta med något annat läkemedel än 1 % lidokainhydrokloridlösning (för intramuskulär injektion).

Den rekonstituerade lösningen ska skakas upp till 60 sekunder för att säkerställa fullständig upplösning av ceftriaxon.

Kompatibilitet med följande lösningar har visats:

- 9 mg/ml natriumklorid (0,9 %)
- 10 mg/ml lidokainhydrokloridlösning (1 %)
- 50 mg/ml glukos (5 %)
- Vatten för injektionsvätskor

Endast de spädningsvätskor som omnämns i tabellerna nedan bör användas för rekonstitution till det angivna administreringssättet.

Intramuskulär injektion:

Spädningsvätska	Ceftriaxon pulver	Volym spädningsvätska	Ungefärlig koncentration ceftriaxon i slutlig lösning
1 % lidokain hydroklorid lösning	1 g	3 ml	285 mg/ml

Lösningen skall administreras genom djup intragluteal injektion.

Lösningar med lidokain ska inte administreras intravenöst.

Intravenös injektion:

Spädningsvätska	Ceftriaxon pulver	Volym spädningsvätska	Ungefärlig koncentration ceftriaxon i slutlig lösning
Vatten för injektionsvätskor	1 g	10 ml	100 mg/ml

Injektionen ska ges under minst 5 minuter, direkt i venen eller via slangen till en intravenös infusion.

Den upplösta injektionslösningen kan vara blekgul i färgen, vilket inte påverkar effekten eller tolerabiliteten av Ceftriaxon Fresenius Kabi.

Intravenös infusion:

Spädningsvätska	Ceftriaxon pulver	Volym spädningsvätska	Ungefärlig koncentration ceftriaxon i slutlig lösning
9 mg/ml NaCl lösning	1 g	20 ml	50 mg/ml
50 mg/ml Glukoslösning	1 g	20 ml	50 mg/ml

Beredning av färdig infusionslösning måste äga rum i två steg för att beredning av nödvändig volym infusionslösning ska vara möjlig:

1. Ceftriaxon Fresenius Kabi 1 g pulver till infusionsvätska, lösning, bereds med 10 ml av någon av de kompatibla vätskorna i sin injektionsflaska. Denna lösning måste överföras till lämplig infusionspåse. Kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden måste iakttas.
2. Denna lösning ska spädas med ytterligare 9,5 ml spädningsvätska till slutlig volym på 20 ml och en koncentration på 50 mg/ml.

Infusionen bör administreras över minst 30 minuter.

Det rekommenderas att skölja infusionsslangen med någon av spädningsvätskorna i slutet av infusionen för att säkerställa att den totala volymen Ceftriaxon Fresenius Kabi administrerats.

(Se avsnitt 4.2 för mer information).

Färdigberedda lösningar bör inspekteras visuellt. Endast klara lösningar utan synliga partiklar får användas.

Det färdigberedda läkemedlet är endast avsett för engångsbruk, oanvänd lösning ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
SE-751 74 Uppsala

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

47338

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2012-12-06
Datum för förnyat godkännande: 2017-07-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-06-28