****

 18. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ceftriaxon "Fresenius Kabi", pulver til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 28149

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Ceftriaxon "Fresenius Kabi"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hvert hætteglas med pulver til infusionsvæske, opløsning indeholder ceftriaxonnatrium svarende til 2 g ceftriaxon.

Natriumindhold: 164,6 mg (svarende til 7,2 mmol).

 Lægemidlet indeholder ingen hjælpestoffer eller konserveringsmidler.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Pulver til infusionsvæske, opløsning.

 Hætteglassene indeholder et hvidt til gulligt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Ceftriaxon "Fresenius Kabi"er indiceret til behandling af følgende infektioner hos voksne og børn, inklusive spædbørn født til termin (fra fødslen):

* Bakteriel meningitis
* Ikke-nosokomiel pneumoni
* Nosokomiel pneumoni
* Akut otitis media
* Intra-abdominal infektion
* Kompliceret urinvejsinfektion (inklusive pyelonefritis)
* Infektioner i knogler og led
* Kompliceret hud- og bløddelsinfektion
* Gonorré
* Syfilis
* Bakteriel endokarditis

Ceftriaxon "Fresenius Kabi"kan anvendes til:

* Behandling af akut eksacerbation af kronisk obstruktiv lungesygdom hos voksne
* Behandling af dissemineret Lyme-borreliose (tidligt stadie (II) og sent stadie (III)) hos voksne og børn, herunder nyfødte fra 15 dage.
* Profylaktisk mod infektioner før kirurgiske indgreb
* Behandling af neutropene patienter med feber, hvor der er mistanke om bakteriel infektion
* Behandling af patienter med bakteriæmi, der opstår i forbindelse med eller hvor der er mistanke om forbindelse med nogen af ovenstående infektioner.

Ceftriaxon "Fresenius Kabi"skal administreres sammen med andre antibiotika, hvis de formodede kausale bakterier ikke falder inden for dets spektrum (se pkt 4.4).

Der skal tages hensyn til officielle retningslinjer vedrørende hensigtsmæssig brug af antibiotika.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosis er afhængig af sværhedsgrad, følsomhed, infektionssted og infektionstype samt af patientens alder og lever- og nyrefunktion.

Dosisanbefalingerne i tabellerne nedenfor er de generelt anbefalede doser til disse indikationer. I meget svære tilfælde bør de anbefalede doser i den høje ende af skalaen overvejes.

 *Voksne og børn over 12 år med legemsvægt ≥ 50 kg:*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ceftriaxon dosis\*** | **Behandlings­hyppighed\*\*** | **Indikationer** |
| 1-2 g | 1 x daglig | Ikke-nosokomiel pneumoni |
| Akut eksacerbation af KOL |
| Intra-abdominal infektioner |
| Kompliceret urinvejsinfektion (inklusive pyelonefritis) |
| 2 g | 1 x daglig | Nosokomiel pneumoni |
| Kompliceret hud- og bløddelsinfektioner |
| Infektion i knogler og led |
| 2-4 g | 1 x daglig | Neutropene patienter med feber, hvor der er mistanke om bakteriel infektionsuspected to be due to a bacterial infection |
| Bakteriel endokarditis |
| Bakteriel meningitis |

\* Ved dokumenteret bakteriæmi skal de anbefalede doser i den høje ende af skalaen overvejes.

\*\* To gange daglig (hver 12. time) kan overvejes, når der administreres doser over 2 g daglig.

Indikationer, hvor særlige doseringsskemaer for voksne og børn over 12 år (≥ 50 kg) er påkrævet:

* Akut otitis media

En intramuskulær enkeltdosis af Ceftriaxon "Fresenius Kabi"1-2 g kan gives. Begrænsede data tyder på, at hvis patienten er svært syg, eller tidligere behandling har svigtet, kan Ceftriaxon "Fresenius Kabi"være effektiv, hvis det gives som en intramuskulær dosis på 1-2 g daglig i 3 dage.

* Profylaktisk inden operation mod infektioner på operationsstedet

Enkeltdosis på 2 g præoperativt.

* Gonorré

500 mg som intramuskulær enkeltdosis.

* Syfilis

Den generelt anbefalede dosis er 500 mg-1 g én gang daglig, ved neurosyfilis øget til 2 g én gang daglig i 10-14 dage. Doseringsanbefalingerne ved syfilis inklusive neurosyfilis er baseret på begrænsede data. Nationale eller lokale retningslinjer bør tages i betragtning,

* Dissemineret Lyme-borreliose (tidligt stadie (II) og sent stadie (III))

2 g én gang daglig i 14-21 dage. Den anbefalede behandlingsvarighed varierer, og nationale eller lokale retningslinjer bør tages i betragtning.

*Pædiatrisk population*

*Nyfødte, spædbørn og børn i aldersgruppen 15 dage til 12 år (<50 kg)*

Der anvendes voksendosering til børn med en kropsvægt på 50 kg eller derover.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ceftriaxon dosis\*** | **Behandlings­hyppighed\*\*** | **Indikationer** |
| 50-80 mg/kg | 1 x daglig | Intra-abdominal infektion |
| Kompliceret urinvejsinfektion (inklusivepyelonefritis) |
| Ikke-nosokomiel pneumoni |
| Nosokomiel pneumoni |
| 50-100 mg/kg(Maks. 4 g) | 1 x daglig | Kompliceret hud- og bløddelsinfektioner |
| Infektion i knogler og led |
| Neutropene patienter med feber, hvor der er mistanke om bakteriel infektion |
| 80-100 mg/kg(maks. 4 g) | 1 x daglig | Bakteriel meningitis |
| 100 mg/kg (maks.4 g) | 1 x daglig | Bakteriel endokarditis |

\* Ved dokumenteret bakteriæmi bør de anbefalede doser i den høje ende af skalaen overvejes.

\*\* Administration to gange daglig (hver 12. time) kan overvejes, når der administreres doser over 2 g daglig.

Indikationer, hvor særlige doseringsskemaer for nyfødte, spædbørn og børn i aldersgruppen 15 dage til 12 år (< 50 kg) er påkrævet:

* Akut otitis media

Til initial behandling af akut otitis media kan der gives en intramuskulær enkeltdosis af Ceftriaxon "Fresenius Kabi"50 mg/kg. Begrænsede data tyder på, at hvis barnet er svært sygt, eller initial behandling har svigtet, kan Ceftriaxon "Fresenius Kabi" være effektiv, hvis det gives intramuskulært i doser på 50 mg/kg daglig i 3 dage.

* Profylaktisk inden operation mod infektioner på operationsstedet

Enkeltdosis på 50-80 mg/kg præoperativt.

* Syfilis

Den generelt anbefalede dosis er 75-100 mg/kg (maks. 4 g) én gang daglig i 10-14 dage. Dosisanbefalingerne for syfilis herunder neurosyfilis er baseret på meget begrænsede data. Nationale eller lokale retningslinjer skal tages i betragtning.

* Dissemineret Lyme-borreliose (tidligt stadie (II) og sent stadie (III))

50–80 mg/kg én gang daglig i 14-21 dage. Den anbefalede behandlingsvarighed varierer, og nationale eller lokale retningslinjer bør tages i betragtning.

*Nyfødte 0-14 dage*

Ceftriaxon "Fresenius Kabi"er kontraindiceret til præmature nyfødte op til en postmenstruel alder på 41 uger (gestationsalder + postnatal alder).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ceftriaxondosis\*** | **Behandlings­hyppighed** | **Indikationer** |
| 20-50 mg/kg | 1 x daglig | Intra-abdominal infektion |
| Kompliceret hud- og bløddelsinfektion |
| Kompliceret urinvejsinfektion (inklusive pyelonefritis) |
| Ikke-nosokomiel pneumoni |
| Nosokomiel pneumoni |
| Infektion i knogler og led |
| Neutropene patienter med feber, hvor der er mistanke om bakteriel infektion |
| 50 mg/kg | 1 x daglig | Bakteriel meningitis |
| Bakteriel endokarditis |

\* Ved dokumenteret bakteriæmi skal de anbefalede doser i den høje ende af skalaen overvejes. Den maksimale daglige dosis på 50 mg/kg må ikke overskrides.

Indikationer, hvor særlige doseringsskemaer for nyfødte (0-14 dage), er påkrævet:

* Akut otitis media

Til initial behandling af akut otitis media kan der gives en intramuskulær enkeltdosis af Ceftriaxon "Fresenius Kabi"på 50 mg/kg.

* Profylaktisk inden operation mod infektioner på operationsstedet

Enkeltdosis på 20-50 mg/kg præoperativt.

* Syfilis

Den generelt anbefalede dosis er 50 mg/kg én gang daglig i 10-14 dage. Dosisanbefalingerne for syfilis herunder neurosyfilis er baseret på meget begrænsede data. Nationale eller lokale retningslinjer bør tages i betragtning.

*Behandlingsvarighed*

Behandlingsvarigheden varierer afhængigt af sygdomsforløbet. Som det gælder generelt for antibiotisk behandling, bør administrationen af ceftriaxon fortsætte i 48-72 timer, efter patienten er blevet feberfri, eller der er tegn på, at bakteriel eradikation er opnået.

*Ældre patienter*

Dosisanbefalinger til voksne gælder også for ældre patienter, forudsat at nyre- og leverfunktionen er tilfredsstillende.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Foreliggende data indikerer ikke, at dosisjustering er nødvendig ved let til moderat nedsat leverfunktion, forudsat at nyrefunktionen er normal.

Der er ingen data fra studier med patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at reducere dosis af ceftriaxon til patienter med nedsat nyrefunktion, forudsat at leverfunktionen er normal. Kun i tilfælde af præterminalt nyresvigt (kreatininclearance < 10 ml/min) bør dosis af ceftriaxon ikke overstige 2 g daglig. Det er ikke nødvendigt at give en supplerende dosis til dialysepatienter efter dialyse. Ceftriaxon fjernes ikke ved peritoneal- eller hæmodialyse. Omhyggelig klinisk monitorering for sikkerhed og effekt anbefales.

*Patienter med svært nedsat lever- og nyrefunktion*

Omhyggelig klinisk monitorering for sikkerhed og effekt tilrådes hos patienter med samtidig svært nedsat lever- og nyrefunktion.

Administrationsmetode

Ceftriaxon "Fresenius Kabi"kan administreres som intravenøs infusion over mindst 30 minutter (den foretrukne administrationsvej) eller som en langsom intravenøs injektion over 5 minutter eller ved en dyb intramuskulær injektion. Intravenøs intermitterende injektion skal gives over 5 minutter fortrinsvist i større vener. Til spædbørn og børn op til 12 år skal intravenøse doser på 50 mg/kg eller derover gives som infusion. Til nyfødte skal intravenøse doser gives over 60 minutter for at formindske en mulig risiko for bilirubin-encefalopati (se pkt. 4.3 og 4.4). Intramuskulære injektioner skal injiceres godt ind i en relativ stor muskel og ikke mere end 1 g skal injiceres på ét sted. Intramuskulær administration skal overvejes, hvis den intravenøse administrationsvej ikke er mulig eller den er mindre hensigtsmæssig for patienten. Intravenøs administration skal anvendes ved doser over 2 g.

Hvis lidokain anvendes som opløsningsmiddel, må den færdige opløsning aldrig administreres intravenøst (se pkt. 4.3). Produktresuméet for lidokain bør følges.

Ceftriaxon er kontraindiceret til nyfødte (≤ 28 dage) med behov for (eller forventet behov for) behandling med calciumholdige intravenøse opløsninger, inklusive kontinuerlige calcium­holdige infusionsvæsker såsom parenteral ernæring, på grund af risiko for udfældning af ceftriaxoncalcium (se pkt. 4.3).

Der må ikke anvendes calciumholdige opløsninger (f.eks. Ringers opløsning eller Hartmanns opløsning) til at rekonstituere ceftriaxon hætteglassene eller til yderligere fortynding af rekonstitueret lægemiddel med henblik på intravenøs administration, da der kan dannes udfældninger. Udfældning af ceftriaxon-calcium kan også forekomme, når ceftriaxon blandes med calciumholdige opløsninger i den samme IV administrationsslange.

Derfor må ceftriaxon og calciumholdige opløsninger ikke blandes eller administreres samtidig (se pkt. 4.3, 4.4 og 6.2).

Ved præoperativ profylakse mod infektioner på operationsstedet bør ceftriaxon gives 30-90 minutter før operation.

For instruktion om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for ceftriaxon eller over for ethvert andet cefalosporin.

Svær overfølsomhed (f.eks. anafylaktisk reaktion) over for ethvert andet beta-laktam-antibiotikum (penicillin, monobactam og carbapenem) i anamnesen.

 Ceftriaxon er kontraindiceret til:

For tidligt fødte børn op til en postmenstruel alder på 41 uger (gestationsalder+postnatal alder)\*

Fuldbårne nyfødte (op til 28 dage gamle):

* med hyperbilirubinæmi, gulsot eller som har hypoalbuminæmi eller acidose, da dette er tilstande, hvor bilirubinbindingen sandsynligvis er reduceret\*
* med behov for (eller forventet behov for) intravenøs calciumbehandling eller calciumholdige infusionsvæsker, da der er risiko for udfældning af et ceftriaxoncalciumsalt (se pkt. 4.4, 4.8 og 6.2*).*

\* In vitro-studier har vist, at ceftriaxon kan fortrænge bilirubin fra dets bindingssteder på serum-albumin med en mulig risiko for bilirubin-encefalopati hos disse patienter.

Hvis der anvendes lidokain som opløsningsmiddel, skal kontraindikationer i forhold til lidokain udelukkes, inden intramuskulær injektion af ceftriaxon (se pkt. 4.4). Se produktresumé for lidokain, særligt under kontraindikationer.

Ceftriaxonopløsninger indeholdende lidokain må aldrig administreres intravenøst.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Overfølsomhedsreaktioner

Som med alle betalaktam-antibiotika har der været tilfælde af alvorlige og indimellem dødelige overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.8). Overfølsomhedsreaktioner kan også udvikle sig til Kounis syndrom, en alvorlig allergisk reaktion, der kan resultere i myokardieinfarkt (se pkt. 4.8).I tilfælde af svære overfølsomheds­reaktioner skal ceftriaxon straks seponeres, og relevant akutberedskab igangsættes. Inden behandling påbegyndes, bør det fastslås, om patienten tidligere har oplevet svære overfølsomhedsreaktioner i forhold til ceftriaxon, andre cefalosporiner eller andre betalaktamantibiotika. Der skal udvises forsigtighed, hvis ceftriaxon administreres til patienter, der tidligere har haft ikke-alvorlige overfølsomhedsreaktioner over for andre betalaktamantibiotika.

Der har været rapporter om svære kutane bivirkninger (Stevens-Johnsons syndrom eller Lyells syndrom/toksisk epidermal nekrolyse) og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelig, i forbindelse med behandling med ceftriaxon; hyppigheden af disse bivirkninger er dog ukendt (se pkt. 4.8).

Jarisch-Herxheimer reaktion (JHR)

Nogle patienter med spirokæt-infektioner kan opleve en Jarisch-Herxheimer reaktion (JHR) kort efter behandling med ceftriaxon er initieret. JHR er normalt selvbegrænsende eller kan behandles symptomatisk. Antibiotikabehandlingen må ikke afbrydes, hvis denne reaktion forekommer.

Encefalopati

Der er rapporteret om encefalopati ved brug af ceftriaxon (se pkt. 4.8), navnlig hos ældre patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2) eller forstyrrelser i centralnervesystemet. Hvis der er formodning om ceftriaxon-relateret encefalopati (f.eks. nedsat bevidsthedsniveau, ændret mental tilstand, myoklonus, kramper), bør seponering af ceftriaxon overvejes.

Interaktion med calciumholdige produkter

Der er beskrevet fatale tilfælde med calcium-ceftriaxonudfældninger i lunger og nyrer hos præmature nyfødte og fuldbårne nyfødte under 1 måned gammel. Mindst én af dem havde fået ceftriaxon og calcium på forskellige tidspunkter og via forskellige intravenøse slanger. I tilgængelige videnskabelige data er der ingen rapporter om bekræftet intravaskulær udfældning hos patienter, udover nyfødte, behandlet med ceftriaxon og calciumholdige opløsninger eller andre calciumholdige produkter. *In vitro*-studier har påvist, at nyfødte har en forøget risiko for udfældning af ceftriaxon-calcium i forhold til andre aldersgrupper.

For alle patienter, uanset alder, må ceftriaxon ikke blandes eller administreres samtidig med calciumholdige IV opløsninger, selv via forskellige infusionsslanger eller på forskellige infusionssteder. Hos patienter ældre end 28 dage må ceftriaxon og calciumholdige opløsninger dog gerne administreres sekventielt, den ene efter den anden, hvis der anvendes infusionsslanger på forskellige infusionssteder, eller hvis infusionsslangerne udskiftes eller grundigt gennemskylles med fysiologisk saltopløsning mellem infusionerne for at undgå udfældning. Hos patienter, der kræver kontinuerlig infusion med calciumholdige total parenteral ernæring (TPN)-opløsninger, kan sundhedspersonalet overveje at benytte en alternativ antibakteriel behandling, hvor der ikke er en lignende risiko for udfældning. Hvis brug af ceftriaxon anses for nødvendig hos patienter, der kræver kontinuerlig ernæring, kan TPN-opløsninger og ceftriaxon administreres samtidigt, dog via forskellige infusionsslanger på forskellige infusionssteder. Alternativt kan infusion af TPN-opløsning standses under ceftriaxon infusion under den forudsætning, at anbefalingen for gennemskylning af infusionsslanger mellem opløsningerne følges (se pkt. 4.3, 4.8, 5.2 og 6.2).

Pædiatrisk population

Ceftriaxon "Fresenius Kabi"s sikkerhed og effekt hos nyfødte, spædbørn og børn er fastlagt ved de doser, der omtales under Dosering og administration (se pkt. 4.2). Studier har vist, at ceftriaxon, ligesom andre cefalosporiner, kan fortrænge bilirubin fra serum-albumin.

Ceftriaxon "Fresenius Kabi"er kontraindiceret til præmature børn og fuldbårne nyfødte, som har risiko for at udvikle bilirubin-encefalopati (se pkt. 4.3).

Immunmedieret hæmolytisk anæmi

Der er observeret immunmedieret hæmolytisk anæmi hos patienter behandlet med cefalosporiner, inklusive Ceftriaxon "Fresenius Kabi"(se pkt. 4.8). Der er rapporteret svære tilfælde af hæmolytisk anæmi, inklusive dødelige tilfælde, under behandling med Ceftriaxon "Fresenius Kabi"hos såvel voksne som børn.

Hvis en patient udvikler anæmi under behandling med ceftriaxon, bør diagnosen cefalosporin***-***associeret anæmi overvejes og ceftriaxon seponeres, indtil ætiologien er bestemt.

Længerevarende behandling

Ved længerevarende behandling bør komplet blodtælling udføres med regelmæssige mellemrum.

Colitis/overvækst af ikke-følsomme mikroorganismer

Der er rapporteret antibiotika-associeret colitis og pseudomembranøs colitis, der kan variere i sværhedsgrad fra let til livstruende, med næsten alle antibiotika inklusive ceftriaxon. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter med diarré under eller umiddelbart efter administration af ceftriaxon (se pkt. 4.8). Det bør overvejes at seponere behandlingen med ceftriaxon og administrere en specifik behandling mod *Clostridium difficile*. Der bør ikke gives lægemidler, der hæmmer peristaltikken.

Som med andre antibiotika kan der forekomme superinfektioner med ikke-følsomme mikroorganismer.

Svært nedsat nyre- og leverfunktion

Ved svært nedsat nyre- og leverfunktion tilrådes omhyggelig klinisk monitorering for sikkerhed og effekt (se pkt. 4.2).

Interferens med serologiske test

Der kan forekomme interferens med Coombs-test, da Ceftriaxon "Fresenius Kabi"kan give falsk-positive resultater. Ceftriaxon "Fresenius Kabi"kan også give falsk-positive resultater ved test for galaktosæmi (se pkt. 4.8).

Ikke-enzymatiske metoder til bestemmelse af glucose i urinen kan give falsk-positive resultater. Under behandling med Ceftriaxon "Fresenius Kabi"bør uringlucose bestemmes enzymatisk (se pkt. 4.8).

Tilstedeværelsen af ceftriaxon kan fejlagtigt medføre for lave blodsukkermålinger med nogle blodsukker monitoreringssystemer. Der henvises til brugsanvisningen for hvert enkelt system. Alternative testmetoder skal anvendes hvis nødvendigt.

Antibakterielt spektrum

Ceftriaxon har et begrænset antibakterielt spektrum og vil ofte ikke være velegnet til enkeltstof­behandling af visse typer infektioner, medmindre patogenet allerede er bekræftet (se pkt. 4.2). Ved polymikrobielle infektioner, hvor mistænkte patogener inkluderer organismer, der er resistente over for ceftriaxon, skal administration af yderligere et antibiotikum overvejes.

Brug af lidokain

Hvis der anvendes lidokain i opløsningsmidlet, må ceftriaxonopløsningen kun administreres ved intramuskulær injektion. Kontraindikationer for lidokain, advarsler og anden relevant information findes i produktresuméet for lidokain, som skal tages i betragtning inden brug (se pkt. 4.3). Lidokain-opløsningen må aldrig administreres intravenøst.

Galdesten

Hvis der ses skygger ved ultralydsscanning, bør mulig udfældning af ceftriaxoncalcium overvejes. Skygger, der fejlagtigt er vurderet til at være galdesten, har været påvist ved scanning af galdeblæren og har været set hyppigere ved ceftriaxondoser på 1 g daglig og derover. Der bør udvises forsigtighed, særligt hos børn. Sådanne udfældninger forsvinder efter ophør af ceftriaxon­behandling. Udfældning af ceftriaxoncalcium har i sjældne tilfælde været forbundet med symptomer. Konservativ, ikke-kirurgisk behandling anbefales i symptomatiske tilfælde, og lægen skal ud fra en specifik vurdering af benefit/risk-forholdet overveje, om behandlingen med ceftriaxon bør seponeres (se pkt. 4.8).

Galdestase

Der er rapporteret tilfælde af pankreatitis, hvor ætiologien muligvis er galdeobstruktion (se pkt. 4.8) hos patienter behandlet med Ceftriaxon "Fresenius Kabi" De fleste patienter havde risikofaktorer for galdestase og galdeslam, f.eks. patienter, som tidligere havde fået større behandling, haft svær sygdom og fået total parenteral ernæring. Ceftriaxon "Fresenius Kabi"relateret udfældning i galden kan ikke udelukkes som en udløsende eller medvirkende faktor.

Nyresten

Der er rapporteret tilfælde af nyresten, som er reversibel ved ophør med ceftriaxon (se pkt. 4.8). I symptomatiske tilfælde bør der udføres ultralydsscanning. Lægen skal overveje anvendelse til patienter med nyresten eller hyperkalciuri i anamnesen ud fra en specifik vurdering af benefit/risk-forholdet.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 164,6 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 8,2% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Calciumholdige opløsningsmidler såsom Ringers opløsning eller Hartmanns opløsning, må ikke bruges til at rekonstituere Ceftriaxon "Fresenius Kabi"i hætteglas eller til videre fortynding af rekonstitueret pulver i hætteglas til intravenøs administration, da der kan dannes et præcipitat. Udfældning af ceftriaxoncalcium kan også ske, når ceftriaxon blandes med calciumholdige infusionsvæsker i samme infusionsslange. Ceftriaxon må ikke administreres samtidigt med calciumholdige infusionsvæsker, inklusive kontinuerlige calciumholdige infusionsvæsker som parenteral ernæring via Y-stykke. Hos patienter med undtagelse af nyfødte kan ceftriaxon og calciumholdige infusionsvæsker dog administreres efter hinanden, såfremt infusionsslangerne skylles grundigt med kompatibel infusionsvæske mellem infusionerne. Det er i *in vitro*-studier, hvor der er anvendt voksen og neonatalt plasma fra navlestrengsblod, vist, at nyfødte har en øget risiko for udfældning af ceftriaxoncalcium (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 og 6.2).

Anvendelse sammen med orale antikoagulantia kan potensere hæmningen af vitamin K og øge risikoen for blødning. Det anbefales, at INR *(International Normalised Ratio)* måles ofte, og doseringen af vitamin K-antagonisten justeres både under og efter behandling med ceftriaxon (se pkt. 4.8).

Der er modsatrettet dokumentation vedrørende potentielt øget nefrotoksisk effekt af aminoglykosider, hvis de anvendes sammen med cefalosporiner. Den anbefalede monitorering af aminoglykosidniveauer (og nyrefunktion) i henhold til klinisk praksis bør nøje overholdes i sådanne tilfælde.

Der er i et *in-vitro-*studie observeret antagonistisk effekt ved kombinationen chloramfenicol og ceftriaxon. Den kliniske relevans af dette fund er ukendt.

Der er ingen rapporter vedrørende interaktion mellem ceftriaxon og orale præparater, som indeholder calcium, eller mellem ceftriaxon, som er givet intramuskulært, og andre præparater (intravenøse eller orale), som indeholder calcium.

Hos patienter, behandlet med ceftriaxon, kan Coombs test medføre falsk-positive testresultater. Ceftriaxon kan, som andre antibiotika, forårsage falsk-positiv test for galaktosæmi.

Tilsvarende kan ikke-enzymatiske metoder til glucosebestemmelse i urin give falsk-positive resultater. Uringlucose bør derfor bestemmes enzymatisk under behandling med ceftriaxon.

Der er ikke set påvirkning af nyrefunktionen efter samtidig administration af store doser ceftriaxon og potente diuretika (f.eks. furosemid).

Samtidig administration af probenecid reducerer ikke eliminationen af ceftriaxon.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Ceftriaxon passerer placentabarrieren. Der er begrænsede data fra anvendelse af ceftriaxon til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår embryo/føtal, perinatal eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Ceftriaxon bør kun gives under graviditet, og specielt i første trimester af graviditeten, hvis fordele opvejer risici.

Amning

Ceftriaxon udskilles i human mælk i lave koncentrationer, men ved terapeutiske doser af ceftriaxon forventes ingen påvirkning af det ammede barn. Risiko for diarré og svampeinfektion i slimhinderne kan dog ikke udelukkes. Muligheden for sensibilisering skal tages i betragtning. Det bør besluttes, om amning skal ophøre, eller om behandling med ceftriaxon skal seponeres/undlades, idet fordelene ved amning for barnet og moderens gavn af behandlingen skal afvejes.

Fertilitet

Reproduktionsstudier har ikke vist tegn på negativ påvirkning af fertiliteten hos hanner og hunner.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Der kan under behandling med ceftriaxon forekomme bivirkninger (f.eks. svimmelhed), der kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8). Patienter bør udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

De hyppigst indberettede bivirkninger for ceftriaxon er eosinofili, leukopeni, trombocytopeni, diarré, udslæt og forhøjede leverenzymer.

Data til bestemmelse af hyppigheden af bivirkninger ved ceftriaxon stammer fra kliniske forsøg.

Hyppighederne anvendt i nedenstående tabel er:

Almindelig (≥ 1/100 - < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1000 - < 1/100),

sjælden (≥ 1/10000 - < 1/1000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan­klasse** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendta** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Genital svampe­infektion | Pseudo-membranøs colitis**b** | Superinfektion**b** |
| Blod oglymfe­system | EosinofiliLeukopeniTrombocytopeni | GranulocytopeniAnæmiKoagulopati |  | Hæmolytisk anæmi**b**Agranulocytose |
| Immun­systemet |  |  |  | Anafylaktiskchock, Anafylaktisk reaktion Anafylaktoid reaktion Overfølsomhed**b**Jarisch-Herxheimer reaktion (se pkt. 4.4).  |
| Nerve-systemet |  | HovedpineSvimmelhed | Encefalopati  | Konvulsion |
| Øre oglabyrint |  |  |  | Vertigo |
| Hjerte |  |  |  | Kounis syndrom |
| Luftveje,thorax og mediasti-num |  |  | Bronkospasme |  |
| Mave-tarm-kanalen | DiarrébLøs afføring | KvalmeOpkastning |  | PankreatitisbStomatitisGlossitis |
| Lever og galdeveje | Stigning i leverenzymer |  |  | Udfældning i galdeblærenb KernicterusHepatitiscKolestatisk hepatitisb,c |
| Hud og subkutane væv | Udslæt | Pruritus | Urticaria | Stevens-Johnson’ssyndrombToksisk epidermal nekrolyseb Erythema multiforme Akut genera­liseret eksantematøs pustuloseLægemiddelre-aktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt. 4.4). |
| Nyrer ogurinveje |  |  | HæmaturiGlykosuri | OliguriUdfældning i nyrerne(reversibel) |
| Almene symp­tomer og reak­tioner på administra­tionsstedet |  | FlebitisSmerter ved injektionsstedetPyreksi | ØdemKulde-gysninger |  |
| Undersøgelser |  | Forhøjet blodkreatinin |  | Falsk-positiv Coombs testb Falsk-positiv galaktosæmi­testbFalsk-positive resultater ved ikke-enzyma­tiske metoder til glucose­bestemmelseb |

 a Baseret på rapporter efter markedsføring. Da disse er indberettet frivilligt fra en population af ukendt størrelse, er det ikke muligt at foretage et pålideligt estimat af hyppigheden; hyppigheden er derfor kategoriseret som ikke kendt.

b Se pkt. 4.4

c Sædvanligvis reversibel ved seponering af ceftriaxon

*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

Infektioner og parasitære sygdomme

Indberetninger om diarré efter brug af ceftriaxon kan være forbundet med *Clostridium difficile*. Relevant væske og elektrolytbehandling bør institueres (se pkt. 4.4).

Udfældning af ceftriaxoncalcium

Sjældne, alvorlige og i nogle tilfælde dødelige bivirkninger er rapporteret blandt præmature og fuldbårne nyfødte (alder < 28 dage), som var blevet behandlet intravenøst med ceftriaxon og calcium. Der er ved obduktion konstateret udfældning af ceftriaxoncalcium i lunger og nyrer. Den høje risiko for udfældning hos nyfødte skyldes det lille blodvolumen og den længere halveringstid for ceftriaxon sammenlignet med voksne (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Tilfælde af udfældning af ceftriaxon i urinvejene er rapporteret, primært hos børn, som er behandlet med høje doser (f.eks. ≥ 80 mg/kg/dag eller totaldoser på mere end 10 gram) og som har andre risikofaktorer (f.eks. dehydrering, sengeliggende). Denne hændelse kan være asymptomatisk eller symptomatisk og kan medføre ureterobstruktion og postrenal akut nyresvigt, som almindeligvis er reversibel ved seponering af ceftriaxon (se pkt. 4.4).

Der er set udfældning af ceftriaxoncalcium i galdeblæren, primært hos patienter behandlet med doser over den anbefalede standarddosis. Prospektive studier med børn har vist en variabel incidens af udfældning ved intravenøs anvendelse – over 30 % i nogle studier. Incidensen synes at være lavere ved langsom infusion (20-30 minutter). Denne effekt er som regel asymptomatisk, men udfældning har i sjældne tilfælde været ledsaget af kliniske symptomer som smerter, kvalme og opkastning. I sådanne tilfælde anbefales symptomatisk behandling. Udfældning er sædvanligvis reversibel ved seponering af ceftriaxon (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Ved overdosis kan symptomer som kvalme, opkastning og diarré forekomme. Ceftriaxon­koncentrationer kan ikke reduceres ved hæmodialyse eller peritonealdialyse. Der er ingen specifik antidot. Overdosering bør behandles symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibiotika til systemisk brug. Cefalosporiner, 3. generation, ATC-kode: J01DD04.

Virkningsmekanisme

Ceftriaxon hæmmer bakteriens cellevægssyntese efter binding til penicillinbindende proteiner (PBP). Dette medfører, at cellevæggens (peptidoglycan) biosyntese afbrydes, hvilket igen medfører bakteriecellelyse og -død.

Resistens

Bakteriel resistens over for ceftriaxon kan skyldes en eller flere af følgende mekanismer:

* hydrolyse forårsaget af beta-laktamaser, inklusive beta-laktamaser med udvidet spektrum (ESBL), carbapenemaser og Amp C-enzymer, der kan induceres eller stabiliseres i visse aerobe gram-negative bakteriestammer.
* penicillin-bindende proteiner med mindsket affinitet for ceftriaxon.
* manglende permeabilitet af den ydre membran i gram-negative organismer.
* bakterielle efflukspumper.

Grænseværdier ved følsomhedsbestemmelse

Grænseværdierne for mindste hæmmende koncentration (MIC) fastsat af EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) er følgende:

|  |  |
| --- | --- |
| **Patogen** | **Fortyndingstest****(MIC, mg/l)** |
| **Følsom** | **Resistent** |
| *Enterobacteriaceae* | ≤ 1 | > 2 |
| *Staphylococcus* spp. | a. | a. |
| *Streptococcus* spp.*(*Gruppe A, B, C og G) | b. | b. |
| *Streptococcus pneumoniae* | ≤ 0,5c. | > 2 |
| Viridans-gruppe *Streptococci* | ≤ 0,5 | > 0,5 |
| *Haemophilus influenza* | ≤ 0,12c. | > 0,12 |
| *Moraxella catarrhalis* | ≤ 1 | > 2 |
| *Neisseria gonorrhoeae* | ≤ 0.12 | > 0,12 |
| *Neisseria meningitides* | ≤ 0,12 c. | > 0,12 |
| Ikke artsrelateret | ≤ 1d. | > 2 |

a. Følsomhed udledt af cefoxitinfølsomhed.

b. Følsomhed udledt af penicillinfølsomhed.

c. Isolater med ceftriaxon-MIC over grænseværdierne for følsomheden er sjældne og bør, hvis identificeret, testes igen og, hvis bekræftet, sendes til et referencelaboratorium.

d. Grænseværdierne gælder for daglige intravenøse doser på 1 g x 1 og høje doser på mindst 2 g x 1.

Klinisk effekt mod specifikke patogener

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og med tid for udvalgte arter, og lokal information vedrørende resistens er ønskværdig, særligt ved behandling af svære infektioner. Ekspertråd skal søges i det omfang, det er nødvendigt, hvis den lokale prævalens af resistens gør, at brug af ceftriaxon ved i hvert fald nogle former for infektioner er tvivlsom.

|  |
| --- |
| **Almindeligvis følsomme arter** |
| Gram-positive aerobe*Staphylococcus aureus* (methicillinfølsom)£ Staphylococci koagulase-negativ (methicillinfølsom)£ *Streptococcus pyogenes* (gruppe A)*Streptococcus agalactiae* (gruppe B)*Streptococcus pneumoniae*Viridans-gruppe *Streptococci*Gram-negative aerobe*Borrelia burgdorferi* *Haemophilus influenzae* *Haemophilus parainfluenzae* *Moraxella catarrhalis**Neisseria gonorrhoea* *Neisseria meningitidis* *Proteus mirabilis* *Providencia* spp*Treponema pallidum* |
| **Arter, hvor erhvervet resistens kan være et problem** |
| Gram-positive aerobe*Staphylococcus epidermidis+ Staphylococcus haemolyticus+ Staphylococcus hominis+*Gram-negative aerobe*Citrobacter freundii Enterobacter aerogenes Enterobacter cloacae Escherichia coli%* *Klebsiella pneumoniae%* *Klebsiella oxytoca%* *Morganella morganii* *Proteus vulgaris* *Serratia marcescens*Anaerobe*Bacteroides* spp*.* *Fusobacterium* spp. *Peptostreptococcus* spp. *Clostridium perfringens* |
| **Generelt resistente organismer** |
| Gram-positive aerobe*Enterococcus* spp.*Listeria monocytogenes*Gram-negative aerobe*Acinetobacter baumannii* *Pseudomonas aeruginosa* *Stenotrophomonas maltophilia*Anaerobe*Clostridium difficile*Andre: *Chlamydia* spp. *Chlamydophila* spp.*Mycoplasma* spp. *Legionella* spp. *Ureaplasma urealyticum* |

£ Alle methicillinresistente stafylokokker er resistente over for ceftriaxon.

+ Resistensrate > 50 % i mindst én region

% ESBL-producerende stammer er altid resistente

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter intravenøs bolus administration af ceftriaxon 500 mg og 1 g er ceftriaxons gennemsnitlige peak-plasmaniveau henholdsvis ca. 120 og 200 mg/l. Efter intravenøs infusion af ceftriaxon 500 mg, 1 g og 2 g er plasmaniveauet af ceftriaxon henholdsvis ca. 80, 150 og 250 mg/l. Efter intramuskulær injektion er det gennemsnitlige peak-plasmaniveau af ceftriaxon ca. det halve af det, der ses efter intravenøs administration af en ækvivalent dosis. Den maksimale plasmakoncentration efter en enkelt intramuskulær dosis på 1 g er ca. 81 mg/l og nås på 2-3 timer efter administration.

Arealet under plasmakoncentrations-tidskurven efter intramuskulær administration svarer til det, der ses efter intravenøs administration af en ækvivalent dosis.

Fordeling

Ceftriaxons fordelingsvolumen er 7-12 l. Koncentrationer et godt stykke over MIC for de mest relevante patogener kan påvises i væv, inklusive lunger, hjerte, galdeveje/lever, tonsiller, mellemøre og næseslimhinde, knogler samt i cerebrospinal-, pleura-, prostata- og synovialvæske. Der ses en 8-15 % stigning i gennemsnitlig peak-plasmakoncentration (Cmax) ved gentagen administration; *steady state* nås i de fleste tilfælde inden for 48-72 timer afhængigt af administrationsvejen.

*Penetration til særlige væv*

Ceftriaxon penetrerer meninges. Penetrationen er størst ved inflammeret meninges. Gennemsnitlig peak-koncentration af ceftriaxon i cerebrospinalvæsken er rapporteret at være op til 25 % af plasmaniveauet hos patienter med bakteriel meningitis sammenlignet med 2 % af plasmaniveauet hos patienter, hvor meninges ikke er inflammeret. Peak-koncentration af ceftriaxon i cerebrospinalvæsken nås ca. 4-6 timer efter intravenøs injektion. Ceftriaxon passerer placentabarrieren og udskilles i brystmælk i lave koncentrationer (se pkt. 4.6).

*Proteinbinding*

Ceftriaxon bindes reversibelt til albumin. Plasmaproteinbindingen er ca. 95 % ved plasmakoncentrationer under 100 mg/l. Bindingen kan mættes, og den bundne fraktion falder ved stigende koncentrationer (op til 85 % ved en plasmakoncentration på 300 mg/l).

Biotransformation

Ceftriaxon metaboliseres ikke systemisk, men omdannes af tarmfloraen til inaktive metabolitter.

Elimination

Plasma-clearance af total-ceftriaxon (bundet og ubundet) er 10-22 ml/min. Den renale clearance er 5-12 ml/min. 50-60 % af ceftriaxon udskilles uomdannet i urinen, primært ved glomerulær filtration, mens 40-50 % udskilles uomdannet via galden. Halveringstiden for total-ceftriaxon er ca. 8 timer hos voksne.

*Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion*

Ceftriaxons farmakokinetik ændres kun minimalt hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, idet halveringstiden kun øges let (mindre end 2 gange), selv hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Den relativt beskedne stigning i halveringstiden ved nedsat nyrefunktion forklares ved en kompensatorisk stigning i den ikke-renale clearance, som skyldes nedsat proteinbinding og tilsvarende stigning i ikke-renal clearance af total ceftriaxon.

På grund af den kompensatoriske stigning i renal clearance øges eliminationshalveringstiden for ceftriaxon ikke hos patienter med nedsat leverfunktion. Dette skyldes også den øgede frie fraktion af ceftriaxon i plasma, der bidrager til den observerede paradoksale stigning i clearance af total-lægemiddel med en parallel stigning i fordelingsvolumen.

*Ældre*

Hos ældre patienter over 75 år er den gennemsnitlige halveringstid sædvanligvis 2-3 gange højere end hos unge voksne.

*Pædiatrisk population*

Ceftriaxons halveringstid er forlænget hos nyfødte. Fra fødslen og indtil børnene er 14 dage gamle, kan niveauet af frit ceftriaxon yderligere øges af faktorer som nedsat glomerulær filtration og ændret proteinbinding. Hos børn er halveringstiden lavere end hos nyfødte og voksne. Plasma-clearance og fordelingsvolumen af total-ceftriaxon er større hos nyfødte, spædbørn og børn end hos voksne.

Linearitet/non-linearitet

Ceftriaxons farmakokinetik er non-lineær, og alle grundlæggende farmakokinetiske parametre, bortset fra halveringstid, er dosisafhængige hvis baseret på totallægemiddelkoncentrationer, der øges mindre end proportionalt med dosis. Non-lineariteten skyldes mætning af plasma-proteinbindingen og ses derfor for total-plasmaceftriaxon, men ikke for frit (ubundet) ceftriaxon.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Som med andre beta-laktam antibiotika er det farmakokinetiske/farmakodynamiske indeks, der bedst viser korrelationen med *in vivo­*-effekten, den procentdel af doseringsintervallet, hvor den ubundne koncentration forbliver over MIC af ceftriaxon for individuelle målarter (dvs. %T > MIC).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Dyrestudier har vist, at høje doser ceftriaxoncalciumsalt medfører dannelse af konkrementer og udfældning i galdeblæren hos hunde og aber, som er vist at være reversibel. Dyrestudier har ikke kunnet påvise reproduktionstoksicitet eller genotoksicitet. Der er ikke udført karcinogenicitets­studier med ceftriaxon.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Ingen.

**6.2 Uforligeligheder**

Baseret på litteraturrapporter er ceftriaxon ikke forligelig med amsacrin, vancomycin, fluconazol, aminoglykosider og labetalol.

Ceftriaxonholdige opløsninger må ikke blandes med eller tilsættes til andre stoffer end dem, der er anført under pkt. 6.6. Især calciumholdige opløsninger (f.eks. Ringers opløsning og Hartmanns opløsning) bør ikke bruges til at rekonstituere hætteglas med ceftriaxon eller til videre fortynding af rekonstituerede hætteglas til intravenøs administration, da udfældning kan dannes. Ceftriaxon og calciumholdige opløsninger inklusive total parenteral ernæring må ikke blandes eller administreres samtidigt (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4 og 4.8).

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

 Rekonstitueret opløsning:

Kemisk og fysisk i-brug stabilitet er påvist i 12 timer ved 25˚C og i 2 dage ved 2-8˚C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid- og betingelser brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2-8˚C medmindre rekonstitutionen er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte det mod lyset. Se pkt. 6.3 vedr. opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 50 ml hydrolytisk hætteglas klasse 2 eller 3 (Ph.Eur), prop lavet af butylgummi med aluminiumskapsel.

Pakningsstørrelser: 5, 7 og 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Den rekonstituerede opløsning skal omrystes i 60 sekunder for at sikre komplet opløsning af ceftriaxon.

 Forligelighed med følgende opløsninger er eftervist:

* 0,9% natriumchloridopløsning (9 mg/ml)
* 5% glucose (50 mg/ml)

*Intravenøs infusion:*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Fortyndings-væske | CeftriaxonPulver | Volumen af fortyndings-væske | Ca. koncen-tration af ceftriaxon i slutopløsning |
| 0,9 % natri-umchlorid opløsning | 2 g | 40 ml | 50 mg/ml |
| 5 % gluco-se opløsning | 2 g | 40 ml | 50 mg/ml  |

Infusionen skal administreres over mindst 30 minutter (se afsnit 4.2 for yderligere information).

Den rekonstituerede opløsning skal inspiceres visuelt. Kun klare opløsninger fri for synlige partikler skal anvendes. Det rekonstitueret produkt er kun til engangsbrug og ikke anvendt opløsning skal kasseres.

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Fresenius Kabi AB

Rapsgatan 7

75 174 Uppsala

Sverige

Repræsentant

Fresenius Kabi filial af Fresenius Kabi AB

Islands Brygge 57

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 49934

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 6. februar 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 18. december 2024