

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ceftriaxon Navamedic 1 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.
Ceftriaxon Navamedic 2 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder henholdsvis 1 g og 2 g av ceftriakson (som ceftriaksondinatrium hemiheptahydrat).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hvert gram inneholder 82,8 mg natrium.

For hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

1 g: Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2 g: Pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Hvitt til off-white, krystallinsk pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ceftriakson er indisert for behandling av følgende infeksjoner hos voksne og barn, inkludert nyfødte født på termin (fra fødsel):

- bakteriell meningitt
- pneumoni ervervet utenfor sykehus
- pneumoni ervervet på sykehus
- akutt otitis media
- intraabdominale infeksjoner
- kompliserte urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt)
- infeksjoner i ben og ledd
- kompliserte infeksjoner i hud og bløtvev
- gonore
- syfilis
- bakteriell endokarditt

Ceftriakson kan brukes:

- til behandling av akutt eksaserbasjon av kronisk obstruktiv lungesykdom hos voksne
- til behandling av disseminert Lyme-borreliose (tidlig (stadium II) og sen (stadium III)) hos voksne og barn, inkludert nyfødte fra en alder på 15 dager.
- til preoperativ profylakse av infeksjoner på operasjonsstedet
- ved behandling av nøytropene pasienter med feber som antas å skyldes en bakteriell infeksjon
- ved behandling av pasienter med bakteriemi som forekommer i forbindelse med, eller antas å være assosiert med, noen av infeksjonene som er listet opp ovenfor

Ceftriakson bør administreres sammen med andre antibakterielle midler når de mulige kausale bakterier ikke faller innenfor dets spekter (se pkt. 4.4). Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibiotika.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen avhenger av alvorlighetsgrad, følsomhet, infeksjonssted og infeksjonstype, og av pasientens alder og lever- og nyrefunksjon.

Dosene som anbefales i tabellene nedenfor er de dosene som vanligvis anbefales ved disse indikasjonene. Ved spesielt alvorlige tilfeller bør doser i øvre del av det anbefalte området vurderes.

Voksne og barn over 12 år (≥ 50 kg)

Ceftriaksondosering*	Behandlingsfrekvens**	Indikasjoner
1-2 g	Én gang daglig	Pneumoni ervervet utenfor sykehus
		Akutt eksaserbasjon av kronisk obstruktiv lungesykdom
		Intraabdominale infeksjoner
		Kompliserte urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt)
2 g	Én gang daglig	Pneumoni ervervet på sykehus
		Kompliserte infeksjoner i hud og bløtvev
		Infeksjoner i ben og ledd
2-4 g	Én gang daglig	Behandling av nøytropene pasienter med feber som antas å skyldes en bakteriell infeksjon
		Bakteriell endokarditt
		Bakteriell meningitt

*Ved dokumentert bakteriemi bør øvre del av det anbefalte doseringsområdet vurderes.

**Administrering to ganger daglig (hver 12. time) bør vurderes ved administrering av doser på mer enn 2 g daglig.

Indikasjoner hos voksne og barn over 12 år (≥ 50 kg) som krever spesifikke doseringsskjema:

Akutt otitis media

En enkelt intramuskulær dose med ceftriakson 1-2 g kan gis. Begrensede data tyder på at i tilfeller der pasienten er alvorlig syk eller tidligere behandling har sviktet, kan ceftriakson være effektiv når det gis som en intramuskulær dose på 1-2 g daglig i 3 dager.

Preoperativ profylakse av infeksjoner på operasjonsstedet

2 g som en enkelt preoperativ dose.

Gonorré

500 mg som en enkelt intramuskulær dose.

Syfilis

Generelt anbefalt dose er 500 mg - 1 g én gang daglig, økt til 2 g én gang daglig for nevrosyfilis i 10-14 dager. Doseringsanbefalingene for syfilis, inkludert nevrosyfilis, er basert på begrensede data. Det skal tas hensyn til nasjonale eller lokale retningslinjer.

Disseminert Lyme-borreliose (tidlig [stadium II] og sen [stadium III])

2 g én gang daglig i 14-21 dager. Anbefalt behandlingsvarighet varierer, og det skal tas hensyn til nasjonale eller lokale retningslinjer.

Pediatrisk populasjon

Nyfødte, spedbarn og barn i alderen 15 dager til 12 år (< 50 kg)

Vanlig dose til voksen skal gis til barn med en kroppsvekt på 50 kg eller mer.

Ceftriakson doserin g*	Behandlings-frekvens**	Indikasjoner
50-80 mg/kg	Én gang daglig	Intraabdominale infeksjoner
		Kompliserte urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt)
		Pneumoni ervervet utenfor sykehus
		Pneumoni ervervet på sykehus
50-100 mg/kg (maks 4 g)	Én gang daglig	Kompliserte infeksjoner i hud og bløtvev
		Infeksjoner i ben og ledd
		Behandling av nøytropene pasienter med feber som antas å skyldes en bakteriell infeksjon
100 mg/kg (maks 4 g)	Én gang daglig	Bakteriell endokarditt
80-100 mg/kg (maks 4 g)	Én gang daglig	Bakteriell meningitt

*Ved dokumentert bakteriemi bør øvre del av det anbefalte doseringsområdet vurderes.

**Administrering to ganger daglig (hver 12. time) bør vurderes ved administrering av doser på mer enn 2 g daglig.

Indikasjoner hos nyfødte, spedbarn og barn i alderen 15 dager til 12 år (< 50 kg) som krever spesifikke doseringsskjema:

Akutt otitis media

For innledende behandling av akutt otitis media kan det gis en enkelt intramuskulær dose med ceftriakson 50 mg/kg. Begrensede data tyder på at i tilfeller der barnet er alvorlig syk eller innledende behandling har sviktet, kan ceftriakson være effektiv når det gis som en intramuskulær dose på 50 mg/kg daglig i 3 dager.

Preoperativ profylakse av infeksjoner på operasjonsstedet
50-80 mg/kg som en enkel preoperativ dose.

Syfilis

Generelt anbefalt dose er 75-100 mg/kg (maks 4 g) én gang daglig i 10-14 dager.

Doseringsanbefalingene for syfilis, inkludert nevrosyfilis, er basert på svært begrensede data. Det skal tas hensyn til nasjonale eller lokale retningslinjer.

Disseminert Lyme-borreliose (tidlig [stadium II] og sen [stadium III])

50-80 mg/kg én gang daglig i 14-21 dager. Anbefalt behandlingsvarighet varierer, og det skal tas hensyn til nasjonale eller lokale retningslinjer.

Nyfødte 0-14 dager

Ceftriakson er kontraindisert hos premature nyfødte opp til en postmenstruell alder på 41 uker (svangerskapsalder + kronologisk alder).

Ceftriaksondoserin g*	Behandlings-frekvens	Indikasjoner
20-50 mg/kg	Én gang daglig	Intraabdominale infeksjoner
		Kompliserte infeksjoner i hud og bløtvev
		Kompliserte urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt)
		Pneumoni ervervet utenfor sykehus
		Pneumoni ervervet på sykehus
		Infeksjoner i ben og ledd
		Behandling av nøydropene pasienter med feber som antas å skyldes en bakteriell infeksjon
50 mg/kg	Én gang daglig	Bakteriell meningitt
		Bakteriell endokarditt

*Ved dokumentert bakteriemi bør øvre del av det anbefalte doseringsområdet vurderes.

En maksimal dagsdose på 50 mg/kg skal ikke overskrides.

Indikasjoner hos nyfødte på 0-14 dager som krever spesifikke doseringsskjema:

Akutt otitis media

For innledende behandling av akutt otitis media kan det gis en enkelt intramuskulær dose med ceftriakson 50 mg/kg.

Preoperativ profylakse av infeksjoner på operasjonsstedet
20-50 mg/kg som en enkelt preoperativ dose.

Syfilis

Den dosen som vanligvis anbefales er 50 mg/kg én gang daglig i 10-14 dager. Doseringsanbefalingene for syfilis, inkludert nevrosyfilis, er basert på svært begrensede data. Det skal tas hensyn til nasjonale eller lokale retningslinjer.

Behandlingsvarighet

Behandlingsvarigheten varierer i henhold til sykdomsforløpet. Som for antibiotikabehandling generelt bør administrering av ceftriakson fortsette i 48-72 timer etter at pasienten er afebril eller det er tegn på at bakteriell eradikasjon er oppnådd.

Eldre

Dosene som anbefales til voksne krever ingen modifisering hos eldre personer, forutsatt at nyre- og leverfunksjonen er tilfredsstillende.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Tilgjengelige data indikerer ikke at det er nødvendig med dosejustering ved mild eller moderat nedsatt leverfunksjon, forutsatt at nyrefunksjonen ikke er nedsatt. Det er ingen studiedata fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å redusere dosen med ceftriakson hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, forutsatt at leverfunksjonen ikke er nedsatt. Kun i tilfeller med preterminal nyresvikt (kreatininclearance < 10 ml/min) skal ceftriaksondosen ikke overskride 2 g daglig.

Hos pasienter som gjennomgår dialyse er det ikke nødvendig med ytterligere tilleggsdoser etter dialysen. Ceftriakson fjernes ikke ved peritoneal- eller hemodialyse. Nøye klinisk monitorering med tanke på sikkerhet og effekt anbefales.

Pasienter med alvorlig nedsatt lever- og nyrefunksjon

Hos pasienter med både alvorlig lever- og nyredysfunksjon anbefales nøye klinisk monitorering med tanke på sikkerhet og effekt.

Administrasjonsmåte

Intravenøs administrasjon

Ceftriakson kan administreres ved intravenøs infusjon i løpet av minst 30 minutter (foretrukken administrasjonsvei) eller ved langsom intravenøs injeksjon i løpet av 5 minutter. Intravenøs intermitterende injeksjon skal gis i løpet av 5 minutter fortrinnsvis i større vener. Intravenøse doser på 50 mg/kg eller mer hos spedbarn og barn opp til 12 år skal gis som infusjon. Hos nyfødte skal intravenøse doser gis i løpet av 60 minutter for å redusere den potensielle risikoen for bilirubinencefalopati (se pkt. 4.3 og 4.4). Intramuskulær administrasjon bør vurderes når den intravenøse administrasjonsveien ikke er mulig eller mindre egnet for pasienten. Intravenøs administrasjon skal brukes ved doser over 2 g.

Intramuskulær administrasjon

Ceftriakson kan administreres som dyp intramuskulær injeksjon. Intramuskulære injeksjoner bør injiseres godt inn i hoveddelen av en relativt stor muskel og det skal ikke injiseres mer enn 1 g på ett sted.

Dersom lidokain blir brukt som oppløsningsmiddel må den ferdige oppløsningen aldri administreres intravenøst (se pkt. 4.3). Informasjonen i preparatomtalen for lidokain skal følges.

Ceftriakson er kontraindisert hos nyfødte (≤ 28 dager) dersom de har behov for (eller forventes å få behov for) behandling med kalsiumholdige intravenøse oppløsninger, inkludert kontinuerlig kalsiumholdige infusjoner som parenteral ernæring, på grunn av risikoen for utfelling av ceftriaksonkalsium (se pkt. 4.3).

Oppløsningsvæsker som inneholder kalsium (f.eks. Ringers oppløsning eller Hartmanns oppløsning) skal ikke brukes til rekonstituering av hetteglass med ceftriakson eller til videre fortynning av et rekonstituert hetteglass til intravenøs administrering fordi det kan dannes en utfelling. Utfelling av ceftriaksonkalsium kan også oppstå når ceftriakson blandes med oppløsninger som inneholder kalsium i den samme intravenøse administrasjonslinjen. Ceftriakson og kalsiumholdige oppløsninger skal derfor ikke blandes eller administreres samtidig (se pkt. 4.3, 4.4 og 6.2).

Ved preoperativ profylakse mot infeksjoner på operasjonsstedet bør ceftriakson administreres 30-90 minutter før operasjon.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor ceftriakson eller overfor andre cefalosporiner.

Alvorlig overfølsomhet i anamnesen (f.eks. anafylaktisk reaksjon) overfor andre typer betalaktam antibakterielle midler (penicilliner, monobaktamer og karbapenemer).

Ceftriakson er kontraindisert hos:

Premature nyfødte opp til en postmenstruell alder på 41 uker (svangerskapsalder + kronologisk alder)*
Fullbårne nyfødte (opp til 28 dagers alder):

- med hyperbilirubinemi, gulsott, hypoalbuminemi eller acidose, fordi dette er tilstander der bilirubinbindingen sannsynligvis er redusert*
- med behov for (eller forventet behov for) intravenøs kalsiumbehandling eller kalsiumholdige infusjonsvæsker på grunn av risikoen for utfelling av ceftriaksonkalsiumsalt (se pkt. 4.4, 4.8 og 6.2).

* *In vitro*-studier har vist at ceftriakson kan fortrenge bilirubin fra dets bindingssteder på serumalbumin og kan føre til en mulig risiko for bilirubinencefalopati hos disse pasientene.

Kontraindikasjoner for lidokain må utelukkes før intramuskulær injeksjon av ceftriakson når lidokainoppløsning brukes som løsemiddel (se pkt. 4.4).
Se informasjon i preparatomtalen for lidokain, spesielt kontraindikasjoner.

Ceftriaksonoppløsninger som inneholder lidokain skal aldri administreres intravenøst.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Som med alle betalaktam antibakterielle midler er alvorlige og av og til fatale overfølsomhetsreaksjoner rapportert (se pkt. 4.8). Overfølsomhetsreaksjoner kan også utvikle seg til Kounis syndrom, en alvorlig allergisk reaksjon som kan resultere i myokardinfarkt (se pkt. 4.8). Ved alvorlige overfølsomhetsreaksjoner må behandling med ceftriakson seponeres øyeblikkelig og adekvate nødtiltak må iverksettes. Før oppstart av behandling må det undersøkes om pasienten tidligere har opplevd alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor ceftriakson, andre cefalosporiner eller noen andre typer betalaktam antibiotika. Forsiktighet bør utvises dersom ceftriakson gis til pasienter som tidligere har opplevd ikke-alvorlig overfølsomhet overfor andre betalaktam antibiotika.

Alvorlige kutane bivirkninger (Stevens Johnson syndrom eller Lyells syndrom/toksisk epidermal nekrolyse og legemiddelreaksjoner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)) som kan være livstruende eller fatale, er rapportert i forbindelse med ceftriaksonbehandling, men frekvensen av disse hendelsene er imidlertid ikke kjent (se pkt. 4.8).

Jarisch-Herxheimer reaksjon (JHR)

Enkelte pasienter med spiroketinfeksjoner kan få en Jarisch-Herxheimer reaksjon (JHR) kort tid etter oppstart av ceftriaksonbehandling. JHR er vanligvis en selvbegrensende tilstand eller kan håndteres med symptomatisk behandling. Antibiotikabehandlingen skal ikke seponeres dersom en slik reaksjon oppstår.

Interaksjon med kalsiumholdige preparater

Tilfeller av fatale reaksjoner med utfelling av ceftriaksonkalsium i lunger og nyrer hos premature og fullbårne nyfødte under 1 måned er beskrevet. Minst en av dem hadde fått ceftriakson og kalsium til ulike tider og gjennom ulike intravenøse linjer. I tilgjengelige vitenskapelige data er det ingen rapporter om bekreftede intravaskulære utfellinger hos pasienter, andre enn nyfødte, behandlet med ceftriakson og kalsiumholdige oppløsninger eller noen andre kalsiumholdige preparater.

In vitro-studier har vist at nyfødte har en økt risiko for utfelling av ceftriaksonkalsium sammenliknet med andre aldersgrupper.

Ceftriakson må ikke blandes med eller administreres samtidig med noen kalsiumholdige intravenøse oppløsninger hos pasienter i noen aldersgrupper, selv ikke via forskjellige infusjonslinjer eller på forskjellige infusjonssteder. Likevel kan ceftriakson og kalsiumholdige oppløsninger gis i serie, en etter en, hos pasienter som er eldre enn 28 dager, hvis det brukes infusjonslinjer på forskjellige steder eller hvis infusjonslinjene skiftes ut eller skylles grundig med fysiologisk saltoppløsning mellom infusjonene for å unngå utfelling. Hos pasienter med behov for kontinuerlig infusjon av kalsiumholdig total parenteral ernæring (TPN) kan helsepersonell overveie å bruke alternative antibakterielle behandlinger som ikke har en tilsvarende risiko for utfelling.

Hvis det anses som nødvendig å bruke ceftriakson hos pasienter med behov for kontinuerlig ernæring, kan TPN-oppløsninger og ceftriakson administreres samtidig, om enn via forskjellige infusjonslinjer på forskjellige steder. Alternativt kan infusjon av TPN-oppløsningen stoppes mens det gis ceftriakson og infusjonslinjen skylles mellom oppløsningene (se pkt. 4.3, 4.8, 5.2 og 6.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av ceftriakson hos nyfødte, spedbarn og barn er fastslått for de dosene som er beskrevet under Dosering og administrasjonsmåte (se pkt. 4.2). Studier har vist at ceftriakson i likhet med noen andre cefalosporiner kan fortrenge bilirubin fra serumalbumin.

Ceftriakson er kontraindisert hos premature og fullbårne nyfødte med risiko for å utvikle bilirubincefalopati (se pkt. 4.3).

Immunmediert hemolytisk anemi

Immunmediert hemolytisk anemi er observert hos pasienter som får antibakterielle midler i cefalosporinklassen, inkludert ceftriakson (se pkt. 4.8). Alvorlige tilfeller av hemolytisk anemi, inkludert fatale, er rapportert under behandling med ceftriakson både hos voksne og barn.

Dersom en pasient utvikler anemi under behandling med ceftriakson, bør diagnosen cefalosporinassosiert anemi vurderes og ceftriakson seponeres til etiologien er fastslått.

Langtidsbehandling

Under langvarig behandling skal fullstendig blodtelling foretas med jevne mellomrom.

Kolitt/overvekst av ikke-følsomme mikroorganismer

Antibiotikaassosiert kolitt og pseudomembranøs kolitt er rapportert med nesten alle antibakterielle midler, inkludert ceftriakson, og kan variere i alvorlighetsgrad fra mild til livstruende. Det er derfor viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som får diaré under eller like etter administrasjon av ceftriakson (se pkt. 4.8).

Seponering av behandling med ceftriakson og administrasjon av spesifikk behandling for *Clostridium difficile* bør vurderes. Det bør ikke gis legemidler som hemmer peristaltikken.

Superinfeksjoner med ikke-følsomme mikroorganismer kan opptre, som for andre antibakterielle midler.

Alvorlig nedsatt nyre- og leverfunksjon

Ved alvorlig nedsatt nyre- og leverfunksjon tilrådes nøye klinisk monitorering med tanke på sikkerhet og effekt (se pkt. 4.2).

Interferens med serologisk testing

Interferens med Coombs test kan forkomme. Ceftriakson kan føre til falske positive testresultater.

Ceftriakson kan også føre til falske positive testresultater for galaktosemi (se pkt. 4.8).

Ikke-enzymatiske metoder for glukosebestemmelse i urin kan gi falske positive resultater.

Glukosebestemmelse i urin bør gjøres enzymatisk under behandling med ceftriakson (se pkt. 4.8).

Bruk av ceftriakson kan gi falske lave glukosenivåer i kroppen ved bruk av visse glukosemålinger.

Brukerhåndboken for den spesifikke glukosemålingsmetoden som blir brukt må følges. Alternative metoder for å måle glukosenivå kan brukes hvis det er nødvendig.

Natrium

Dette legemidlet inneholder 82,8 mg natrium per gram. Dette tilsvarer 4 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Antibakterielt spektrum

Ceftriakson har et begrenset antibakterielt spektrum og kan være uegnet til bruk som monoterapi ved behandling av enkelte infeksjonstyper, med mindre patogenet allerede er bekreftet (se pkt. 4.2). Ved polymikrobielle infeksjoner der mistenkte patogener inkluderer organismer som er resistente overfor ceftriakson skal administrasjon av et ytterligere antibiotikum overveies.

Bruk av lidokain

Dersom en lidokainoppløsning blir brukt som løsemiddel skal ceftriaksonoppløsningen kun brukes til intramuskulær injeksjon. Kontraindikasjoner for lidokain, advarsler og annen relevant informasjon som finnes i preparatomtalen for lidokain må vurderes før bruk (se pkt. 4.3). Lidokain- og ceftriaksonoppløsningen skal aldri administreres intravenøst.

Gallestein

Når det observeres skygger på ultralydbilder bør muligheten for utfelling av ceftriaksonkalsium vurderes. Skygger som forveksles med gallestein er oppdaget ved ultralyd av galleblæren og

observeres oftere ved ceftriaksondoser på minst 1 g daglig. Forsiktighet bør spesielt utvises i den pедиатriske populasjonen. Slike utfellinger forsvinner etter avsluttet behandling med ceftriakson. Utfelling av ceftriaksonkalsium har i sjeldne tilfeller vært forbundet med symptomer. I symptomatiske tilfeller anbefales konservativ ikke-kirurgisk behandling og legen bør overveie seponering av behandlingen med ceftriakson basert på en spesifikk vurdering av nytte/risiko (se pkt. 4.8).

Gallestase

Tilfeller av pankreatitt der etiologien muligens er galleobstruksjon er rapportert hos pasienter behandlet med ceftriakson (se pkt. 4.8). De fleste pasientene hadde risikofaktorer for gallestase og galleslam, f.eks. tidligere større behandling, alvorlig sykdom og total parenteral ernæring. Ceftriaksonrelatert utfelling i gallen kan ikke utelukkes som en utløsende eller medvirkende faktor.

Nyrestein

Tilfeller av nyrestein er rapportert og er reversibelt ved seponering av ceftriakson (se pkt. 4.8). I symptomatiske tilfeller bør skanning brukes til undersøkelse. Bruk hos pasienter med nyrestein i anamnesen eller med hyperkalsiuri bør overveies av legen basert på spesifikk vurdering av nytte/risiko.

Encefalopati

Det er rapportert om tilfeller av encefalopati ved bruk av ceftriakson (se pkt. 4.8), spesielt hos eldre med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2) eller sykdom i sentralnervesystemet. Hvis det mistenkes ceftriakson-assosiert encefalopati (f.eks. nedsatt bevissthetsnivå, endret sinnstilstand, myoklonus, kramper), bør seponering av ceftriakson vurderes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Oppløsningsvæsker som inneholder kalsium, slik som Ringers oppløsning eller Hartmanns oppløsning skal ikke brukes til rekonstituering av hetteglass med ceftriakson eller til videre fortykning av et rekonstituert hetteglass til intravenøs administrering fordi det kan dannes et bunnfall. Utfelling av ceftriaksonkalsium kan også oppstå når ceftriakson blandes med oppløsninger som inneholder kalsium i den samme intravenøse administrasjonslinjen. Ceftriakson skal ikke administreres samtidig med kalsiumholdige intravenøse oppløsninger, inkludert kontinuerlig kalsiumholdige infusjoner som parenteral ernæring via et Y-stykke. Hos pasienter med unntak av nyfødte kan ceftriakson og kalsiumholdige oppløsninger imidlertid administreres etter hverandre dersom infusjonslinjene skylles grundig med en kompatibel væske mellom infusjonene. *In vitro*-studier der det ble brukt plasma fra voksne og nyfødte (blod fra navlestrengen) viste at nyfødte har en økt risiko for utfelling av ceftriaksonkalsium (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 og 6.2).

Samtidig bruk med orale antikoagulanter kan øke anti-vitamin K-effekten og risiko for blødning. Det anbefales at INR (International Normalised Ratio) monitoreres ofte og at doseringen av vitamin K antagonisten justeres i samsvar med dette, både under og etter behandling med ceftriakson (se pkt. 4.8).

Det er motstridende dokumentasjon vedrørende potensielt økt nyretoksisitet av aminoglykosider når de brukes sammen med cefalosporiner. I slike tilfeller skal den anbefalte monitoreringen av aminoglykosidnivåer (og nyrefunksjon) følges nøye i klinisk praksis.

I en *in vitro*-studie har antagonistiske effekter blitt observert ved kombinasjon av kloramfenikol og ceftriakson. Den kliniske relevansen av dette er ikke kjent.

Det finnes ingen rapporter vedrørende interaksjon mellom ceftriakson og orale kalsiumholdige preparater eller mellom intramuskulær ceftriakson og kalsiumholdige preparater (intravenøse eller orale).

Coombs test kan føre til falske positive resultater hos pasienter behandlet med ceftriakson.

Ceftriakson kan, som andre antibiotika, resultere i falske positive tester for galaktosemi.

Tilsvarende kan ikke-enzymatiske metoder for glukosebestemmelse i urin kan gi falske positive resultater. Av den grunn bør glukosenivået i urin bestemmes enzymatisk under behandling med ceftriakson.

Det er ikke observert nedsatt nyrefunksjon etter samtidig administrasjon av store doser med ceftriakson og potente diuretika (f.eks. furosemid).

Samtidig administrasjon av probenecid reduserer ikke eliminasjon av ceftriakson.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ceftriakson passerer placentabarrieren. Det er begrensede mengder data fra bruk av ceftriakson hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til embryo/føtal, perinatal og postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Ceftriakson skal kun administreres under graviditet, og spesielt i første trimester av graviditeten, dersom nytten oppveier risikoen.

Amming

Ceftriakson skilles ut i morsmelk i lave konsentrasjoner, men ved terapeutiske doser av ceftriakson forventes ingen effekt på barn som ammes. Risiko for diaré og soppinfeksjon i slimhinnene kan imidlertid ikke utelukkes. Muligheten for sensibilisering bør tas i betraktning. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med ceftriakson skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Reproduksjonsstudier har ikke vist negativ effekt på fertiliteten hos hunner eller hanner .

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Under behandling med ceftriakson kan det oppstå bivirkninger (f.eks. svimmelhet) som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8). Pasienter skal være forsiktige når de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene av ceftriakson er eosinofili, leukopeni, trombocytopeni, diaré, utslett og forhøyede leverenzymmer.

Data fra kliniske studier ble brukt til å bestemme frekvensen av ceftriaksonbivirkningene.

Følgende konvensjon er brukt til klassifisering av frekvens:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent ^a
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Genital soppinfeksjon	Pseudo-membranøs kolitt ^b	Superinfeksjon ^b

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Eosinofili Leukopeni Trombocytopeni	Granulocytopeni Anemi Koagulopati		Hemolytisk anemi ^b Agranulocytose
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktisk sjokk Anafylaktisk reaksjon Anafylaktoid reaksjon Hypersensitivitet ^b Jarisch-Herxheimer-reaksjon ^b Kounis syndrom ^b
Nevrologiske sykdommer		Hodepine Svimmelhet	Encefalopati	Kramper
Sykdommer i øre og labyrint				Vertigo
Hjertesykdommer				Kounis syndrom
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Bronkospasmer	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré ^b Løs avføring	Kvalme Oppkast		Pankreatitt ^b Stomatitt Glossitt
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyede leverenzymmer			Utfelling i galleblæren ^b Kernikterus Hepatitt ^c Kolestatisk hepatitt ^{b,c}
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Pruritus	Urticaria	Stevens Johnson syndrom ^b Toksisk epidermal nekrolyse ^b Erythema multiforme Akutt generalisert eksantematøs pustulose Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ^b
Sykdommer i nyre og urinveier			Hematuri Glukosuri	Oliguri Utfelling i nyrene (reversibel)

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Flebitt Smerte på injeksjonsstedet Pyreksi	Ødem Kuldegysninger	
Undersøkelser		Økt blodkreatinin		Falsk positiv Coombs test ^b Falsk positiv galaktosemitest ^b Falsk positivt resultat ved ikke-enzymatisk metode for glukosebestemmelse ^b

a. Basert på rapporter etter markedsføring. Siden disse reaksjonene er rapportert frivillig fra en populasjon av ukjent størrelse er det ikke mulig å foreta et pålitelig estimat av frekvensen, og den er derfor kategorisert som ikke kjent.

b. Se pkt. 4.4

c. Vanligvis reversibel ved seponering av ceftriakson

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Rapporter om diaré etter bruk av ceftriakson kan være forbundet med *Clostridium difficile*.

Hensiktsmessig væske- og elektrolyttbehandling bør innledes (se pkt. 4.4).

Utfelling av ceftriaksonkalsiumsalt

Alvorlige og i noen tilfeller fatale bivirkninger er rapportert i sjeldne tilfeller hos premature og fullbårne nyfødte barn (alder < 28 dager) som hadde vært behandlet med intravenøs ceftriakson og kalsium. Utfelling av ceftriaksonkalsiumsalt er observert i lunger og nyrer post mortem. Den høye risikoen for utfelling hos nyfødte kommer av lavt blodvolum og lengre halveringstid for ceftriakson sammenliknet med voksne (se pkt. 4.3, 4.4, og 5.2).

Tilfeller med utfelling i nyrene er rapportert, primært hos barn som enten er behandlet med høye dagsdoser (f.eks. ≥ 80 mg/kg/dag) eller totaldoser på mer enn 10 gram, og som hadde andre risikofaktorer (f.eks. væskerestriksjon eller var sengeliggende). Risikoen for utfelling er økt hos immobile eller dehydrerte pasienter. Denne hendelsen kan være symptomatisk eller asymptomatisk, kan føre til nyresvikt og anuri og er reversibel ved seponering av ceftriakson (se pkt. 4.4).

Utfelling av ceftriaksonkalsiumsalt i galleblæren er observert, hovedsakelig hos pasienter behandlet med høyere doser enn den anbefalte standarddosen. Hos barn har prospektive studier vist en variabel forekomst av utfelling ved intravenøs administrasjon - over 30 % i noen studier. Forekomsten synes å være lavere ved langsom infusjon (20-30 minutter). Denne effekten er vanligvis asymptomatisk, men utfellingene har i sjeldne tilfeller vært ledsaget av kliniske symptomer som smerter, kvalme og oppkast. Symptomatisk behandling anbefales i disse tilfellene. Utfelling er vanligvis reversibel ved seponering av ceftriakson (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved overdosering kan symptomer som kvalme, oppkast og diaré opptre. Ceftriaksonkonsentrasjonen kan ikke reduseres ved hemodialyse eller peritonealdialyse. Det er ingen spesifikk motgift. Overdosering bør behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, tredje generasjons cefalosporiner, ATC-kode: J01DD04.

Virkningsmekanisme

Ceftriakson hemmer bakteriell celleveggsyntese etter å ha festet seg til penicillinbindende proteiner (PBPs). Dette medfører at celleveggs (peptidoglykan) biosyntese avbrytes, noe som igjen fører til bakteriell celledødd.

Resistens

Bakteriell resistens overfor ceftriakson kan skyldes en eller flere av følgende mekanismer:

- hydrolyse forårsaket av beta-laktamaser, inkludert beta-laktamaser med utvidet spektrum (ESBL), karbapenemaser og Amp C-enzym som kan induceres eller stabilt hemmes i visse aerobe gramnegative bakteriearter.
- redusert affinitet til penicillinbindende proteiner for ceftriakson
- ugjennomtrengelig ytre membran i gramnegative organismer.
- bakterielle efflukspumper.

Brytningspunkter

Brytningspunkter for minste hemmende konsentrasjon (MIC) fastsatt av EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) er:

Patogen	Fortynningstest (MIC, mg/L)	
	Følsom	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	a	a
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppe A, B, C og G)	b	b
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5c	> 2
Viridans-gruppe <i>Streptococci</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12c	> 0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12c	> 0,12
Ikke artsrelatert	≤ 1d	> 2

a. Følsomhet utledet fra cefoksitinfølsomhet.

b. Følsomhet utledet fra penicillinfølsomhet.

c. Isolater med ceftriakson MIC over grenseverdien for følsomhet er sjeldne og bør, dersom de blir funnet, testes på nytt. Hvis dette bekreftes skal de sendes til et referanselaboratorium.

d. Grenseverdiene gjelder en daglig intravenøs dose på 1 g x 1 og en høy dose på minst 2 g x 1.

Klinisk effekt mot spesifikke patogener

Prevalensen av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter og lokal informasjon om resistens er ønskelig, særlig ved behandling av alvorlige infeksjoner. Om nødvendig

bør ekspertråd søkes hvis lokal resistensprevalens er slik at nytten av ceftriakson er uviss i hvert fall ved noen av infeksjonstypene.

Vanligvis følsomme arter

<u>Grampositive aerobere</u>

<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinfølsom) [£]
--

<i>Staphylococci</i> koagulase-negativ (meticillinfølsom) [£]
--

<i>Streptococcus pyogenes</i> (gruppe A)
--

<i>Streptococcus agalactiae</i> (gruppe B)
--

<i>Streptococcus pneumoniae</i>

Viridans-gruppe <i>Streptococci</i>

<u>Gramnegative aerobere</u>

<i>Borrelia burgdorferi</i>

<i>Haemophilus influenzae</i>

<i>Haemophilus</i>

<i>parainfluenzae</i>

<i>Moraxella catarrhalis</i>

<i>Neisseria gonorrhoea</i>

<i>Neisseria meningitidis</i>

<i>Proteus mirabilis</i>

<i>Providencia</i> spp.

<i>Treponema pallidum</i>

Arter der ervervet resistens kan være et problem

Grampositive aerobes

Staphylococcus epidermidis⁺

Staphylococcus haemolyticus⁺

Staphylococcus hominis⁺

Gramnegative aerobes:

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

Iboende resistente organismer

Grampositive aerobes:

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Gramnegative aerobes:

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobe

Clostridium difficile

Andre:

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

Ureaplasma urealyticum

£ Alle meticillinresistente stafylokokker er resistente overfor ceftriakson.

⁺ Resistensrate > 50 % i minst én region.

[%] ESBL-produserende stammer er alltid resistente.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Intravenøs administrasjon

Etter intravenøs bolusadministrasjon av ceftriakson 500 mg og 1 g er gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av ceftriakson henholdsvis ca. 120 og 200 mg/l. Etter intravenøs infusjon av ceftriakson 500 mg, 1 g og 2 g er plasmakonsentrasjonen av ceftriakson henholdsvis 80, 150 og 250 mg/l.

Intramuskulær administrasjon

Etter intramuskulær injeksjon er gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av ceftriakson omtrent halvparten av det som ses etter intravenøs administrasjon av en tilsvarende dose. Maksimal

plasmakonsentrasjon etter en enkelt intramuskulær dose på 1 g er omtrent 81 mg/l og nås i løpet av 2-3 timer etter administrasjon.

Arealet under plasmakonsentrasjonstidskurven (AUC) etter intramuskulær administrasjon tilsvarer det som ses etter intravenøs administrasjon av en tilsvarende dose.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet til ceftriakson er 7-12 l. Konsentrasjoner godt over minste hemmende konsentrasjoner (MIC) for de fleste relevante patogener er påviselig i vev, inkludert lunge, hjerte, galleveier/lever, tonsill, mellomøre og neseslimhinne, ben og i cerebrospinal-, pleural- prostata- og synovialvæske. En økning på 8-15 % i gjennomsnittlig maks plasmakonsentrasjon (C_{maks}) ses ved gjentatt administrasjon. Steady state oppnås i de fleste tilfeller innen 48-72 timer, avhengig av administrasjonsvei.

Penetrasjon til spesielt vev

Ceftriakson penetrerer meningene. Penetrasjonen er størst ved betente meninger. Det er rapportert at gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon av ceftriakson i cerebrospinalvæsken hos pasienter med bakteriell meningitt er opp til 25 % av plasmakonsentrasjonen, sammenlignet med 2 % av plasmakonsentrasjonen hos pasienter med ikke-betente meninger. Maksimal konsentrasjon av ceftriakson i cerebrospinalvæsken nås ca. 4-6 timer etter intravenøs injeksjon. Ceftriakson passerer placentabarrieren og skilles ut i lave konsentrasjoner i morsmelk (se pkt. 4.6).

Proteinbinding

Ceftriakson bindes reversibelt til albumin. Plasmaproteinbindingen er ca. 95 % ved plasmakonsentrasjoner under 100 mg/l. Bindingen kan mettes, og den bundne andelen avtar med stigende konsentrasjon (opptil 85 % ved en plasmakonsentrasjon på 300 mg/l).

Biotransformasjon

Ceftriakson metaboliseres ikke systemisk, men omdannes til inaktive metabolitter av tarmfloraen.

Eliminasjon

Plasmaclearance av total ceftriakson (bundet og ubundet) er 10-22 ml/min. Renalclearance er 5-12 ml/min. 50-60 % av ceftriakson skilles ut uendret i urin, primært ved glomerulær filtrasjon, mens 40-50 % skilles ut uendret i gallen. Eliminasjonshalveringstiden for total ceftriakson hos voksne er ca. 8 timer.

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er farmakokinetikken til ceftriakson bare minimalt endret, med noe økt halveringstid (mindre enn to ganger), selv hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Den relativt moderate økningen i halveringstiden ved nedsatt nyrefunksjon forklares med en kompensatorisk økning i ikke-renal clearance, et resultat av redusert proteinbinding og tilsvarende økning i ikke-renal clearance av totalceftriakson.

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er det ingen økning av eliminasjonshalveringstiden for ceftriakson på grunn av en kompensatorisk økning i renal clearance. Dette skyldes også en økning av fritt ceftriakson i plasma som bidrar til den observerte paradoksale økningen i total clearance av legemidlet med en parallell økning i distribusjonsvolumet.

Eldre

Hos eldre personer over 75 år er den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden vanligvis to til tre ganger lengre enn hos unge voksne.

Pediatrisk populasjon

Halveringstiden for ceftriakson er forlenget hos nyfødte. Fra fødselen til 14 dagers alder kan nivået av fritt ceftriakson øke ytterligere av faktorer som redusert glomerulær filtrasjon og endret proteinbinding. Hos barn er halveringstiden kortere enn hos nyfødte eller voksne.

Plasmaclearance og distribusjonsvolum av total ceftriakson er større hos nyfødte, spedbarn og barn enn hos voksne.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til ceftriakson er ikke-lineær, og alle grunnleggende farmakokinetiske parametere, bortsett fra halveringstid, er doseavhengige hvis de er basert på totale legemiddelkonsentrasjoner og øker mindre enn proporsjonalt med dosen. Ikke-linearitet skyldes metning av plasmaproteinbinding og observeres derfor for totalt ceftriakson i plasma, men ikke for fritt (ubundet) ceftriakson.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Som for andre betalaktamer viser den farmakokinetiske/farmakodynamiske indeksen at den beste korrelasjonen med *in vivo*-effekt er den prosentandelen av doseringsintervallet der den ubundne konsentrasjonen av ceftriakson forblir over minste hemmende konsentrasjon (MIC) for de individuelle måltartene (dvs. % T > MIC).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier viste at høye doser ceftriaksonkalsiumsalt medførte dannelse av konkrementer og utfelling i galleblæren hos hunder og aper, noe som viste seg å være reversibelt. Dyrestudier har ikke vist reproduksjonstoksisitet eller genotoksisitet. Det er ikke utført karsinogenisitetsstudier for ceftriakson.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Ingen

6.2 Uforlikeligheter

Ceftriakson er kjemisk uforlikelig med amsakrin, vankomycin, flukonazol, aminoglykosider.

Ceftriaksonholdige oppløsninger må ikke blandes med eller tilsettes andre stoffer enn de som er nevnt i pkt. 6.6. Spesielt kalsiumholdige fortynningsmidler (for eksempel Ringers oppløsning og Hartmanns oppløsning) skal ikke brukes til rekonstitusjon av ceftriakson hetteglass eller til videre fortynning av et rekonstituert ceftriakson til intravenøs administrasjon, da det kan dannes bunnfall. Ceftriakson og kalsiumholdige oppløsninger, inkludert total parenteral ernæring, må ikke blandes eller administreres samtidig (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.8).

Ved kombinasjonsbehandling av Ceftriaxon Navamedic og et annet antibakterielt legemiddel til intravenøs injeksjon skal de ikke administreres i samme sprøyte eller i samme infusjonsvæske.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Rekonstituert oppløsning: Kjemisk- og fysikalsk stabilitet er dokumentert for 6 timer ved 25 °C og 24 timer ved 2 – 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart. Hvis rekonstituert legemiddel ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar og bør normalt ikke overskride 6 timer ved 25 °C eller 24 timer ved 2 – 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning: Hetteglass; klart, type III glass, kapasitet 10 ml.

2 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning: Hetteglass; klart, type III glass, kapasitet 50 ml.

Pakningsstørrelse: 10 x 1 g
1, 5, 10 x 2 g

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ceftriaxon Navamedic 1 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Intravenøs injeksjon:

1 g ceftriakson løses helt i 10 ml vann til injeksjonsvæsker. Injeksjonen skal administreres over 5 minutter, direkte inn i venen eller via et slangesett for intravenøs infusjon.

Intravenøs infusjon:

1 g ceftriakson løses i 20 ml infusjonsløsning uten kalsium, f.eks. fysiologisk saltvann 9 mg/ml, glukose 50 mg/ml, glukose 120 mg/ml.

Intramuskulær injeksjon:

1 g ceftriakson løses i 3,5 ml 1% lidokain hydroklorid oppløsning. Oppløsningen skal administreres ved dyp intramuskulær injeksjon. Doser større enn 1 g bør deles og injiseres i mer enn et injeksjonssted.

Ceftriaxon Navamedic 2 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

Intravenøs infusjon:

2 g ceftriakson løses i 40 ml infusjonsløsning uten kalsium, f.eks. fysiologisk saltvann 9 mg/ml, glukose 50 mg/ml, glukose 120 mg/ml.

Injeksjons-/infusjonsvæske oppløsningen er fargeløs eller svakt gul på grunn av virkestoffet.

Ceftriakson og andre antibiotika bør gis hver for seg.

Injeksjons-/infusjonsvæske oppløsningen bør inspiseres før bruk.

Bare klar væske uten partikler skal brukes.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Navamedic ASA
Postboks 2044 Vika
0125 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

03-1845/03-1846

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19-12-2003

Dato for siste fornyelse: 19-12-2008

10. OPPDATERINGSDATO

02.05.2024