PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ceftriaxon Stragen 500 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Ceftriaxon Stragen 1 g pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Ceftriaxon Stragen 1 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Ceftriaxon Stragen 2 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ceftriaksonnatrium, tilsvarende ceftriakson 500 mg.
Ceftriaksonnatrium, tilsvarende ceftriakson 1 g.
Ceftriaksonnatrium, tilsvarende ceftriakson 1 g.
Ceftriaksonnatrium, tilsvarende ceftriakson 2 g.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.
Pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Hvitt til gulaktig pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Ceftriaxon Stragen er indisert til behandling av følgende infeksjoner hos voksne og barn, herunder spedbarn født til termin (fra fødselen):
- bakteriell meningitt
- ikke-nosokomiell pneumoni
- nosokomiell pneumoni
- akutt otitis media
- intraabdominal infeksjon
- komplisert urinveisinfeksjon (herunder pyelonefritt)
- infeksjon i bein og ledd
- komplisert hud- og bløtvevsinfeksjon
- gonoré
- syfilis
- bakteriell endokarditt

Ceftriaxon Stragen kan brukes til:
- behandling av akutt eksaserbasjon av kronisk obstruktiv lungesykdom hos voksne
- behandling av disseminert Lyme-borreliose (tidlig stadium (II) og sent stadium (III)) hos
- voksne og barn, herunder nyfødte fra 15 dager og eldre
- profylaktisk mot infeksjoner før kirurgiske inngrep
- neutropene pasienter med feber som antas å være forårsaket av en bakteriell infeksjon
- pasienter med bakteriemi som oppstår i forbindelse med, eller der det er mistanke om forbindelse med noen av ovenstående infeksjoner

Ceftriaxon Stragen skal administreres sammen med andre antibiotika dersom de formodede kausale bakterier ikke faller innenfor dets spektrum (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

Doseringsanbefalingene i tabellene nedenfor er de generelt anbefalte dosene for disse indikasjonene. I svært alvorlige tilfeller bør de anbefalte dosene i den høye enden av skalaen overveies.

Voksne og barn over 12 år (≥ 50 kg)

Ceftriaksondose*	**Behandlingshyppighet****	**Indikasjoner**
1–2 g	Én gang daglig	Ikke-nosokomiell pneumoni
		Akutt eksaserbasjon av KOLS
		Intraabdominal infeksjon
		Komplisert urinveisinfeksjon (herunder pyelonefritt)
2 g	Én gang daglig	Nosokomiell pneumoni
		Komplisert hud- og bløtvevsinfeksjon
		Infeksjon i bein og ledd
2–4 g	Én gang daglig	Neutropene pasienter med feber som antas å være forårsaket av bakteriell infeksjon
		Bakteriell endokarditt
		Bakteriell meningitt

* Ved dokumentert bakteriemi skal de anbefalte dosene i den høye enden av skalaen overveies

** Administrasjon to ganger daglig (hver 12. time) kan overveies når det administreres doser over 2 g daglig

Indikasjoner der særlige doseringsskjemaer for voksne og barn over 12 år (≥ 50 kg) er påkrevd:

- Akutt otitis media

En intramuskulær enkeltdose av Ceftriaxon Stragen på 1–2 g. Begrensede data tyder på at dersom pasienten er svært syk, eller tidligere behandling har sviktet, kan Ceftriaxon Stragen være effektivt dersom det gis intramuskulært i doser på 1–2 g daglig i 3 dager.

- Profylaktisk før operasjon mot infeksjoner på operasjonsstedet

Enkeltdose på 2 g preoperativt.

- Gonoré

500 mg som intramuskulær enkeltdose.

- Syfilis

Den generelt anbefalte dosen er 500 mg – 1 g én gang daglig, ved nevrosyfilis økt til 2 g én gang daglig, i 10–14 dager. Doseringsanbefalingene ved syfilis og nevrosyfilis er basert på begrensede data. Nasjonale eller lokale retningslinjer bør tas i betraktning.

- Disseminert Lyme-borreliose (tidlig stadie (II) og sent stadie (III))

2 g én gang daglig i 14–21 dager. Den anbefalte behandlingsvarigheten varierer, og nasjonale eller lokale retningslinjer bør tas i betraktning.

Pediatrisk populasjon

Nyfødte, spedbarn og barn i aldersgruppen 15 dager til 12 år (< 50 kg)
Det brukes voksendosering til barn med en kroppsvekt på 50 kg og oppover.

Ceftriaksondose *	**Behandlingshyppighet**	**Indikasjoner**
50–80 mg/kg	Én gang daglig	Intraabdominal infeksjon
		Komplisert urinveisinfeksjon (herunder pyelonefritt)
		Ikke-nosokomiell pneumoni
		Nosokomiell pneumoni
50–100 mg/kg (maks. 4 g)	Én gang daglig	Komplisert hud- og bløtvevsinfeksjon
		Infeksjon i bein og ledd
		Neutropene pasienter med feber som antas å være forårsaket av bakteriell infeksjon
80–100 mg/kg (maks. 4 g)	Én gang daglig	Bakteriell meningitt
100 mg/kg (maks 4 g)	Én gang daglig	Bakteriell endokarditt

* Ved dokumentert bakteriemi bør de anbefalte dosene i den høye enden av skalaen overveies
** Administrasjon to ganger daglig (hver 12. time) kan overveies når det administreres doser over 2 g daglig.

Indikasjoner der særlige doseringsskjemaer for nyfødte, spedbarn og barn i aldersgruppen 15 dager til 12
år (< 50 kg) er påkrevd:

- Akutt otitis media

Til initiell behandling av akutt otitis media kan det gis en intramuskulær enkeltdose av Ceftriaxon Stragen på 50 mg/kg. Begrensede data tyder på at dersom barnet er svært sykt eller initiell behandling har sviktet, kan Ceftriaxon Stragen være effektivt dersom det gis intramuskulært i doser på 50 mg/kg daglig i 3 dager.

- Profylaktisk før operasjon mot infeksjoner på operasjonsstedet

Enkeltdose på 50–80 mg/kg preoperativt.

- Syfilis

Den generelt anbefalte dosen er 75–100 mg/kg (maks. 4 g) én gang daglig i 10–14 dager. Doseringsanbefalingene for syfilis og nevrosyfilis er basert på svært begrensede data. Nasjonale eller lokale retningslinjer bør tas i betraktning.

- Disseminert Lyme-borreliose (tidlig stadium (II) og sent stadium (III))

50–80 mg/kg én gang daglig i 14–21 dager. Den anbefalte behandlingsvarigheten varierer, og nasjonale eller lokale retningslinjer bør tas i betraktning.

Nyfødte 0–14 dager
Ceftriaxon Stragen er kontraindisert til premature nyfødte opp til en postmenstruell alder på 41 uker (gestasjonsalder + postnatalalder)

Ceftriaksondose *	**Behandling**	**Indikasjoner**
20–50 mg/kg	Én gang daglig	Intraabdominal infeksjon
		Komplisert hud- og bløtvevsinfeksjon
		Komplisert urinveisinfeksjon (herunder pyelonefritt)

		Ikke-nosokomiell pneumoni
		Nosokomiell pneumoni
		Infeksjon i bein og ledd
		Neutropene pasienter med feber som antas å være forårsaket av bakteriell infeksjon
50 mg/kg	Én gang dagilg	Bakteriell meningitt
		Bakteriell endokarditt

* Ved dokumentert bakteriemi skal de anbefalte dosene i den høye enden af skalaen overveies Den maksimale daglige dosen på 50 mg/kg må ikke overskrides.

Indikasjoner der særlige doseringsskjemaer for nyfødte (0–14 dage) er påkrevd:

- Akutt otitis media

Til initiell behandling av akutt otitis media gis en intramuskulær enkeltdose av ceftriakson på 50 mg/kg.

- Profylaktisk før operasjon mot infeksjoner på operasjonsstedet

Enkeltdose på 20–50 mg/kg preoperativt.

- Syfilis

Den generelt anbefalte dosen er 50 mg/kg én gang daglig i 10–14 dager. Doseanbefalingene for syfilis og nevrosyfilis er basert på svært begrensede data. Nasjonale eller lokale retningslinjer bør tas i betraktning.

Behandlingsvarighet

Behandlingsvarigheten varierer avhengig av sykdomsforløpet. Som for antibiotikabehandling generelt, bør administrasjon av ceftriakson fortsette 48–72 timer etter at pasienten er blitt afebril, eller det er tegn på at bakteriell eradikasjon er oppnådd.

Eldre pasienter

Doseringsanbefalinger til voksne gjelder også for eldre pasienter, forutsatt at nyre- og leverfunksjonen er
tilfredsstillende.

Nedsatt leverfunksjon

Foreliggende data indikerer ikke at dosejustering er nødvendig ved mild til moderat nedsatt leverfunksjon, forutsatt at nyrefunksjonen er normal.

Det er ingen data fra studier med pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å redusere dosen av ceftriakson til pasienter med nedsatt nyrefunksjon, forutsatt at leverfunksjonen er normal. Kun i tilfeller av preterminal nyresvikt (kreatininclearance < 10 ml/min) bør ceftriaksondosen ikke overstige 2 g daglig.
Det er ikke nødvendig å gi en supplerende dose til dialysepasienter etter dialyse. Ceftriakson fjernes ikke ved peritoneal- eller hemodialyse. Nøye klinisk monitorering for sikkerhet og effekt anbefales.

Alvorlig nedsatt lever- og nyrefunksjon

Nøye klinisk monitorering for sikkerhet og effekt tilrådes hos pasienter med samtidig alvorlig nedsatt lever- og nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte
Intramuskulær administrasjon
Ceftriaxon Stragen kan gis som dyp intramuskulær injeksjon.
Intramuskulære injeksjoner skal gis i en forholdsvis stor muskel, og det må ikke gis mer enn 1 g per injeksjonssted.
Siden lidokain brukes som oppløsningsmiddel, må den ferdige oppløsningen aldri administreres intravenøst (se pkt. 4.3). Preparatomtalen for lidokain bør følges.

Intravenøs administrasjon
Ceftriaxon Stragen kan administreres som intravenøs infusjon over minst 30 minutter (den foretrukne administrasjonsveien) eller som langsom intravenøs injeksjon over 5 minutter.

Intravenøs intermitterende injeksjon skal gis over 5 minutter fortrinnsvis i større vener. Til spedbarn og barn opp til 12 år skal intravenøse doser på 50 mg/kg og oppover gis som infusjon. Til nyfødte skal intravenøse doser gis over 60 minutter for å forminske en mulig risiko for bilirubinencefalopati (se pkt. 4.3 og 4.4).

Intramuskulær administrasjon bør overveies dersom den intravenøse administrasjonsveien ikke er mulig, eller den er mindre hensiktsmessig for pasienten. Intravenøs administrasjon bør anvendes ved doser over 2 g.

Ceftriakson er kontraindisert til nyfødte (≤ 28 dager) med behov for (eller forventet behov for) behandling med kalsiumholdige intravenøse infusjonsvæsker, herunder vedvarende kalsiumholdige infusjonsvæsker slik som parenteral ernæring, på grunn av risiko for utfelling av ceftriaksonkalsium (se pkt. 4.3).

Kalsiumholdige oppløsningsmidler (f.eks. Ringers oppløsning og Hartmanns oppløsning) må ikke brukes til å rekonstituere ceftriakson i hetteglass eller til ytterligere fortynning av rekonstituert ceftriakson til intravenøs administrasjon, siden det kan dannes et bunnfall. Utfelling av ceftriaksonkalsium kan også skje når ceftriakson blandes med kalsiumholdige infusjonsvæsker i samme infusjonsslange. Ceftriakson og kalsiumholdige infusjonsvæsker må derfor ikke blandes eller administreres samtidig (se pkt. 4.3, 4.4 og 6.2).
Ved preoperativ profylakse mot infeksjoner på operasjonsstedet bør ceftriakson gis 30–90 minutter før operasjon.

Veiledning om rekonstitusjon av legemidlet før administrasjon finnes i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor ceftriakson eller andre cefalosporiner.

Alvorlig overfølsomhet (f.eks. anafylaktisk reaksjon) overfor ethvert annet beta-laktam-antibiotikum (penicillin, monobaktam eller karbapenem) i anamnesen.

Ceftriakson er kontraindisert til:
Premature nyfødte opp til en postmenstruell alder på 41 uker (gestasjonsalder + postnatalalder)*
Fullbårne nyfødte (opp til en alder på 28 dager):

- med hyperbilirubinemi, gulsott, hypoalbuminemi eller acidose, fordi dette er tilstander der bilirubinbindingen sannsynligvis er redusert*
- med behov for (eller forventet behov for) intraventøs kalsiumbehandling eller kalsiumholdige infusjonsvæsker, fordi det er risiko for utfelling av ceftriaksonkalsium (se pkt. 4.4, 4.8 og 6.2)

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

Dersom det brukes lidokain i oppløsningsmidlet, skal kontraindikasjoner for lidokain utelukkes før intramuskulær injeksjon av ceftriakson (se pkt. 4.4). Se preparatomtale for lidokain, særlig under kontraindikasjoner.
Ceftriaksonoppløsninger inneholdende lidokain må aldri administreres intravenøst.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Som med alle betalaktam-antibiotika har det vært tilfeller av alvorlige og av og til dødelige overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.8). Ved alvorlige overfølsomhetsreaksjoner skal ceftriakson straks seponeres og relevant akuttberedskap igangsettes. Før behandling påbegynnes, bør det fastslås om pasienten tidligere har opplevd alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor ceftriakson, andre cefalosporiner eller andre betalaktam-antibiotika. Det skal utvises forsiktighet dersom ceftriakson administreres til pasienter som tidligere har hatt ikke-alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor andre betalaktam-antibiotika.

Alvorlige kutane bivirkninger (Stevens-Johnsons syndrom og 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 hyppigheten av disse bivirkningene er imidlertid ukjent (se pkt. 4.8).

Interaksjon med kalsiumholdige preparater

Det er beskrevet tilfeller av dødelige reaksjoner med utfelling av ceftriaksonkalsium i lunger og nyrer hos premature og fullbårne nyfødte under 1 måned. Minst ett av barna hadde fått ceftriakson og kalsium på forskjellige tidspunkter og gjennom forskjellige intravenøse slanger. Det er i foreliggende vitenskapelige data ingen rapporter om bekreftede intravaskulære utfellinger hos pasienter, bortsett fra nyfødte, behandlet med ceftriakson og kalsiumholdige infusjonsvæsker eller andre kalsiumholdige preparater. *In vitro*-studier har vist at nyfødte har en økt risiko for utfelling av ceftriaksonkalsium sammenlignet med andre aldersgrupper.
Ceftriakson må ikke til noen aldersgrupper blandes eller administreres samtidig med noen former for kalsiumholdige infusjonsvæsker, heller ikke selv om det gis i forskjellige infusjonsslanger eller på forskjellige infusjonssteder. Til pasienter som er mer enn 28 dager gamle, kan ceftriakson og kalsiumholdige infusjonsvæsker imidlertid gis etter hverandre dersom det brukes forskjellige infusjonsslanger og forskjellige infusjonssteder, eller dersom infusjonsslangen skiftes ut eller skylles svært grundig med fysiologisk natriumkloridinfusjonsvæske mellom infusjonene for å unngå utfelling. Hos pasienter med behov for kontinuerlig infusjon av kalsiumholdig, total parenteral ernæring (TPN) kan helsepersonalet overveie å bruke annen antibiotisk behandling, der det ikke er tilsvarende risiko for utfelling. Dersom bruk av ceftriakson vurderes å være nødvendig for pasienter med vedvarende behov for TPN, kan disse og ceftriakson administreres samtidig, men via forskjellige infusjonslanger og -steder. Alternativt kan infusjon av TPN stoppes mens det gis ceftriakson, og infusjonsslangen skylles mellom de to infusjoner (se pkt. 4.3, 4.8, 5.2 og 6.2).

Pediatrisk populasjon

Ceftriaxon Stragens sikkerhet og effekt hos nyfødte, spedbarn og barn er fastlagt ved de doser som omtales under pkt. 4.2. Studier har vist at ceftriakson, i likhet med andre cefalosporiner, kan fortrenge bilirubin fra serum-albumin.
Ceftriaxon Stragen er kontraindisert til premature barn og fullbårne nyfødte som har risiko for å utvikle bilirubin-encefalopati (se pkt. 4.3).

Immunmediert hemolytisk anemi

Det er observert immunmediert hemolytisk anemi hos pasienter behandlet med cefalosporiner, herunder Ceftriaxon Stragen (se pkt. 4.8). Det er rapportert alvorlige tilfeller av hemolytisk anemi, herunder dødelige tilfeller, under Ceftriaxon Stragen-behandling hos så vel voksne som barn.

Dersom en pasient utvikler anemi under behandling med ceftriakson, bør diagnosen cefalosporinassosiert anemi overveies og ceftriakson seponeres inntil etiologien er bestemt.

Langtidsbehandling

Ved langtidsbehandling bør komplett blodtelling utføres med regelmessige mellomrom.

Kolitt/overvekst av ikke-følsomme mikroorganismer

Det er rapportert antibiotika-assosiert kolitt og pseudomembranøs kolitt som kan variere i alvorlighetsgrad fra mild til livstruende, med nesten alle antibiotika, også ceftriakson. Det er derfor viktig å overveie denne diagnosen hos pasienter med diaré under eller umiddelbart etter administrasjon av ceftriakson (se pkt. 4.8). Det bør overveies å seponere ceftriakson og initiere spesifikk behandling mot *Clostridium difficile*. Det bør ikke gis legemidler som hemmer peristaltikken.
Som med andre antibiotika kan det forekomme superinfeksjoner med ikke-følsomme mikroorganismer.

Alvorlig nedsatt nyre- og leverfunksjon

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

Interferens med serologiske tester

Det kan forekomme interferens med Coombs' test, siden Ceftriaxon Stragen kan gi falskt positive resultater. Ceftriaxon Stragen kan også gi falskt positive resultater ved test for galaktosemi (se pkt. 4.8).
Ikke-enzymatiske metoder til bestemmelse av glukose i urinen kan gi falskt positive resultater. Under behandling med Ceftriaxon Stragen bør urin-glukose bestemmes enzymatisk (se pkt. 4.8).

Natrium

Dette legemidlet inneholder 82,8 milligram natrium per gram. Dette tilsvarer 4,14 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Antibakterielt spektrum

Ceftriakson har et begrenset antibakterielt spektrum og vil ofte ikke være velegnet som eneste behandling av visse typer infeksjoner, 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 ytterligere et antibiotikum overveies.

Bruk av lidokain

Hvis det brukes lidokain i oppløsningsmidlet, må ceftriaksonoppløsningen kun administreres som intramuskulær injeksjon. Kontraindikasjoner for lidokain, advarsler og annen relevant informasjon finnes i preparatomtalen for lidokain, som må leses før bruk (se pkt. 4.3). Lidokain pluss ceftriakson må aldri administreres intravenøst.

Gallestein

Hvis det ses skygger ved ultralydskanning, bør utfelling av ceftriaksonkalsium vurderes. Skygger som feilaktig er vurdert å være gallestein, har vært påvist ved skanning av galleblæren og har vært sett hyppigere ved ceftriaksondoser på 1 g daglig og oppover. Det bør utvises forsiktighet, særlig hos barn. Slik utfelling forsvinner etter opphør av ceftriaksonbehandling. Utfelling av ceftriaksonkalsium har i sjeldne tilfeller vært forbundet med symptomer. Konservativ, ikke-kirurgisk behandling

anbefales i symptomatiske tilfeller, og legen skal ut fra en spesifikk vurdering av forholdet mellom nytte og risiko overveie om ceftriakson bør seponeres (se pkt. 4.8).

Gallestase

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

Nyrestein

Det er rapportert tilfeller av nyrestein, som er reversibel ved opphør med ceftriakson (se pkt. 4.8). I symptomatiske tilfeller bør det utføres skanning. Legen skal overveie bruk til pasienter med nyrestein eller hyperkalsiuri i anamnesen ut fra en spesifikk vurdering av forholdet mellom nytte og risiko.

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.

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

Kalsiumholdige oppløsningsmidler som Ringers oppløsning og Hartmanns oppløsning må ikke brukes til å rekonstituere Ceftriaxon Stragen i hetteglass eller til ytterligere fortynning av rekonstituert hetteglass til intravenøs administrasjon, siden det kan dannes et bunnfall. Utfelling av ceftriaksonkalsium kan også skje når ceftriakson blandes med kalsiumholdige infusjonsvæsker i samme infusjonsslange. Ceftriakson må ikke administreres samtidig med kalsiumholdige infusjonsvæsker, herunder kontinuerlige kalsiumholdige infusjonsvæsker som parenteral ernæring via Y-stykke. Hos pasienter med unntak av nyfødte kan ceftriakson og kalsiumholdige infusjonsvæsker imidlertid administreres etter hverandre, så fremt infusjonsslangene skylles grundig med kompatibel infusjonsvæske mellom infusjonene. I *in vitro*-studier der det er brukt adult og neonatalt plasma fra navlestrengsblod, er det vist at nyfødte har en økt risiko for utfelling av ceftriaksonkalsium (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 og 6.2).

Bruk sammen med orale antikoagulantia kan potensere hemmingen av vitamin K og øke risikoen for blødning. Det anbefales at INR (*International Normalised Ratio*) måles ofte og doseringen av vitamin K-antagonisten justeres under og etter behandling med ceftriakson (se pkt. 4.8).

Det er motstridende dokumentasjon vedrørende potensielt økt nefrotoksisk effekt av aminoglykosider, dersom de brukes sammen med cefalosporiner. Den anbefalte monitorering av aminoglykosidnivå (og nyrefunksjon) i henhold til klinisk praksis bør nøye overholdes i slike tilfeller.

Det er i en *in vitro*-studie observert antagonistisk effekt ved kombinasjonen kloramfenikol og ceftriakson. Den kliniske relevans av dette funnet er ukjent.

Det er ingen rapporter vedrørende interaksjon mellom ceftriakson og orale preparater som inneholder kalsium, eller mellom ceftriakson som er gitt intramuskulært, og andre preparater (intravenøse eller orale) som inneholder kalsium.

Behandling med ceftriakson kan medføre falskt positivt resultat for Coombs' test.
Ceftriakson kan, i likhet med andre antibiotika, forårsake falskt positiv test for galaktosemi.

Tilsvarende kan ikke-enzymatiske metoder til glukosebestemmelse i urin gi falskt positive resultater. Urin-glukose bør derfor bestemmes enzymatisk under behandling med ceftriakson.

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

Samtidig administrasjon av probenecid reduserer ikke eliminasjonen av ceftriakson.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ceftriakson passerer placentabarrieren. Det er begrensede data fra bruk av ceftriakson hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer verken direkte eller indirekte skadelige virkninger hva angår embryo/føtal, perinatal eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Ceftriakson bør kun brukes under graviditet, og spesielt i første trimester hvis fordelene oppveier risikoene.

Amming

Ceftriakson utskilles i morsmelk i lave konsentrasjoner, men ved terapeutiske doser forventes ingen påvirkning av det diende barnet. Risiko for diaré og soppinfeksjon i slimhinnene kan imidlertid ikke utelukkes. Muligheten for sensibilisering skal tas i betraktning. Det bør besluttes om amming skal opphøre, eller om behandling med ceftriakson skal seponeres/unnlates, idet fordelene ved amming for barnet og morens nytte av behandlingen vurderes.

Fertilitet

Reproduksjonsstudier har ikke vist tegn på negativ påvirkning av fertiliteten hos kvinner og menn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det kan under behandling med ceftriakson forekomme bivirkninger (f.eks. svimmelhet), som kan påvirke evnen til at kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8). Pasienter bør utvise forsiktighet når de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst innberettede bivirkningene for ceftriakson er eosinofili, leukopeni, trombocytopeni, diaré, utslett og forhøyede leverenzymer.

Data for bestemmelse av hyppigheten av bivirkninger ved ceftriakson stammer fra kliniske forsøk.

Følgende konvensjon er anvendt til klassifisering av hyppighet:
Svært vanlige (≥ 1/10)
Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)
Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)
Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Organklassessystem	**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 Overfølsomhet[b] Jarisch-Herxheimer-reaksjon (se pkt. 4.4).
Nevrologiske sykdommer		Hodepine Svimmelhet	Encefalopati	Konvulsjon
Sykdommer i øre og labyrint				Vertigo
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Bronkospasme	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré[b] Løs avføring	Kvalme Oppkast		Pankreatitt[b] Stomatitt Glossitt
Sykdommer i lever og galleveier	Økning i leverenzymer			Utfelling i gallen[b] Kernikterus Hepatitt[c] Kolestatisk hepatitt[b,c]

Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Pruritt	Urticaria	Stevens-Johnson-syndrom[b] Toksisk epidermal nekrolyse[b] Erythema multiforme Akutt generalisert eksantematøs pustulose legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt. 4.4)
Sykdommer i nyre og urinveier			Hematuri Glykosuri	Oliguri Utfelling i nyrene (reversibel)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsst		Flebitt Smerte på injeksjonsstedet Pyreksi	Ødem Kuldegysninger	

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent[a]
Undersøkelser		Forhøyet blodkreatinin		Falsk positiv Coombs' test[b] Falsk positiv galaktosemitest b Falsk positive resultater ved ikke-enzymatiske metoder til glukosebestem

a Basert på rapporter etter markedsføring. Siden disse er innberettet frivilling fra en populasjon av ukjent størrelse, er det ikke mulig å foreta et pålitelig estimat av hyppigheten; hyppigheten er derfor kategorisert som ikke kjent.

b Se pkt. 4.4

c Vanligvis reversibel ved seponering av ceftriakson

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner og parasittære sykdommer
Meldinger om diaré etter bruk av ceftriakson kan være forbundet med *Clostridium difficile*. Relevant væske- og elektrolyttbehandling bør institueres (se pkt. 4.4).

Utfelling av ceftriaksonkalsium
Sjeldne, alvorlige og i noen tilfeller dødelige bivirkninger er rapportert blant premature og fullbårne nyfødte (alder < 28 dager) behandlet intravenøst med ceftriakson og kalsium. Det er ved obduksjon konstatert utfelling av ceftriaksonkalsium i lunger og nyrer. Den høye risikoen for utfelling hos nyfødte skyldes det lille blodvolumet og den lengre halveringstiden for ceftriakson sammenlignet med voksne (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Tilfeller av utfelling i nyrene er rapportert, primært hos barn over 3 år, som enten er behandlet med høye, daglige doser (f.eks. ≥ 80 mg/kg/dag) eller totaldoser på mer enn 10 gram, og som hadde andre risikofaktorer (f.eks. væskerestriksjon eller var sengeliggende). Risiko for utfelling økes hos immobile og dehydrerte pasienter. Denne bivirkningen kan være symptomatisk eller asymptomatisk og kan medføre nedsatt nyrefunksjon og anuri, men er reversibel ved seponering av ceftriakson (se pkt. 4.4).

Det er observert utfelling av ceftriaksonkalsium i galleblæren, primært hos pasienter behandlet med doser over den anbefalte standarddosen. Prospektive studier med barn har vist en variabel insidens av utfelling ved intravenøs bruk – over 30 % i noen studier. Insidensen synes å være lavere ved langsom infusjon (20–30 minutter). Denne bivirkningen er som regel asymptomatisk, men utfelling har i sjeldne tilfeller vært ledsaget av kliniske symptomer som smerter, kvalme og oppkast. I slike tilfeller anbefales symptomatisk behandling. 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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved overdosering kan symptomer som kvalme, oppkast og diaré forekomme.
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. Tredjegenerasjons cefalosporiner. ATC-kode: J01DD04.

Virkningsmekanisme

Ceftriakson hemmer bakteriens celleveggsyntese etter binding til penicillinbindende proteiner (PBP). Dette medfører at celleveggens (peptidoglycan) biosyntese avbrytes, noe som igjen medfører bakteriecellelyse og -død.

Resistens

Bakteriell resistens overfor ceftriakson kan skyldes en eller flere av følgende mekanismer:
- hydrolyse forårsaket av beta-laktamaser, herunder beta-laktamaser med utvidet spektrum (ESBL), kabapenemaser og Amp C-enzymer, som kan induseres eller stabiliseres i visse aerobe gramnegative bakteriestammer
- penicillinbindende proteiner med redusert affinitet for ceftriakson
- manglende permeabilitet av den ytre membranen i gramnegative organismer
- bakterielle efflukspumper

Grenseverdier ved følsomhetsbestemmelse
Grenseverdiene for minste hemmende konsentrasjon (MIC) fastsatt av EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) er følgende:

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

a. Følsomhet utledet av cefoksitinfølsomhet.
b. Følsomhet utledet av penicillinfølsomhet.
c. Isolater med ceftriakson-MIC over grenseverdiene for følsomheten er sjeldne og bør, dersom de er identifisert, testes igjen og, hvis de er bekreftet, sendes til et referanselaboratorium.

d. Grenseverdiene gjelder for daglige intravenøse doser på 1 g x 1 og høye doser på minst 2 g x 1.

Klinisk effekt mot spesifikke patogener

Prevalensen av ervervet resistens kan variere geografisk og med tid for utvalgte arter, og lokal informasjon vedrørende resistens er ønskelig, særlig ved behandling av alvorlige infeksjoner. Ekspertråd skal søkes i det omfang det er nødvendig dersom den lokale prevalensen av resistens gjør at bruk av ceftriakson ved i hvert fall noen former for infeksjoner er problematisk.

Vanligvis følsomme arter
Grampositive aerober
Staphylococcus aureus (meticillinfølsom)[£] Staphylococci koagulasenegativ (meticillinfølsom)[£] *Streptococcus pyogenes* (gruppe A) *Streptococcus agalactiae* (gruppe B) *Streptococcus pneumoniae* Viridans-gruppe *Streptococci* Gramnegative aerober *Borrelia burgdorferi* *Haemophilus influenzae* *Haemophilus parainfluenzae* *Moraxella catarrhalis* *Neisseria gonorrhoea* *Neisseria meningitidis* *Proteus mirabilis* *Providencia* spp *Treponema pallidum*
Arter der ervervet resistens kan være et problem

Grampositive aerober

Staphylococcus epidermidis[+]
Staphylococcus haemolyticus[+]
Staphylococcus hominis[+]

Gramnegative aerober

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

Anaerober

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Clostridium perfringens

Generelt resistente organismer

Grampositive aerober

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Gramnegative aerober
Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerober

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

Intramuskulær administrasjon

Etter intramuskulær injeksjon er det gjennomsnittlige peak-plasmanivået av ceftriakson ca. det halve av det som ses etter intravenøs administrasjon av en ekvivalent dose. Den maksimale plasmakonsentrasjonen etter en enkelt intramuskulær dose på 1 g er ca. 81 mg/l og nås 2–3 timer etter administrasjon.

Arealet under plasmakonsentrasjonstidskurven etter intramuskulær administrasjon tilsvarer det som ses etter intravenøs administrasjon av en ekvivalent dose.

Intravenøs administrasjon

Etter intravenøs bolus av ceftriakson 500 mg og 1 g er ceftriaksons gjennomsnittlige peak-plasmanivå henholdsvis ca. 120 og 200 mg/l. Etter intravenøs infusjon av ceftriakson 500 mg, 1 g og 2 g er plasmanivået av ceftriakson henholdsvis ca. 80, 150 og 250 mg/l.

Distribusjon

Ceftriaxons distribusjonsvolum er 7–12 l. Konsentrasjoner et godt stykke over MIC for de mest relevante patogener kan påvises i vev, herunder lunger, hjerte, galleveier/lever, tonsiller, mellomøre og neseslimhinne, bein samt i cerebrospinal-, pleura-, prostata- og synovialvæske. Det ses en 8–15 % økning i gjennomsnittlig peak-plasmakonsentrasjon (Cmax) ved gjentatt administrasjon; steadystate nås i de fleste tilfeller innen 48–72 timer avhengig av administrasjonsveien.

Penetrasjon til særlige vev

Ceftriakson penetrerer meninges. Penetrasjonen er størst ved inflammert meninges. Gjennomsnittlig peak-konsentrasjon av ceftriakson i cerebrospinalvæsken er rapportert å være opp til 25 % av plasmanivået hos pasienter med bakteriell meningitt sammenlignet med 2 % av plasmanivået hos pasienter der meninges ikke er inflammert. Peak-konsentrasjon av ceftriakson i cerebrospinalvæsken nås ca. 4–6 timer etter intravenøs injeksjon. Ceftriakson passerer placentabarrieren og utskilles i morsmelk i lave konsentrasjoner (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 fraksjonen faller ved stigende konsentrasjoner (opp til 85 % ved en plasmakonsentrasjon på 300 mg/l).

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Plasma-clearance av totalceftriakson (bundet og ubundet) er 10–22 ml/min. Den renale clearance er 5 – 12 ml/min. 50–60 % av ceftriakson utskilles uomdannet i urinen, primært ved glomerulær

filtrasjon, mens 40–50 % utskilles uomdannet via gallen. Halveringstiden for totalceftriakson er ca. 8 timer hos voksne.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Ceftriaksons farmakokinetikk endres kun minimalt hos patienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, idet halveringstiden kun økes litt (mindre enn 2-fold), selv hos patienter med svært nedsatt nyrefunksjon.

Den relativt beskjedne stigning i halveringstiden ved nedsatt nyrefunksjon forklares ved en kompensatorisk stigning i den ikke-renale clearance av totalceftriakson pga. et fall i proteinbindingen.

På grunn av den kompensatoriske stigningen i renal clearance økes ikke eliminasjonshalveringstiden for ceftriakson hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Dette skyldes også den økte frie fraksjonen av eftriakson i plasma som bidrar til den observerte paradoksale stigningen i clearance av totallegemiddel med en parallell stigning i distribusjonsvolum.

Eldre

Hos eldre pasienter over 75 år er den gjennomsnittlige halveringstiden vanligvis 2–3 ganger høyere enn hos unge voksne.

Pediatrisk populasjon

Ceftriaksons halveringstid er forlenget hos nyfødte. Fra fødselen og inntil barna er 14 dager gamle, kan nivået av fritt ceftriakson ytterligere økes av faktorer som nedsatt glomerulær filtrasjon og endret proteinbinding. Hos barn er halveringstiden lavere enn hos nyfødte og voksne.
Plasma-clearance og distribusjonsvolum av totalceftriakson er større hos nyfødte, spedbarn og barn enn hos voksne.

Linearitet/ikke-linearitet

Ceftriaksons farmakokinetikk er ikke-lineær, og alle grunnleggende farmakokinetiske parametere, bortsett fra halveringstid, er doseavhengige dersom de er basert på totallegemiddelkonsentrasjonen, som økes mindre enn proporsjonalt med dose. Ikke-lineariteten skyldes metning av plasma-proteinbindingen og ses derfor for total-plasmaceftriakson, men ikke for fritt (ubundet) ceftriakson.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Som med andre beta-laktam-antibiotika er den prosentandelen av doseringsintervallet der den ubundne konsentrasjonen forblir over MIC for individuelle mål-stammer (dvs. %T >MIC), den farmakokinetiske/farmakodynamiske indeks som best viser korrelasjonen med in vivo-effekten av ceftriakson.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier har vist at høye doser ceftriaksonkalsium medfører dannelse av konkrementer og utfelling i galleblæren hos hunder og aper som er vist å være reversibel. Dyrestudier har ikke kunnet påvise reproduksjonstoksisitet eller genotoksisitet. Der er ikke utført karsinogenisitetsstudier med ceftriakson.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Legemidlet inneholder ingen hjelpestoffer.

6.2 Uforlikeligheter

I henhold til litteraturen er ceftriakson ikke blandbar med amsakrin, vancomycin, flukonazol og aminoglykosider.

Ceftriaksonholdige oppløsninger skal ikke blandes med eller tilsettes til andre stoffer enn de som er angitt i pkt. 6.6. Spesielt kalsiumholdige fortynningmidler (f.eks. Ringers oppløsning, Hartmanns oppløsning) bør ikke brukes til å rekonstituere ceftriakson i hetteglass eller til ytterligere fortynning av et rekonstituert oppløsning til i.v. administrasjon, fordi det kan dannes et bunnfall. Ceftriakson og kalsiumholdige oppløsninger, herunder pareneteral ernæring, må ikke blandes eller administreres samtidig (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4 og 4.8).

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Etter oppløsning og fortynning av legemidlet skal det brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 x 500 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
10 x 1 g pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Et fargeløst (type II (15 ml) Ph.Eur.) hetteglass med en butylgummikork, aluminiumdeksel med en avrivningsdel av plast (PP).

10 x 1 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Et fargeløst (type II (50 ml) Ph.Eur.) hetteglass med en butylgummikork, aluminiumdeksel med en avrivningsdel av plast (PP).

10 x 2 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning
Et fargeløst (type II (20 ml) Ph.Eur.) hetteglass med en butylgummikork, aluminiumdeksel med en avrivningsdel av plast (PP).
eller
Et fargeløst (type II (50 ml) Ph.Eur.) hetteglass med en butylgummikork, aluminiumdeksel med en avrivningsdel av plast (PP).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering.

Tilbereding av oppløsninger til injeksjons- og infusjonsvæske.
Ceftriaxon Stragen må løses opp umiddelbart før administrasjon.
Den rekonstituerte oppløsningen bør inspiseres visuelt med hensyn til partikler og misfarging før administrasjon.
Den rekonstituerte oppløsningen er klar og fargeløs.
Kun til engangsbruk.

Oppbevaringsbetingelser for det rekonstituerte legemidlet finnes i pkt. 6.3.

Intravenøs infusjon:
For i.v.-infusjon løses 1-2 g ceftriakson opp i 20 ml (20 ml hetteglass) eller 20-40 ml (50 ml hetteglass) av en av følgende kalsiumfrie oppløsninger til infusjonsvæske:

- natriumklorid 9 mg/ml
- natriumklorid 4,5 mg/ml + glukose 2,5 %
- glukose 5 %
- glukose 10 %
- vann til injeksjonsvæske

Konsentrasjoner for intravenøs infusjon: 50 mg/ml

Infusjonen skal gis over minst 30 minutter. Se også informasjon i pkt. 6.2.
Hos nyfødte skal intravenøse doser gis over 60 minutter for å redusere den potensielle risikoen for bilirubin-encefalopati.

Intravenøs injeksjon:
For i.v.-injeksjon løses 500 mg Ceftriaxon Stragen opp i 5 ml vann til injeksjonsvæske, eller 1 g Ceftriaxon Stragen løses opp i 10 ml vann til injeksjonsvæske. Injeksjonen skal gis over 5 minutter, direkte i blodåren eller via slangen med en intravenøs infusjon. Se også informasjon i pkt. 6.2.

Konsentrasjoner for intravenøs injeksjon: 100 mg/ml

Intramuskulær injeksjon:
For i.m.-injeksjon løses 500 mg Ceftriaxon Stragen opp i 2 ml 1 % lidokanhydrokloridoppløsning, eller 1 g Ceftriaxon Stragen løses opp i 3,5 ml 1 % lidokainhydrokloridoppløsning. Oppløsningen skal gis som dyp intramuskulær injeksjon. Større doser enn 1 g må deles opp og gis på mer enn ett injeksjonssted.

Når Ceftriaxon Stragen gis som intramuskulær injeksjon, må den ikke blandes i samme sprøyte med annet legemiddel enn 1 % lidokainhydrokloridoppløsning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

(Ytterligere informasjon finnes i pkt. 4.2.)

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C
3400 Hillerød
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

500 mg: 06-4275
1 g: 06-4276
1 g: 06-4277
2 g: 06-4278

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12.03.2007
Dato for siste fornyelse: 14.06.2010

10. OPPDATERINGSDATO

04.11.2021