



PRODUKTRESUMÉ

for

Rocephalin, pulver til infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
06417

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Rocephalin

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Rocephalin, pulver til infusionsvæske, opløsning 2 g.
Hver flaske indeholder 2 g ceftriaxon som ceftriaxonatrium.

3. LÆGEMIDDELFORM
Pulver til infusionsvæske, opløsning

Hvidt til gullig-orange krystallinsk pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

- Bakteriel meningitis
- Ikke-nosokomial pneumoni
- Nosokomial pneumoni
- Akut otitis media
- Intra-abdominal infektion
- Kompliceret urinvejsinfektion (inklusive pyelonefritis)
- Infektion i knogler og led
- Kompliceret hud- og bløddelsinfektion
- Gonorré
- Syfilis
- Bakteriel endokarditis

Rocephalin 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 og ældre
- Profylaktisk mod infektioner før kirurgiske indgreb
- Neutropene patienter med feber, hvor der er mistanke om bakteriel infektion
- Patienter med bakteræmi, der opstår i forbindelse med, eller hvor der er mistanke om forbindelse med nogen af ovenstående infektioner

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

Officielle retningslinjer for korrekt brug af antibiotika bør følges.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

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

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

Voksne og børn over 12 år (≥ 50 kg)

Ceftriaxondosis*	Behandlingshyppighed**	Indikation
1-2 g	1 x daglig	Ikke-nosokomial pneumoni
		Akut eksacerbation af KOL
		Intra-abdominal infektion
		Kompliceret urinvejsinfektion (inklusive pyelonefritis)
2 g	1 x daglig	Nosokomial pneumoni
		Kompliceret hud- og bløddelsinfektion
		Infektion i knogler og led
2-4 g	1 x daglig	Neutropene patienter med feber, hvor der er mistanke om bakteriel infektion
		Bakteriel endocarditis
		Bakteriel meningitis

*Ved dokumenteret bakteræmi skal 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.

Akut otitis media

En intramuskulær enkeltdosis af Rocephalin på 1-2 g. Begrænsede data tyder på, at hvis patienten er svært syg, eller tidligere behandling har svigtet, kan Rocephalin være effektivt, hvis det gives intramuskulært i doser 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 og neurosyfilis er baseret på begrænsede data. Nationale eller lokale retningslinjer bør inkluderes i overvejelsen.

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 inkluderes i overvejelsen.

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 og derover.

Ceftriaxondosis*	Behandlingshyppighed**	Indikation
50-80 mg/kg	1 x daglig	Intra-abdominal infektion
		Kompliceret urinvejsinfektion (inklusive pyelonefritis)
		Ikke-nosokomial pneumoni
		Nosokomial pneumoni
50-100 mg/kg (maks. 4 g)	1 x daglig	Kompliceret hud- og bløddelsinfektion
		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 bakteræmi, 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 dosisskemaer 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 Rocephalin på 50 mg/kg. Begrænsede data tyder på, at hvis barnet er svært sygt eller initial behandling har svigtet, kan Rocephalin være effektivt, 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 og neurosyfilis er baseret på meget begrænsede data. Nationale eller lokale retningslinjer bør inkluderes i overvejslen.

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 inkluderes i overvejslen.

Nyfødte 0-14 dage

Rocephalin er kontraindiceret til præmature nyfødte op til en postmenstruel alder på 41 uger (gestationsalder + postnatalalder)

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

*Ved dokumenteret bakteræmi 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 dosisskemaer for nyfødte (0-14 dage), er påkrævet:

Akut otitis media

Til initial behandling af akut otitis media gives en intramuskulær enkeltdosis af ceftriaxon 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 og neurosyfilis er baseret på meget begrænsede data. Nationale eller lokale retningslinjer bør inkluderes i overvejslen.

Behandlingsvarighed

Behandlingsvarigheden varierer afhængigt af sygdomforløbet. Som det generelt gælder for antibiotisk behandling, bør administration af ceftriaxon fortsætte 48-72 timer efter, patienten er blevet afebril, 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 ceftriaxon-dosis 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.

Administration

Intramuskulær injektion

Rocephalin kan administreres som dyb intramuskulær injektion. Intramuskulære injektioner skal gives i en forholdsvis stor muskel, og der må ikke gives mere end 1 g per injektionssted.

Eftersom lidocain anvendes som solvens, må den færdige opløsning aldrig administreres intravenøst (se pkt. 4.3). Produktresuméet for lidocain bør følges.

Intravenøs injektion

Rocephalin kan administreres som intravenøs infusion over mindst 30 minutter (den foretrukne administrationsvej) og som langsom intravenøs injektion over 5 minutter. 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 og 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).

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.

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

Calciumholdige opløsningsmidler (f.eks. Ringers opløsning og Hartmanns opløsning) må ikke bruges til at rekonstituere ceftriaxon i hætteglas eller til videre fortynding af rekonstitueret ceftriaxon 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 og calciumholdige infusionsvæsker må derfor ikke blandes eller administreres samtidigt (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 vejledning om rekonstitution af lægemidlet inden administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for ceftriaxon, ethvert andet cefalosporin eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

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

Ceftriaxon er kontraindiceret til:

Præmature nyfødte op til en postmenstruel alder på 41 uger (gestationsalder + postnatalalder)*

Fuldbårne nyfødte (op til en alder på 28 dage):

- med hyperbilirubinæmi, gulsot, 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 ceftriaxoncalcium (se pkt. 4.4, 4.8 og 6.2)

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

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

Ceftriaxonopløsninger indeholdende lidocain 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). 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 betalactamantibiotika. Der skal udvises forsigtighed, hvis ceftriaxon administreres til patienter, der tidligere har haft ikke-alvorlige overfølsomhedsreaktioner over for andre betalactamantibiotika.

Der har været rapporter om svære kutane bivirkninger (Stevens-Johnsons syndrom og 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).

Interaktion med calciumholdige præparater

Der er beskrevet tilfælde af dødelige reaktioner med udfældning af ceftriaxoncalcium i lunger og nyrer hos præmature og fuldbårne nyfødte under 1 måned. Mindst et af børnene havde fået ceftriaxon og calcium på forskellige tidspunkter og gennem forskellige intravenøse slanger. Der er i foreliggende videnskabelige data ingen rapporter om bekræftede intravaskulære udfældninger hos patienter, bortset fra nyfødte, behandlet med ceftriaxon og calciumholdige infusionsvæsker eller andre calciumholdige præparater. *In vitro*-studier har vist, at nyfødte har en øget risiko for udfældning af ceftriaxoncalcium sammenlignet med andre aldersgrupper.

Ceftriaxon må ikke, til nogen aldersgrupper, blandes eller administreres samtidig med nogen former for calciumholdige infusionsvæsker, heller ikke selvom det gives i forskellige infusionslanger eller på forskellige infusionssteder. Til patienter, der er mere end 28 dage gamle, kan ceftriaxon og calciumholdige infusionsvæsker dog gives efter hinanden, hvis der anvendes forskellige infusionslanger og forskellige infusionssteder, eller hvis infusionsslangen udskiftes eller skylles meget grundigt med fysiologisk natriunchloridinfusionsvæske mellem infusionerne for at undgå udfældning. Hos patienter med behov for kontinuerlig infusion af calciumholdig, total parenteral ernæring (TPN) kan sundhedspersonalet overveje at bruge anden antibiotisk behandling, hvor der ikke er tilsvarende risiko for udfældning. Hvis brug af ceftriaxon vurderes at være nødvendig for patienter med vedvarende behov for TPN, kan disse og ceftriaxon administreres samtidig, dog via forskellige infusionslanger og -steder. Alternativt kan infusion af TPN stoppes, mens der gives ceftriaxon, og infusionsslangen skylles mellem de to infusioner (se pkt. 4.3, 4.8, 5.2 og 6.2).

Pædiatrisk population

Rocephalins sikkerhed og effekt hos nyfødte, spædbørn og børn er fastlagt ved de doser, der omtales under pkt. 4.2. Studier har vist, at ceftriaxon, ligesom andre cefalosporiner, kan displacere bilirubin fra serum-albumin.

Rocephalin 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 Rocephalin (se pkt. 4.8). Der er rapporteret svære tilfælde af hæmolytisk anæmi, inklusive dødelige tilfælde, under Rocephalin-behandling 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, også 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 ceftriaxon og initiere 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 Rocephalin kan give falsk-positive resultater. Rocephalin 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 Rocephalin bør urin-glucose bestemmes enzymatisk (se pkt. 4.8).

Tilstedeværelsen af ceftriaxon kan give falske lave estimerede blodsukkerværdier, ved anvendelse af bestemte blodsuktermålere. Der henvises til brugsvejledningen for den pågældende måler. Alternative målingsmetoder skal anvendes, hvis nødvendigt.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 169,1 mg natrium pr. 2 g flaske. Dette svarer til 8,5 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtag af 2 g natrium for en voksen.

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 lidocain

Hvis der anvendes lidocain i opløsningsmidlet, må ceftriaxonopløsningen kun administreres ved intramuskulær injektion. Kontraindikationer for lidocain, advarsler og anden relevant information findes i produktresuméet for lidocain, som skal læses inden brug (se pkt. 4.3). Lidocain plus ceftriaxon må aldrig administreres intravenøst.

Galdesten

Hvis der ses skygger ved ultralydsscanning, bør udfældning af ceftriaxoncalcium overvejes. Skygger, der fejlagtigt er vurderet at være galdesten, har været påvist ved skanning af galdeblæren og har været set hyppigere ved ceftriaxondoser på 1 g daglig og derover. Der bør udvises forsigtighed, særligt hos børn. Sådant udfældning 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 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 Rocephalin. 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. Rocephalin-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 skanning. Lægen skal overveje anvendelse til patienter med nyresten eller hyperkalciuri i anamnesen ud fra en specifik vurdering af benefit/risk-forholdet.

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 bør ikke afbrydes hvis denne reaktion forekommer.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Calciumsholdige opløsningsmidler såsom Ringers opløsning og Hartmanns opløsning, må ikke bruges til at rekonstituere Rocephalin eller til videre fortynding af rekonstitueret 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 adult 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 potentielt øge hæmningen af vitamin K og øge risikoen for blødning. Der anbefales, at INR (*International Normalised Ratio*) måles ofte, og doseringen af vitamin K-antagonisten justeres 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 aminoglykosidniveau (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.

Behandling med ceftriaxon kan medføre falsk positivt resultat for Coombs test.

Ceftriaxon kan, som andre antibiotika, forårsage falsk-positiv test for galaktosæmi.

Tilsvarende kan ikke-enzymatiske metoder til glucosebestemmelse i urin give falsk-positive resultater. Urin-glucose 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 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 anvendes under graviditet, og specielt i første trimester, hvis fordele opvejer risici.

Amning:

Ceftriaxon udskilles i human mælk i lave koncentrationer, men ved terapeutiske doser 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 afvejes.

Fertilitet:

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

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller 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 leverenzzymer.

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

Følgende konvention er anvendt til klassificering af hyppighed:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data).

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt^a
Infektioner og parasitære sygdomme		Genital svampeinfektion	Pseudo-membranøs colitis ^b	Superinfektion ^b
Blod og lymfesystem	Eosinofili Leukopeni Trombocytopeni	Granulocytopeni Anæmi Koagulopati		Hæmolytisk anæmi ^b Agranulocytose
Immunsystemet				Anafylaktisk shock Anafylaktisk reaktion Anafylaktoid reaktion Overfølsomhed ^b Jarisch-Herxheimer reaktion ^b
Nervesystemet		Hovedpine Svimmelhed		Konvulsion
Øre og labyrinth				Vertigo
Luftveje, thorax og mediastinum			Bronkospasme	
Mave-tarm-kanalen	Diarré ^b Løs afføring	Kvalme Opkastning		Pankreatitis ^b Stomatitis Glossitis
Lever og galdeveje	Stigning i leverenzzymer			Udfældning i galden ^b Kernicterus
Hud og subkutane væv	Udslæt	Pruritus	Urticaria	Stevens-Johnson syndrom ^b Toksisk epidermal nekrolyse ^b Erythema multiforme Akut generaliseret eksantematøs pustulose Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ^b
Nyrer og urinveje			Hæmaturi Glykosuri	Oliguri Udfældning i nyrene (reversibel)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Flebitis Smerter ved injektionsstedet Pyreksi	Ødem Kuldegysninger	

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt ^a
Undersøgelser		Forhøjet blod-kreatinin		Falsk-positiv Coombs test ^b Falsk-positiv galaktosæmitest ^b Falsk-positive resultater ved ikke-enzymatiske metoder til glucose-bestemmelse ^b

^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

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) 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 ceftriaxon udfældning i urinvejene er rapporteret, hovedsagelig hos børn som var behandlet med høje doser (f.eks. ≥ 80 mg/kg/dag eller totaldoser på mere end 10 gram), og som havde andre risikofaktorer (f.eks. dehydrering eller sengeliggende patienter). Denne bivirkning kan være asymptomatisk eller symptomatisk og kan medføre ureter obstruktion og postrenal akut nyresvigt, men er normalt 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 bivirkning 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

4.9 Overdosering

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

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: J 01 DD 04. Antibiotika til systemisk brug. Cefalosporiner, 3. generation.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Ceftriaxon hæmmer bakteriens cellevægssyntese efter binding til penicillinbindende proteiner (PBP). Dette medfører, at cellevæggen (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-enzymmer, der kan induceres eller stabiliseres i visse aerobe gram-negative bakteriestammer
- (penicillinbindende 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
<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>	≤0,5 ^c	> 2
Viridans-gruppe <i>Streptococci</i>	≤0,5	>0,5
<i>Haemophilus influenza</i>	≤0,12 ^c	>0,12

<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤1	>2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,12	>0,12
<i>Neisseria meningitides</i>	≤0,12 ^c	>0,12
Ikke artsrelateret	≤1 ^d	> 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 reference-laboratorium.
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 problematisk.

Almindeligvis følsomme arter
<u>Gram-positive aerobe</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillinfølsom) [‡] <i>Staphylococci</i> koagulase-negativ (methicillinfølsom) [‡] <i>Streptococcus pyogenes</i> (gruppe A) <i>Streptococcus agalactiae</i> (gruppe B) <i>Streptococcus pneumoniae</i> Viridans-gruppe <i>Streptococci</i>
<u>Gram-negative aerobe</u> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i> <i>Neisseria meningitides</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providentia</i> spp <i>Treponema pallidum</i>
Arter, hvor erhvervet resistens kan være et problem
<u>Gram-positive aerobe</u> <i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ <i>Staphylococcus hominis</i> ⁺

<p><u>Gram-negative aerobe</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i>[%] <i>Klebsiella pneumoniae</i>[%] <i>Klebsiella oxytoca</i>[%] <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i></p> <p><u>Anaerobe</u> <i>Bacteroides spp</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp</i> <i>Clostridium perfringens</i></p>
<p>Generelt resistente organismer</p> <p><u>Gram-positive aerobe</u> <i>Enterococcus spp</i> <i>Listeria monocytogenes</i></p> <p><u>Gram-negative aerobe</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Anaerobe</u> <i>Clostridium difficile</i></p> <p><u>Andre</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>

[‡] Alle methicillinresistente stafylokokker er resistente over for ceftriaxon

⁺ Resistensrate >50% i mindst en region

[%] ESBL-producerende stammer er altid resistente

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Intramuskulær injektion

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 2-3 timer efter administration.

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

Intravenøs injektion

Efter intravenøs bolus 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.

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-plasmakonzentration (C_{max}) 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 inflammatorisk meninges. Gennemsnitlig peak-konzentration 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 inflammatorisk. Peak-konzentration af ceftriaxon i cerebrospinalvæsken nås ca. 4-6 timer efter intravenøs injektion. Ceftriaxon passerer placentabarrieren og udskilles i mælk i lave koncentrationer (se pkt. 4.6).

Proteinbinding

Ceftriaxon bindes reversibelt til albumin. Plasmaproteinbindingen er ca. 95% ved plasmakonzentrationer under 100 mg/l. Bindingen kan mættes, og den bundne fraktion falder ved stigende koncentrationer (op til 85% ved en plasmakonzentration 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 fold), 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 af total-ceftriaxon pga. et fald i proteinbindingen.

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 grundliggende farmakokinetiske parametre, bortset fra halveringstid, er dosisafhængige hvis baseret på totallægemedelkoncentrationen, 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 andet beta-laktam antibiotika er den procentdel af doseringsintervallet, hvor den ubundne koncentration forbliver over MIC for individuelle mål-stammer (dvs. %T >MIC), det farmakokinetiske/farmakodynamiske indeks, der bedst viser korrelationen med *in vivo*-effekten af ceftriaxon.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Dyrestudier har vist, at høje doser ceftriaxoncalcium 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 Hjælpemidler

Ingen.

6.2 Uforligeligheder

Baseret på litteraturreportager er ceftriaxon ikke forligeligt med amsacrin, vancomycin, fluconazol og aminoglykosider.

Ceftriaxonholdige opløsninger må ikke blandes med eller tilsættes til andre stoffer undtaget dem som står i pkt. 6.6. Især calciumholdige infusionsvæsker (f.eks. Ringers opløsning og Hartmanns opløsning) bør ikke bruges til at rekonstituere ceftriaxon i flaske til videre fortynding af rekonstitueret opløsning i flaske til intravenøs administration, da der kan dannes et præcipitat. Ceftriaxon og calciumholdige opløsninger herunder total parenteral ernæring må ikke blandes eller administreres samtidigt (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4 og 4.8).

Hvis behandlingen består af en kombination af et andet antibiotikum og Rocephalin må administrationen ikke ske i samme sprøjte eller infusionsopløsning.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler, på nær lægemidlerne nævnt i pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede flasker: 3 år.

Den rekonstituerede opløsning er fysisk og kemisk stabil i 6 timer ved temperaturer på eller under 25°C eller 24 timer ved 2°C – 8°C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, bør lægemidlet anvendes med det samme. Hvis ikke lægemidlet bliver anvendt med det samme, vil behandleren være ansvarlig for holdbarheden og opbevaring af den rekonstituerede opløsning. Holdbarheden af den rekonstituerede opløsning er ikke længere end den angivet overfor under fysisk og kemisk stabilitet.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30°C. Opbevar flaske i original emballage for at beskytte mod lys. For opbevaringsbetingelser af det rekonstituerede produkt, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Rocephalin, pulver til infusionsvæske, opløsning 2 g.

Type II Ph.Eur. 50 ml glasflaske med fluorobutyl gummiprop og aluminiumforsegling.

Flasken indeholder sterilt pulver svarende til 2 g ceftriaxon

Pakning med 1 flaske.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Bør kun opløses i/fortyndes med vand til injektionsvæsker, isotonisk natriumchlorid- eller glucoseinfusionsvæske (IV).

Koncentration ved intravenøs injektion: 100 mg/ml,

Koncentration ved intravenøs infusion: 50 mg/ml

(Se pkt. 4.2 for yderligere information).

Fremstilling af infusionsvæske, opløsning

Det anbefales at opløsning anvendes med det samme. Se pkt. 6.3 for opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel.

Rocephalin bør ikke blandes med andre lægemidler i den samme sprøjte, på nær 1 % lidocainhydrochlorid opløsning (kun til intramuskulær injektion).

Infusionsslangen skal skylles efter hver administration.

Rocephalin, pulver til infusionsvæske, opløsning 2 g.

Til IV infusion opløses 2 g Rocephalin i 40 ml af en af følgende calcium-frie

infusionsvæsker: Natriumchlorid 0,9 %; natriumchlorid 0,45 % + dextrose 2,5 %; dextrose 5 %; dextrose 10 %; dextran 6 % i dextrose 5 %; hydroxyethyl-stivelse 6 – 10 % vand til injektionsvæske. Infusionen bør administreres over mindst 30 minutter. Se også information i pkt. 6.2.

Forskydningsvolumen af 2 g af Rocephalin i vand til injektionsvæske er 1,37 ml.

Den endelige koncentration af rekonstitueret opløsning er 48,34 mg/ml efter tilføjelse af 40 ml vand til injektionsvæske.

Hos nyfødte skal intravenøse doser gives over 60 minutter for at minimere risikoen for bilirubin-encefalopati

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche a/s
Industriholmen 59
2650 Hvidovre

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

11726

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

9. oktober 1986

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

20. oktober 2020