

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Ceftriaxon Fresenius Kabi 1 g stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas af stungulyfs-/innrennslisstofni, lausn inniheldur ceftriaxon natríum sem jafngildir 1 g af ceftriaxonni.

Natríummagn: 82,3 mg (jafngildir 3,6 mmól).

Lyfið inniheldur engin hjálparefni eða rotvarnarefni.

### 3. LYFJAFORM

Stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn.

Hettuglösín innihalda hvítan eða gulleitan stofn.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Ceftriaxon Fresenius Kabi er ætlað til meðferðar við eftirtöldum sýkingum hjá fullorðnum og börnum, þ.m.t. fullburða nýburum (frá fæðingu):

- Heilahimnubólga af völdum bakteríusýkingar
- Lungnabólga sem smitast hefur utan sjúkrahúss
- Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi
- Bráð miðeyrnabólga
- Sýkingar innan kviðar
- Flóknar þvagfærasýkingar (þ.m.t. nýra- og skjóðubólga)
- Sýkingar í beinum og liðum
- Flóknar sýkingar í húð og mjúkvef
- Lekandi
- Sárásótt
- Hjartabælsbólga af völdum bakteríusýkingar

Ceftriaxon Fresenius Kabi má nota:

- Til meðferðar við bráðri versnun langvinnrar lungnateppu hjá fullorðnum
- Til meðferðar við útbreiddum Lyme-sjúkdómi (stutt [stig II] og langt komnum [stig III]) hjá fullorðnum og börnum, þ.m.t. nýburum frá 15 daga aldri.
- Til fyrirbyggjandi meðferðar gegn sýkingum í skurðsárum fyrir aðgerð
- Til að meðhöndla sjúklinga með dauðfyrningafæð, sem eru með hita sem grunað er að stafi af bakteríusýkingu.
- Til meðferðar hjá sjúklingum með blóðsýkingu sem tengist eða grunað er að tengist einhverjum af ofangreindum sýkingum.

Ceftriaxon Fresenius Kabi skal gefa samhliða öðrum bakteríulyfjum þegar þær gerðir baktería sem hugsanlega valda sýkingunni falla ekki innan verkunarsviðs þess (sjá kafla 4.4).

Taka skal mið af opinberum viðmiðunarreglum um viðeigandi notkun bakteríulyfja.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

### Skammtar

Skammturinn fer eftir alvarleika, næmi, staðsetningu og gerð sýkingar, auk aldurs og starfsemi lifrar og nýrna hjá sjúklingi.

Skammtarnir sem ráðlagðir eru í töflunum hér að neðan eru þeir skammtar sem almennt eru ráðlagðir við þessum ábendingum. Ef um að ræða einkar svæsin tilfelli skal íhuga að gefa skammta sem eru við hærri mörkin á ráðlögðu bili.

### Fullorðnir og börn eldri en 12 ára ( $\geq 50$ kg)

Skömmtun ceftriaxons*	Meðferðartíðni**	Ábendingar
1-2 g	Einu sinni á dag	Lungnabólga sem smitast hefur utan sjúkrahúss Bráð versnun langvinnrar lungnateppu Sýkingar innan kviðar Flóknar þvagfærasýkingar (þ.m.t. nýra- og skjóðubólga)
2 g	Einu sinni á dag	Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi Flóknar sýkingar í húð og mjúkvef Sýkingar í beinum og liðum
2-4 g	Einu sinni á dag	Meðhöndlun sjúklunga með daufkýrningafæð, sem eru með hita sem grunað er að stafi af bakteríusýkingu Hjartabælsbólga af völdum bakteríusýkingar Heilahimnubólga af völdum bakteríusýkingar

\* Ef blóðsýking hefur verið staðfest skal íhuga að gefa skammta sem eru við hærri mörkin á ráðlögðu bili.

\*\* Íhuga má gjöf tvisvar á dag (á 12 klst. fresti) ef stærri skammtar eru gefnir en 2 g á dag.

Ábendingar hjá fullorðnum og börnum eldri en 12 ára ( $\geq 50$  kg) sem kalla á sértækar skömmtunaráætlanir:

- Bráð miðeyrnabólga  
Gefa má stakan skammt í vöðva með 1-2 g af Ceftriaxon Fresenius Kabi.  
Takmarkaðar upplýsingar gefa til kynna að í tilfellum þar sem sjúklingur er verulega veikur eða fyrri meðferð hefur brugðist geti Ceftriaxon Fresenius Kabi reynst árangursríkt þegar það er gefið sem 1-2 g skammtur í vöðva daglega í 3 daga.
- Fyrirbyggjandi meðferð gegn sýkingum í skurðsárum fyrir aðgerð  
2 g stakur skammtur fyrir aðgerð.
- Lekandi  
500 mg stakur skammtur í vöðva.
- Sárásótt  
Almennt er mælt með 500 mg -1 g skömmtum, sem auknir eru í 2 g einu sinni á dag við taugasárásótt í 10-14 daga. Ráðleggingar varðandi skammta við sárásótt, þ.m.t. taugasárásótt, eru byggðar á takmörkuðum upplýsingum. Taka skal mið af opinberum eða staðbundnum reglum.
- Útbreiddur Lyme-sjúkdómur (stutt [stig II] og langt kominn [stig III])  
2 g einu sinni á dag í 14-21 dag. Ráðlögð meðferðarlengd er mismunandi og taka skal mið af opinberum eða staðbundnum reglum.

## Börn

Nýburar, ungbörn og börn 15 daga til 12 ára að aldri (< 50 kg)

Börnum með líkamsþyngd sem nemur 50 kg eða meira skal gefa venjulegan skammt fyrir fullorðna.

Skömmtun ceftriaxons*	Meðferðartíðni**	Ábendingar
50-80 mg/kg	Einu sinni á dag	Sýkingar innan kviðar
		Flóknar þvagfærasýkingar (þ.m.t. nýra- og skjóðubólga)
		Lungnabólga sem smitast hefur utan sjúkrahúss
		Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi
50-100 mg/kg (að hámarki 4 g)	Einu sinni á dag	Flóknar sýkingar í húð og mjúkvef
		Sýkingar í beinum og liðum
		Meðhöndlun sjúklunga með daufkyrningafæð, sem eru með hita sem grunað er að stafi af bakteríusýkingu
80-100 mg/kg (að hámarki 4 g)	Einu sinni á dag	Heilahimnubólga af völdum bakteríusýkingar
100 mg/kg (að hámarki 4 g)	Einu sinni á dag	Hjartabælsbólga af völdum bakteríusýkingar

\* Ef blóðsýking hefur verið staðfest skal íhuga að gefa skammta sem eru við hærri mörkin á ráðlögðu bili.

\*\* Íhuga má gjöf tvisvar á dag (á 12 klst. fresti) ef stærri skammtar eru gefnir en 2 g á dag.

Ábendingar hjá nýburum, ungbörnum og börnum 15 daga til 12 ára að aldri (< 50 kg) sem kalla á sértækar skömmtunaráætlanir:

- Bráð miðeyrnabólga  
Við fyrstu meðferð við bráðri miðeyrnabólgu má gefa stakan skammt í vöðva af Ceftriaxon Fresenius Kabi sem nemur 50 mg/kg. Takmarkaðar upplýsingar gefa til kynna að í tilfellum þar sem barnið er verulega veikt eða fyrsta meðferð hefur brugðist geti Ceftriaxon Fresenius Kabi reynst árangursríkt þegar það er gefið sem skammtur sem nemur 50 mg/kg í vöðva daglega í 3 daga.
- Fyrirbyggjandi meðferð gegn sýkingum í skurðsárum fyrir aðgerð  
Stakur skammtur sem nemur 50-80 mg/kg fyrir aðgerð.
- Sárásótt  
Almennt er mælt með skömmtum sem nema 75-100 mg/kg (að hámarki 4 g), einu sinni á dag í 10-14 daga. Ráðleggingar varðandi skammta við sárásótt, þ.m.t. taugasárásótt, eru byggðar á takmörkuðum upplýsingum. Taka skal mið af opinberum eða staðbundnum reglum.
- Útbreiddur Lyme-sjúkdómur (stutt [stig II] og langt kominn [stig III])  
50–80 mg/kg einu sinni á dag í 14-21 dag. Ráðlögð meðferðarlengd er mismunandi og taka skal mið af opinberum eða staðbundnum reglum.

Nýburar 0-14 daga að aldri

Ceftriaxon Fresenius Kabi er ekki ætlað fyrirburum allt að 41 viku eftirtíðaldurs (postmenstrual age) (meðgöngualdur + aldur eftir fæðingu).

Skömmtun ceftriaxons*	Meðferðartíðni	Ábendingar
20-50 mg/kg	Einu sinni á dag	Sýkingar innan kviðar
		Flóknar sýkingar í húð og mjúkvef
		Flóknar þvagfærasýkingar (þ.m.t. nýra- og skjóðubólga)
		Lungnabólga sem smitast hefur utan sjúkrahúss
		Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi
		Sýkingar í beinum og liðum
		Meðhöndlun sjúklinga með daufkyrningafæð, sem eru með hita sem grunað er að stafi af bakteríusýkingu
50 mg/kg	Einu sinni á dag	Heilahimnubólga af völdum bakteríusýkingar
		Hjartapelsbólga af völdum bakteríusýkingar

\* Ef blóðsýking hefur verið staðfest skal íhuga að gefa skammta sem eru við hærri mörkin á ráðlögðu bili.

Ekki skal gefa meira en hámarksdagsskammt sem nemur 50 mg/kg.

Ábendingar hjá nýburum 0-14 daga að aldri sem kalla á sértækar skömmtunaráætlanir:

- Bráð miðeyrnabólga  
Við fyrstu meðferð við bráðri miðeyrnabólgu má gefa stakan skammt í vöðva af Ceftriaxon Fresenius Kabi sem nemur 50 mg/kg.
- Fyrirbyggjandi meðferð gegn sýkingum í skurðsárum fyrir aðgerð  
Stakur skammtur sem nemur 20-50 mg/kg fyrir aðgerð.
- Sárásótt  
Almennt er mælt með skömmtum sem nema 50 mg/kg einu sinni á dag í 10-14 daga.  
Ráðleggingar varðandi skammta við sárásótt, þ.m.t. taugasárásótt, eru byggðar á mjög takmörkuðum upplýsingum. Taka skal mið af opinberum eða staðbundnum reglum.

#### Lengd meðferðar

Lengd meðferðar er mismunandi og fer eftir framvindu sjúkdóms. Eins og almennt á við um meðferð með sýklalyfjum skal halda meðferð með ceftriaxonni áfram í 48 – 72 klst. eftir að sjúklingur verður hitalaus eða sýnt hefur verið fram á upprætingu bakteríusýkingar.

#### Aldraðir

Ekki þarf að breyta skammtaráðleggingum fyrir aldraða ef nýrna- og lifrarstarfsemi er viðunandi.

#### Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Fyrirliggjandi upplýsingar gefa ekki til kynna þörf fyrir aðlögun skammta ef um er að ræða vægt eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi og nýrnastarfsemi er ekki skert.

Engar rannsóknir liggja fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

#### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er engin þörf á að minnka skammta ceftriaxons ef lifrarstarfsemi er ekki skert. Eingöngu sjúklingum með nýrnabilun sem nálgast lokastig (kreatínínúthreinsun < 10 ml/mín.) má ekki gefa stærri dagsskammt af ceftriaxonni en 2 g.

Hjá sjúklingum sem gangast undir skilun er ekki nauðsynlegt að gefa aukalega skammta að lokinni skilun. Ceftriaxon hverfur ekki við kvið- eða blóðskilun. Ráðlagt er að hafa náð klínískt eftirlit með öryggi og verkun.

## Sjúklingar með verulega skerta lifrar- og nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með verulega vanstarfsemi bæði í nýrum og lifur er ráðlagt að hafa náð klínískt eftirlit með öryggi og verkun.

### Lyfjagjöf

Ceftriaxon Fresenius Kabi má gefa með innrennsli í bláæð á a.m.k. 30 mínútum (ákjósanlegasta leiðin), með hægri inndælingu í bláæð á 5 mínútum eða með djúpri inndælingu í vöðva. Skammta sem gefnir eru í lotum með inndælingu í bláæð skal gefa á 5 mínútum, helst í stórar bláæðar. Gefa skal skammta með innrennsli í bláæð sem nema 50 mg/kg hjá ungbörnum og börnum allt að 12 ára. Hjá nýburum skal gefa skammta í bláæð á 60 mínútum til að draga úr mögulegri hættu á heilakvilla tengdum gallrauða (sjá kafla 4.3 og 4.4). Gefa skal inndælingar í vöðva vandlega inn í meginhluta hlutfallslega stórs vöðva og ekki skal sprauta meira en 1 g á hvern stað. Íhuga skal gjöf í vöðva þegar ekki er hægt að gefa lyfið í bláæð eða þegar það er síður æskilegt fyrir sjúklinginn. Skammta stærri en 2 g skal gefa í bláæð.

Ef lídokaín er notað sem leysir skal aldrei gefa lausnina sem til verður í bláæð (sjá kafla 4.3). Taka skal mið af Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lídokaín.

Ceftriaxon er ekki ætlað til notkunar handa nýburum ( $\leq 28$  daga) ef þeir þurfa (eða ef búist er við að þeir þurfi) á meðferð að halda með lausnum sem innihalda kalsíum, þ.m.t. samfelldu innrennsli sem inniheldur kalsíum á borð við næringu í æð, vegna hættu á útfellingu ceftriaxon-kalsíums (sjá kafla 4.3).

Hvorki skal nota lausnir sem innihalda kalsíum (t.d. Ringers lausn eða Hartmanns lausn) til blöndunar í hettuglös með ceftriaxonu né til frekari þynningar í hettuglösum sem búið er að blanda til gjafar í bláæð, þar sem útfelling getur átt sér stað. Útfelling ceftriaxon-kalsíums getur einnig átt sér stað þegar ceftriaxon er blandað við lausnir sem innihalda kalsíum í sömu slöngu til lyfjagjafar í bláæð. Því má hvorki blanda saman ceftriaxonu og lausnum sem innihalda kalsíum né gefa samtímis (sjá kafla 4.3, 4.4 og 6.2).

Við fyrirbyggjandi meðferð gegn sýkingum í skurðsárum fyrir aðgerð skal gefa ceftriaxon 30-90 mínútum fyrir skurðaðgerð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir ceftriaxonu, öðrum cefalósporínum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Saga um svæsið ofnæmi (t.d. bráðaofnæmi) fyrir öðrum gerðum beta-laktam bakteríulyfja (penisillín, mónóbaktam og karbapenem).

Ceftriaxon má ekki nota handa:

- Fyrirburum allt að 41 viku eftirtíðaldurs (postmenstrual age) (meðgöngualdur + aldur eftir fæðingu)\*
- Fullburða nýburum (allt að 28 daga að aldri):
  - með gallrauðadreyra, gulu, eða með blóðalbúmínlækkun eða blóðsýringu þar sem líklegt er að binding við gallrauða sé skert þegar þessir kvillar eru fyrir hendi\*
  - ef þeir þurfa (eða búist er við að þeir þurfi) meðferð með kalsíum í bláæð eða með innrennsli sem inniheldur kalsíum, vegna hættu á útfellingu ceftriaxon-kalsíumsalts (sjá kafla 4.4, 4.8 og 6.2).

\* *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að ceftriaxon getur fært gallrauða frá bindisetrum þess við albúmín í sermi og það veldur hugsanlegri hættu á heilakvilla tengdum gallrauða hjá þessum sjúklingum.

Útiloka þarf frábendingar vegna lídókaíns áður en ceftriaxon er gefið með inndælingu í vöðva ef notast er við lídókaínlausn sem leysi (sjá kafla 4.4). Sjá upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lídókaín, einkum frábendingar.

Lausnir með ceftriaxonni sem innihalda lídókaín skal aldrei gefa í bláæð.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Ofnæmisviðbrögð

Eins og á við um öll beta-laktam bakteríulyf hefur verið tilkynnt um alvarleg ofnæmisviðbrögð sem stundum hafa reynst banvæn (sjá kafla 4.8). Ofnæmisviðbrögð geta einnig ágerst í Kounis heilkenni, sem eru alvarleg ofnæmisviðbrögð sem geta leitt til hjartadrops (sjá kafla 4.8). Ef svæsin ofnæmisviðbrögð eiga sér stað þarf að hætta meðferð með ceftriaxonni tafarlaust og hefja fullnægjandi neyðaraðgerðir. Áður en meðferð er hafin skal staðfesta hvort sjúklingur er með sögu um svæsin ofnæmisviðbrögð gagnvart ceftriaxonni, öðrum cefalósporínnum eða öðrum gerðum beta-laktam lyfja. Gæta skal varúðar ef ceftriaxon er gefið sjúklingum með sögu um ofnæmisviðbrögð sem ekki eru svæsin gagnvart öðrum beta-laktam lyfjum.

Tilkynnt hefur verið um svæsnar aukaverkanir í húð (Stevens-Johnson heilkenni eða Lyell heilkenni/húðþekjudrepslos og lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)), sem kunna að vera lífhættulegar eða banvænar, í tengslum við meðferð með ceftriaxonni. En tíðni þessara atvika er hins vegar ekki þekkt (sjá kafla 4.8).

##### Jarisch-Herxheimer viðbrögð (JHR)

Sumir sjúklingar með sýkingar af völdum gormsýkla (spirochete) kunna að finna fyrir Jarisch-Herxheimer viðbrögðum fljótlega eftir að meðferð er hafin með ceftriaxonni. Jarisch-Herxheimer viðbrögð eru venjulega skammvinn eða hægt er að meðhöndla þau með einkennamiðaðri meðferð. Ekki skal hætta meðferð með sýklalyfjum ef slík viðbrögð koma fram.

##### Heilakvilli

Tilkynnt hefur verið um heilakvilla við notkun ceftriaxons (sjá kafla 4.8), einkum hjá öldruðum sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2) eða raskanir í miðtaugakerfi. Ef grunur leikur á um heilakvilla í tengslum við ceftriaxon (t.d. minnkuð meðvitund, breytt andlegt ástand, vöðvakippir, krampar) skal íhuga að hætta notkun ceftriaxons.

##### Milliverkanir við lyf sem innihalda kalsíum

Greint hefur verið frá tilfellum þar sem banvæn viðbrögð með útfellingu kalsíums/ceftriaxons í lungum og nýrum komu fram hjá fyrirburum og fullburða nýburum yngri en 1 mánaðar að aldri. Í það minnsta einn þeirra hafði fengið ceftriaxon og kalsíum á mismunandi tíma og með aðskildum slöngum til notkunar í bláæð. Í fyrirbyggjandi vísindalegum upplýsingum er ekki tilkynnt um staðfesta útfellingu innan æða hjá öðrum sjúklingum en nýburum sem fengu meðferð með lausnum sem innihéldu ceftriaxon og kalsíum eða önnur lyf sem innihéldu kalsíum. *In vitro* rannsóknir sýndu að nýburar eru frekar í hættu á útfellingu kalsíums/ceftriaxons en aðrir aldurshópar.

Burtséð frá aldri sjúklinga má ekki blanda ceftriaxonni við eða gefa það samtímis lausnum til notkunar í bláæð sem innihalda kalsíum, jafnvel þótt notast sé við mismunandi innrennslislöngur eða mismunandi innrennslisstaði. Hins vegar má gefa sjúklingum sem eru eldri en 28 daga gamlir ceftriaxon og lausnir sem innihalda kalsíum, hvort á eftir öðru, ef notast er við mismunandi innrennslislöngur á mismunandi innrennslisstöðum eða ef skipt er um innrennslislöngur eða þær skolaðar vandlega á milli innrennsla með lífeðlisfræðilegri saltlausn til að koma í veg fyrir útfellingu. Ef um er að ræða sjúklinga sem þurfa samfellt innrennsli með fullri næringargjöf í æð með lausnum sem innihalda kalsíum munu heilbrigðisstarfsmenn hugsanlega íhuga að nota aðrar sýklalyfjameðferðir sem valda síður hættu á útfellingu. Ef notkun ceftriaxons er talin nauðsynleg hjá sjúklingum sem þurfa samfellda næringu má gefa lausnir með fullri næringargjöf í æð og ceftriaxon

samtímis, en þó með mismunandi innrennisslöngum á mismunandi innrennissstöðum. Að öðrum kosti má stöðva innrennsli lausna með fullri næringargjöf í æð meðan innrennsli er gefið með ceftriaxonni og skola innrennisslöngurnar á milli lausna. (sjá kafla 4.3, 4.8, 5.2 og 6.2).

### Börn

Öryggi og verkun Ceftriaxon Fresenius Kabi hafa verið staðfest hjá nýburum, ungbörnum og börnum hvað varðar skammta sem greint er frá undir Skömmun og lyfjagjöf (sjá kafla 4.2). Rannsóknir hafa sýnt að líkt og sum önnur cefalósporín getur ceftriaxon flutt gallrauða frá albúmíni í sermi.

Ekki má nota Ceftriaxon Fresenius Kabi hjá fyrirburum og fullburða nýburum sem eiga á hættu að fá heilakvilla tengdan gallrauða (sjá kafla 4.3).

### Blóðlýsublóðleysi af völdum ónæmis

Vart hefur orðið við blóðlýsublóðleysi af völdum ónæmis hjá sjúklingum sem fengu bakteríulyf af flokki cefalósporína, þ.m.t. Ceftriaxon Fresenius Kabi (sjá kafla 4.8). Tilkynnt hefur verið um svæsin tilfelli blóðlýsublóðleysis, þ.m.t. banvæn tilfelli, við meðferð með Ceftriaxon Fresenius Kabi bæði hjá fullorðnum og börnum.

Ef sjúklingur fær blóðleysi meðan á notkun ceftriaxons stendur skal íhuga greiningu á blóðleysi í tengslum við cefalósporín og hætta notkun ceftriaxons þar til orsökina er ljós.

### Langtímameðferð

Við langvarandi meðferð skal framkvæma fulla blóðrannsókn með reglulegu millibili.

### Ristilbólga/Ofvöxtur ónæmra örvera

Tilkynnt hefur verið um ristilbólgu og sýndarhimnuristilbólgu vegna notkunar bakteríulyfja í tengslum við nánast öll bakteríulyf, þ.m.t. ceftriaxon, sem voru allt frá því að vera vægar til þess að vera lífshættulegar. Þess vegna er mikilvægt að íhuga þessa sjúkdómsgreiningu hjá sjúklingum sem fá niðurgang meðan á gjöf ceftriaxons stendur eða eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.8). Íhuga skal að hætta meðferð með ceftriaxonni og veita sértæka meðferð við *Clostridium difficile*. Ekki skal gefa lyf sem hamla iðrahreyfingum.

Ofanísýkingar af völdum ónæmra örvera geta komið fram eins og við notkun annarra bakteríulyfja.

### Veruleg vanstarfsemi nýrna og lifrar

Ef veruleg vanstarfsemi nýrna og lifrar er fyrir hendi er ráðlagt að hafa náð klínískt eftirlit með öryggi og verkun (sjá kafla 4.2).

### Truflun á sermiprófum

Truflun getur átt sér stað á Coombs-prófum þar sem Ceftriaxon Fresenius Kabi getur valdið fölskum jákvæðum niðurstöðum. Ceftriaxon Fresenius Kabi getur einnig valdið fölskum jákvæðum niðurstöðum á prófum fyrir galaktósadreyra (sjá kafla 4.8).

Aðrar aðferðir en ensímpróf til að greina glúkósa í þvagi geta veitt falskar jákvæðar niðurstöður. Notast skal við ensímpróf við greiningu á glúkósa í þvagi meðan á meðferð stendur með Ceftriaxon Fresenius Kabi (sjá kafla 4.8).

Ceftriaxon getur leitt til að gildi glúkósa í blóði eru ranglega metin of lág með sumum mæliaðferðum fyrir glúkósa í blóði. Lesa skal notkunarleiðbeiningar fyrir hverja mæliaðferð. Ef þörf krefur skal nota aðrar mæliaðferðir.

## Verkunarvið gegn bakteríum

Ceftriaxon hefur takmarkað verkunarvið gegn bakteríum og hentar hugsanlega ekki sem stakt lyf til meðferðar við tilteknum sýkingum nema viðkomandi sjúkdómsvaldur hafi þegar verið staðfestur (sjá kafla 4.2). Ef um er að ræða sýkingar af völdum margra örvera samtímis og meðal líklegra sjúkdómsvalda eru lífverur sem eru ónæmar fyrir ceftriaxoni skal íhuga gjöf annars sýklalyfs til viðbótar.

## Notkun lídókaíns

Ef lausn sem inniheldur lídókaín er notuð sem leysir má aðeins nota lausnir með ceftriaxoni til inndælingar í vöðva. Fyrir notkun lídókaíns ber að hafa í huga hverjar frábendingar eru við notkun þess, varnaðarorð og aðrar viðeigandi upplýsingar sem fram koma í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lídókaín (sjá kafla 4.3). Aldrei skal gefa lídókaínlausn í bláæð.

## Gallsteinar

Þegar skuggar sjást við ómskoðun skal íhuga möguleika á útfellingu kalsíums/ceftriaxons. Vart hefur orðið við skugga, sem ranglega voru taldir vera gallsteinar, við ómskoðun á gallblöðru og slíkt hefur oftast sést við notkun 1 g af ceftriaxoni á dag eða stærri skammta. Einkum skal gæta varúðar þegar um börn er að ræða. Slíkar útfellingar hverfa eftir að meðferð er hætt með ceftriaxoni. Einkenni hafa mjög sjaldan komið fram í tengslum við útfellingar kalsíums/ceftriaxons. Í þeim tilfellum þar sem vart hefur orðið við einkenni er mælt með hefðbundinni meðhöndlun án skurðaðgerðar og lækningarmátturinn á að íhuga að hætta meðferð með ceftriaxoni byggt á sértæku mati á ávinningi og áhættu (sjá kafla 4.8).

## Gallteppa

Tilkynnt hefur verið um tilfelli brisbólgu, hugsanlega af völdum gallteppu, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ceftriaxoni (sjá kafla 4.8). Flestir sjúklingar voru með áhættuþætti fyrir gallteppu og litla gallsteina, t.d. veigamikla fyrri meðferð, svæsin sjúkdóm og fulla næringargjöf í æð. Ekki er hægt að útiloka að Ceftriaxon Fresenius Kabi -tengdar útfellingar í gallblöðru eigi þátt í að leysa þetta úr læðingi eða stuðla að því.

## Nýrnasteinar

Tilkynnt hefur verið um tilfelli nýrnasteina, sem ganga til baka þegar notkun ceftriaxons er hætt (sjá kafla 4.8). Ef einkenni eru til staðar skal framkvæma ómskoðun. Læknirinn þarf að íhuga notkun lyfsins hjá sjúklingum með sögu um nýrnasteina eða kalkmigu byggt á sértæku mati á ávinningi og áhættu.

## Natríum

Lyfið inniheldur 82,3 mg af natríum í hverju hettuglasi, sem jafngildir 4,1% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Hvorki skal nota þynna sem innihalda kalsíum, á borð við Ringers lausn eða Hartmanns lausn, til blöndunar á hettuglögum með Ceftriaxon Fresenius Kabi né til frekari þynningar í hettuglasi sem búið er að blanda fyrir gjöf í bláæð, þar sem útfelling getur myndast. Útfelling ceftriaxons/kalsíums getur einnig átt sér stað þegar ceftriaxoni er blandað við lausnir sem innihalda kalsíum í sömu slöngu til gjafar í bláæð. Ceftriaxon má ekki gefa samhliða lausnum til notkunar í bláæð sem innihalda kalsíum, þ.m.t. samfelldum innrennslum sem innihalda kalsíum á borð við næringu í æð á stöðum þar sem



notast er við Y-tengingu. Hjá öðrum sjúklingum en nýburum má hins vegar gefa lausnir sem innihalda ceftriaxon og kalsíum hvora á eftir annarri ef innrennslisslöngurnar eru vandlega skolaðar á milli innrennsla með samrýmanlegum vökva. *In vitro* rannsóknir á plasma úr fullorðnum og úr plasma naflastrengs hjá nýburum sýndu að aukin hættu er á útfellingu ceftriaxons/kalsíums hjá nýburum (sjá kafla 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 og 6.2).

Notkun samhliða segavarnarlyfjum til inntöku kann að auka áhrif gegn K-vítamíni og hættu á blæðingu. Mælt er með tíðu eftirliti með INR-gildi og aðlögun á skömmtun lyfsins sem vinnur gegn áhrifunum K-vítamíns, með tilliti til þess, bæði meðan á meðferð með ceftriaxonu stendur og eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.8).

Gögn eru misvísandi varðandi hugsanlega aukningu á eiturverkunum amínóglýkósíða á nýru þegar þau eru notuð með cefalosporínum. Í slíkum tilfellum skal fylgja vandlega ráðleggingum um eftirliti með gildum amínóglýkósíða (og nýrnastarfsemi).

Í *in-vitro* rannsókn varð vart við mótverkandi áhrif við notkun klóramfeníkóls samhliða ceftriaxonu. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Hvorki hefur verið tilkynnt um milliverkanir milli ceftriaxons og lyfja til inntöku sem innihalda kalsíum né milliverkanir milli ceftriaxons til notkunar í vöðva og lyfja sem innihalda kalsíum (til notkunar í bláæð eða inntöku).

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með ceftriaxonu getur Coombs-próf sýnt falskar jákvæðar niðurstöður.

Eins og önnur sýklalyf getur ceftriaxon valdið fölskum jákvæðum niðurstöðum á prófum fyrir galaktósadreyra.

Á sama hátt geta aðrar aðferðir en ensímpróf til að greina glúkósa í þvagi veitt falskar jákvæðar niðurstöður. Þess vegna skal notast við ensímpróf við greiningu á glúkósa í þvagi meðan á meðferð stendur með ceftriaxonu.

Ekki hefur orðið vart við neina skerðingu á nýrnastarfsemi eftir gjöf stórra skammta af ceftriaxonu samhliða öflugum þvagræsilyfjum (t.d. fúrósemíðs).

Samtímisgjöf próbenesíðs dregur ekki úr brotthvarfi ceftriaxons.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Ceftriaxon berst yfir fylgju. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ceftriaxons á meðgöngu. Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á þroska fósturvísis/fósturs né barna við og eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Ceftriaxon skal aðeins gefa á meðgöngu, einkum fyrsta þriðjungu meðgöngu, ef ávinningur af lyfinu vegur þyngra en áhættan.

### Brjóstgjöf

Ceftriaxon skilst út í brjóstamjólk með lágru þéttni en ekki er búist við neinum áhrifum á börn sem eru á brjósti við meðferðarskammta af ceftriaxonu. Hins vegar er ekki hægt að útiloka hættu á niðurgangi og sveppasýkingum í slímhúðum. Hafa ber í huga möguleika á næmingu. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hættu eigi brjóstgjöf eða hættu/stöðva tímabundið meðferð með ceftriaxonu.

### Frjósemi

Rannsóknir á æxlun hafa ekki sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi hjá körlum eða konum.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Meðan á meðferð stendur með ceftriaxonni kunna aukaverkanir komið fram (t.d. sundl), sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8). Sjúklingar skulu gæta varúðar við akstur og notkun véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanirnar sem oftast var tilkynnt um í tengslum við ceftriaxon eru rauðkyrningafjöld, hvítfrumnafeð, blóðflagnafæð, niðurgangur, útbrot og hækkun lifrarensíma.

Upplýsingar til að ákvarða tíðni aukaverkana í tengslum við ceftriaxon voru fengnar úr klínískum rannsóknum.

Tíðnin sem kemur fram í töflunni hér að neðan er sem hér segir: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt <sup>a</sup>
<u>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</u>		Sveppasýking í kynfærum	Sýndarhimnu-ristilbólga <sup>b</sup>	Ofanísýking <sup>b</sup>
<u>Blóð og eitlar</u>	Rauðkyrningafjöld Hvítfrumnafeð Blóðflagnafæð	Kyrningafæð Blóðleysi Storkukvilli		Blóðlýsu- blóðleysi <sup>b</sup> Kyrningahrap
<u>Ónæmiskerfi</u>				Ofnæmislost Bráðaofnæmi Bráðaofnæmislík viðbrögð Ofnæmi <sup>b</sup> Jarisch- Herxheimer viðbrögð (sjá kafla 4.4)
<u>Taugakerfi</u>		Höfuðverkur, Sundl	Heilakvilli	Krampi
<u>Eyru og völungarhús</u>				Svimi
<u>Hjarta</u>				Kounis heilkenni
<u>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</u>			Berkjukrampi	
<u>Meltingarfæri</u>	Niðurgangur <sup>b</sup> Lausar hægðir	Ógleði Uppköst		Brisbólga <sup>b</sup> Munnbólga Tungubólga
<u>Lifur og gall</u>	Hækkun lifrarensíma			Útfelling í gallblöðru <sup>b</sup> Kjarnagula (kernicterus) Lifrabólga <sup>c</sup> Gallteppu- lifrabólga <sup>b,c</sup>

<u>Húð og undirhúð</u>	Útbrot	Klái	Ofsaklái	Stevens-Johnson heilkenni <sup>b</sup> Húðþekju-drepslos <sup>b</sup> Regnbogaróði Bráð útbreidd grafrarútpot Lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) (sjá kafla 4.4)
<u>Nýru og þvaggfæri</u>			Blóðmiga Sykurmiga	Þvaggþurrð Útfelling í nýrum (afturkræf)
<u>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</u>		Bláæðabólga Verkur á stungustað Sóthiti	Bjúgur Kuldahrollur	
<u>Rannsóknaniðurstöður</u>		Hækkað kreatínín í blóði		Falskar jákvæðar niðurstöður á Coombs-prófi <sup>b</sup> Falskar jákvæðar niðurstöður á prófi hvað varðar galaktósadreyra <sup>b</sup> Falskar jákvæðar niðurstöður með öðrum aðferðum en ensímprófum til að greina glúkósa í þvagi <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Byggt á tilkynningum eftir markaðssetningu. Þar sem þýði af ótiltekinni stærð tilkynnti um þessi viðbrögð af sjálfsdáðum er ekki unnt að meta tíðni þeirra á áreiðanlegan hátt og því er tíðnin flokkuð sem ekki þekkt.

<sup>b</sup> Sjá kafla 4.4

<sup>c</sup> Venjulega afturkræf þegar notkun ceftriaxons er hætt

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Tilkynningar um niðurgang eftir notkun ceftriaxons kunna að tengjast *Clostridium difficile*. Hefja skal viðeigandi gjöf vökva og blóðsalta (sjá kafla 4.4).

#### Útfelling ceftriaxon-kalsíumsalts

Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um svæsnar og stundum banvænar aukaverkanir hjá fyrirburum og fullburða nýburum (á aldrinum < 28 daga) sem hafa fengið meðferð með ceftriaxon og kalsíum í bláæð. Útfellingar ceftriaxon-kalsíumsalts hafa sést í lungum og nýrum eftir dauða. Þessi mikla hættu á útfellingu hjá nýburum stafar af litlu blóðrúmmáli og lengri helmingunartíma ceftriaxons samanborið við fullorðna (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Tilkynnt hefur verið um tilfelli útfellingar ceftriaxons í þvagrás, að mestu hjá börnum sem hafa fengið meðferð með stórum skömmtum (t.d.  $\geq 80$  mg/kg/dag eða heildarskömmtum stærri en 10 g) og eru með áhættuþætti (t.d. vökvaskort, rúmlegu). Slík atvik kunna að vera með eða án einkenna og geta leitt til stíflu í þvagleiðara og bráðrar nýrnabilunar vegna skerts fráflæðis (postrenal acute renal failure), en slíkt er venjulega afturkræft eftir að notkun ceftriaxons er hætt (sjá kafla 4.4).

Vart hefur orðið við útfellingu ceftriaxon-kalsíumsalts í gallblöðru, einkum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með stærri skömmtum en hefðbundnum ráðlögðum skammti. Hjá börnum sýndu framsýnar rannsóknir breytilegt nýgengi útfellingar við notkun í bláæð sem var yfir 30% í sumum rannsóknum. Nýgengið virðist vera lægra við hægt innrennsli (20-30 mínútur). Þessi áhrif eru venjulega án einkenna en útfellingu hafa fylgt klínísk einkenni á borð við verki, ógleði og uppköst í mjög sjaldgæfum tilfellum. Mælt er með einkennamiðaðri meðferð í þessum tilfellum. Útfelling er venjulega afturkræft eftir að notkun ceftriaxons er hætt (sjá kafla 4.4).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

### **4.9 Ofskömmtun**

Við ofskömmtun getur orðið vart við einkenni eins og ógleði, uppköst og niðurgang. Ekki er hægt að draga úr þéttni ceftriaxons með blóðskilun eða kviðskilun. Ekki er til nein sérstakt móteitur. Veita skal einkennamiðaða meðferð við ofskömmtun.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Bakteríulyf til altæktrar notkunar. Þriðja kynslóð cefalósporína. ATC-flokkur: J01DD04.

#### Verkunarháttur

Ceftriaxon hamlar myndun frumveggjar baktería eftir að hafa bundist penisillínbindandi próteinum (PBP). Þetta leiðir til þess að myndun peptíðóglýkana í frumvegg stöðvast sem síðan leiðir til þess að bakteríufruman leysist upp og deyr.

#### Ónæmi

Ónæmi baktería gegn ceftriaxonu getur stafað af einum eða fleiri af eftirfarandi verkunarháttum:

- vatnsrof fyrir tilstilli beta-laktamasa, þ.m.t. breiðvirkra beta-laktamasa, karbapenemasa og AmpC-ensíma sem er hugsanlega virkjað eða hamlað með stöðugum hætti hjá tilteknum tegundum loftháðra Gram-neikvæðra baktería.
- minnkaðri sækni penisillínbindandi próteina fyrir ceftriaxonu.
- ógegndræp ytri hinna Gram-neikvæðra lífvera.
- útflæðisdælum baktería.

#### Næmismörk á næmisprófum

Næmismörk lágmarksheftistyrks (MIC), sem eru ákvörðuð af Evrópunefnd um næmisprófanir á örverum (EUCAST), eru sem hér segir:

Sýkingarvaldur	Þynningarpróf (lágmarksheftistyrkur, mg/l)	
	Næmar	Ónæmar
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	a.	a.
<i>Streptococcus</i> spp.(flokkar A, B, C og G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 <sup>c</sup> .	> 2
<i>Streptococci</i> af viridans flokki	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 <sup>c</sup> .	> 0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 <sup>c</sup> .	> 0,12
Ekki tegundartengt	≤ 1 <sup>d</sup> .	> 2

- Næmi ályktað út frá næmi fyrir cefoxitini.
- Næmi ályktað út frá næmi fyrir penisillíni.
- Stofnar sem eru með lágmarksheftistyrk yfir næmismörkum fyrir ceftriaxon eru mjög sjaldgæfir og ef þeir greinast skal endurtaka greiningu og ef niðurstaðan er staðfest, skal stofninn sendur á tilvísunarrannsóknarstofu.
- Næmismörk eiga við um dagsskammt í bláæð sem nemur 1 g x 1 og stóran skammt sem nemur a.m.k. 2 g x 1.

#### Verkun gegn tilteknum sýklum

Algengi áunnins ónæmis getur verið mismunandi eftir landsvæðum og tíma hjá viðkomandi tegundum og ákjósanlegt er að fá staðbundnar upplýsingar varðandi ónæmi, einkum þegar verið er að meðhöndla svæsnar sýkingar. Leita skal sérfræðiráðgjafar ef á þarf að halda þegar staðbundið algengi ónæmis er svo mikið að vafi leikur á um notagildi ceftriaxons við a.m.k. sumum tegundum sýkinga.

#### **Tegundir sem algengt er að séu næmar**

##### Loftháðar Gram-jákvæðar tegundir

*Staphylococcus aureus* (metisillín-næmir)<sup>‡</sup>  
 Storkuhvata-neikvæðir *Staphylococci* (metisillín-næmir)<sup>‡</sup>  
*Streptococcus pyogenes* (flokkur A)  
*Streptococcus agalactiae* (flokkur B)  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococci* af viridans flokki

##### Loftháðar Gram-neikvæðar tegundir

*Borrelia burgdorferi*  
*Haemophilus influenzae*  
*Haemophilus parainfluenzae*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Neisseria gonorrhoeae*  
*Neisseria meningitidis*  
*Proteus mirabilis*  
*Providencia* spp.  
*Treponema pallidum*

#### **Tegundir þar sem áunnið ónæmi gæti reynst vandamál**

##### Loftháðar Gram-jákvæðar tegundir

*Staphylococcus epidermidis*<sup>+</sup>  
*Staphylococcus haemolyticus*<sup>+</sup>

*Staphylococcus hominis*<sup>+</sup>

#### Loftháðar Gram-neikvæðar tegundir

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*<sup>%</sup>

*Klebsiella pneumoniae*<sup>%</sup>

*Klebsiella oxytoca*<sup>%</sup>

*Morganella morganii*

*Proteus vulgaris*

*Serratia marcescens*

#### Loftfælnar tegundir

*Bacteroides* spp.

*Fusobacterium* spp.

*Peptostreptococcus* spp.

*Clostridium perfringens*

#### **Lífverur með eðlislægt ónæmi**

#### Loftháðar Gram-jákvæðar tegundir

*Enterococcus* spp.

*Listeria monocytogenes*

#### Loftháðar Gram-neikvæðar tegundir

*Acinetobacter baumannii*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Stenotrophomonas maltophilia*

#### Loftfælnar tegundir

*Clostridium difficile*

#### Aðrar

*Chlamydia* spp.

*Chlamydophila* spp.

*Mycoplasma* spp.

*Legionella* spp.

*Ureaplasma urealyticum*

‡ Allir metisillín-ónæmir staphylokokkar eru ónæmir fyrir ceftriaxoni.

+ Tíðni ónæmis >50% á a.m.k. einu svæði

% Stofnar sem mynda breiðvirka beta-laktamasa eru alltaf ónæmir

## **5.2 Lyfjahlvörf**

### Frásög

Eftir staka inndælingu í bláæð með ceftriaxoni sem nemur 500 mg og 1 g eru meðal hámarksgildi ceftriaxons í plasma u.þ.b. 120 og 200 mg/l, í þessari röð. Eftir innrennsli í bláæð með ceftriaxoni sem nemur 500 mg, 1 g og 2 g eru gildi ceftriaxons í plasma u.þ.b. 80, 150 og 250 mg/l, í þessari röð. Eftir inndælingu í vöðva eru meðal hámarksgildi ceftriaxons í plasma u.þ.b. helmingur þess sem á sér stað eftir gjöf í bláæð með sambærilegum skammti. Hámarksþéttni í plasma eftir stakan skammt í vöðva sem nemur 1 g er u.þ.b. 81 mg/l og henni er náð 2-3 klst. eftir gjöf. Flatarmálið undir plasmaþéttni-tímaferli eftir gjöf í vöðva er sambærilegt við það sem á sér stað eftir gjöf í bláæð með sambærilegum skammti.

## Dreifing

Dreifingarrúmmál ceftriaxons er 7-12 l. Þéttni fyrir helstu sýkingavalda greinist vel yfir lágmarksheftistyrk í vef, þ.m.t. í lungum, hjarta, gallrás/lifur, hálskirtlum, miðeyra og nefslímhúð, beinum og í heila- og mænuvökva, fleiðru-, blöðruhálskirtils- og liðvökva. Vart verður við 8-15% aukningu meðal hámarksþéttni í plasma ( $C_{max}$ ) við endurtekna gjöf. Jafnvægi næst í flestum tilfellum innan 48-72 klst. eftir því hvaða íkomuleið er notuð.

### *Dreifing í tiltekna vefi*

Ceftriaxon fer yfir heilahimnu. Gegnflæðið er mest þegar heilahimnan er bólgin. Tilkynnt hefur verið um að meðal hámarksþéttni ceftriaxons í heila- og mænuvökva hjá sjúklingum með heilahimnubólgu af völdum bakteríusýkingar sé allt að 25% plasmagilda samanborið við 2% plasmagilda hjá sjúklingum sem ekki eru með bólgu í heilahimnum. Meðal hámarksþéttni ceftriaxons í heila- og mænuvökva næst u.þ.b. 4-6 klst. eftir inndælingu í bláæð. Ceftriaxon berst yfir fylgju og skilst út í brjóstamjólki með lágri þéttni (sjá kafla 4.6).

### *Próteinbinding*

Ceftriaxon binst albúminu á afturkræfan hátt. Próteinbinding í plasma er u.þ.b. 95 % við lægri þéttni í plasma en 100 mg/l. Bindingin er mettanleg og bundni hlutinn minnkar eftir því sem þéttin eykst (allt að 85% við þéttni í plasma sem nemur 300 mg/l).

## Umbrot

Ceftriaxon umbrotnar ekki í líkamanum, en bakteríur í þörmum breytir því í óvirk umbrotsefni.

## Brotthvarf

Úthreinsun heildar ceftriaxons úr plasma (bundins og óbundins) er 10-22 ml/mín. Úthreinsun um nýru er 5-12 ml/mín. 50-60% af ceftriaxonni skiljast óbreytt út með þvagi, einkum með gauklasíun, en 40-50% skiljast óbreytt út með galli. Helmingunartími heildar ceftriaxons hjá fullorðnum er u.þ.b. 8 klst.

### *Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi*

Hjá sjúklingum með vanstarfsemi nýrna eða lifrar breytast lyfjahvörf ceftriaxons aðeins lítillega og helmingunartíminn lengist örlítið (minna en tvöfalt), jafnvel hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi.

Þessi hlutfallslega litla lenging á helmingunartíma við skerta nýrnastarfsemi má skýra með aukinni úthreinsun heildar ceftriaxons eftir öðrum leiðum en um nýru vegna minnkaðrar próteinbindingar.

Vegna aukningar á úthreinsun um nýru lengist helmingunartími brotthvarfs ceftriaxons ekki heldur hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þetta er einnig vegna óbundins ceftriaxons í plasma sem á þátt í því sem virðist vera þversagnakennd aukning á úthreinsun heildar ceftriaxons með samhliða aukningu á dreifingarrúmmáli.

### *Aldraðir*

Hjá öldruðum yfir 75 ára er meðal helmingunartími brotthvarfs venjulega tvisvar til þrisvar sinnum lengri en hjá ungum fullorðnum einstaklingum.

### *Börn*

Helmingunartími ceftriaxons er lengdur hjá nýburum. Frá fæðingu og að 14 daga aldri kunna gildi óbundins ceftriaxons að hækka enn frekar vegna þátta á borð við minnkaða gauklasíun og breytta próteinbindingu. Hjá börnum er helmingunartíminn styttri en hjá nýburum og fullorðnum. Úthreinsun úr plasma og dreifingarrúmmál heildar ceftriaxons er stærra hjá nýburum, ungbörnum og börnum en fullorðnum.

## Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf ceftriaxons eru ólínuleg og allar helstu lyfjahlvarfabreytur, nema helmingunartími brothvarfs, eru skammtaháðar ef tekið er mið af heildarþéttni lyfsins sem eykst minna en hlutfallslega með skammtastærð. Ólínuleg lyfjahlvörf stafa af metnun við próteinbindingu í plasma og þeirra verður því vart fyrir heildarmagn ceftriaxons í plasma en ekki fyrir magn frjáls (óbundins) ceftriaxons.

## Tengsl lyfjahlvarfa og lyfhlrifa

Eins og á við um önnur beta-laktam sýklalyf er sú lyfjahlvarfa-/lyfhlrifabreyta sem sýnir mesta fylgni við verkun *in vivo* sá hundraðshluti skammtabilsins þar sem þéttni óbundins lyfs helst yfir lágmarksheftistyrk ceftriaxons fyrir mismunandi marktægundir (þ.e. %T > MIC).

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Dýrarannsóknir hafa sýnt að stórir skammtar af ceftriaxon-kalsíumsalti leiði til steinmyndunar og útfellinga í gallblöðru hjá hundum og öpum, sem sýnt hefur verið að gangi til baka. Dýrarannsóknir hafa hvorki sýnt eiturrhif á æxlun né erfðaeftni. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum ceftriaxons voru ekki gerðar.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Engin.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Samkvæmt upplýsingum í heimildum er ceftriaxon ósamrýmanlegt við amsakrín, vankómysín, flúkónasól, amínóglýkósíð og labetalól.

Lausnir með ceftriaxonni má hvorki blanda né bæta við önnur efni en þau sem nefnd eru í kafla 6.6. Einkum skal ekki nota lausnir sem innihalda kalsíum (t.d. Ringers lausn, Hartmanns lausn) til blöndunar í hettuglös með ceftriaxonni eða til frekari þynningar í hettuglösnum sem búið er að blanda til gjafar í bláæð þar sem útfelling getur átt sér stað. Hvorki má blanda saman ceftriaxonni og lausnum sem innihalda kalsíum né gefa samtímis, þ.m.t. full næringargjöf í æð (sjá kafla 4.2, 4.3, 4.4 og 4.8).

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

Blönduð lausn:

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 12 klst. við 25°C og í 2 daga við 2°C til 8°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími og ástand við notkun á ábyrgð notanda og venjulega ekki lengri en sem nemur 24 klst. við 2-8°C nema blöndun hafi átt sér stað með smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

15 ml hettuglas úr gleri af vatnsrofsflokki 2 eða 3 (Ph. Eur.), tappi úr bútýlgúmmi með álloki.



Pakkingastærðir: 5, 10 hettuglös.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Blandið ceftriaxonni ekki við nein önnur lyf í sömu sprautu nema 1% lídókaínhýdróklóríðlausn (aðeins til inndælingar í vöðva).

Hrista skal blönduðu lausnina í allt að 60 sekúndur til að tryggja að ceftriaxon leysist algjörlega upp.

Sýnt hefur verið fram á samrýmanleika við eftirfarandi lausnir:

- 0,9% NaCl lausn (9 mg/ml)
- 1% lídókaínhýdróklóríðlausn (10 mg/ml)
- 5% glúkósi (50 mg/ml)
- Vatn fyrir stungulyf

Aðeins skal nota þynna sem taldir eru upp í töflunum hér að neðan til blöndunar fyrir viðeigandi íkomuleið.

*Inndæling í vöðva:*

Þynnir	Ceftriaxon stofn	Rúmmál þynnis	Áætluð þéttni ceftriaxons í endanlegri lausn
1% lídókaínhýdróklóríðlausn	1 g	3 ml	285 mg/ml

Gefa skal lausnina með djúpri inndælingu í þjónvöðva (gluteal).  
Ekki skal gefa lausnir sem innihalda lídókaín í bláæð.

*Inndæling í bláæð:*

Þynnir	Ceftriaxon stofn	Rúmmál þynnis	Áætluð þéttni ceftriaxons í endanlegri lausn
Vatn fyrir stungulyf	1 g	10 ml	100 mg/ml

Gefa skal inndælinguna á 5 mínútum, beint í æð eða með slöngu fyrir innrennsli í bláæð.

Blandað stungulyf, lausn hefur fölgulan lit sem skerðir hvorki verkun né þol gangvart Ceftriaxon Fresenius Kabi.

*Innrennsli í bláæð:*

Þynnir	Ceftriaxon stofn	Rúmmál þynnis	Áætluð þéttni ceftriaxons í endanlegri lausn
0,9% NaCl lausn	1 g	20 ml	50 mg/ml
5% glúkósalausn	1 g	20 ml	50 mg/ml

Blöndun tilbúinnar lausnar til notkunar til innrennslis þarf að gera í tveimur skrefum til þess að nægilegt magn af lausn til innrennslis fáiast:

1. Ceftriaxon Fresenius Kabi 1 g innrennslistofn, lausn er blandað í hettuglasinu með 10 ml af einum af samrýmanlegu vökvunum til notkunar í bláæð. Flytja þarf lausnina í viðeigandi innrennispoka. Viðhafa þarf smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður.

2. Þynna skal lausnina með 9,5 ml eða meira af þynni þannig að endanlegt rúmmál sé 20 ml og þéttin 50 mg/ml.

Gefa skal innrennslið á a.m.k. 30 mínútum.

Mælt er með því að skola innrennisslönguna með einum af þynnunum í lok innrennslis til að tryggja að heildarrúmmál Ceftriaxon Fresenius Kabi hafi verið gefið.

(Sjá frekari upplýsingar í kafla 4.2).

Skóða skal blandaðar lausnir með tilliti til útlits. Aðeins skal nota lausnir sem eru tærar og lausar við sjáanlegar agnir. Blandað lyf er aðeins einnota og fleygja skal ónotaðri lausn.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Fresenius Kabi AB  
Rapskatan 7  
751 74 Uppsala  
Svíþjóð

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/22/014/01

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. febrúar 2022.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

2. maí 2024.