Ceftriaxon Fresenius Kabi

Fresenius Kabi

Pulver till infusionsvätska, lösning 2 g
(vitt till gulaktigt)

Antibiotikum av cefalosporintyp

Aktiv substans:
Ceftriaxon

ATC-kod:
J01DD04

Läkemedel från Fresenius Kabi omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:
Ceftriaxon Fresenius Kabi pulver till infusionsvätska, lösning 2 g; pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 1 g

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2021-10-19.

Indikationer

Ceftriaxon Fresenius Kabi är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn inklusive fullgångna nyfödda (från födseln):

- Bakteriell meningit
- Samhällsförvärvad pneumoni
- Sjukhusförvärvad pneumoni
- Akut otitis media
- Intra-abdominala infektioner
- Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
- Infektioner i ben och leder
- Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner
- Gonorré
- Syfilis
- Bakteriell endokardit

Ceftriaxon Fresenius Kabi kan användas:

- För behandling av akuta exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom hos vuxna
- För behandling av disseminerad Lyme-borrelios (tidig (stadium II) och sen (stadium III)) hos vuxna och barn inklusive nyfödda från 15 dagars ålder
- För preoperativ profylax vid kirurgiska ingrepp
- Vid behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion
- Vid behandling av patienter med bakteriemi som förekommer i association med, eller är misstänkt vara associerad med, någon av de infektioner som anges ovan

Ceftriaxon Fresenius Kabi ska administreras tillsammans med andra antibakteriella läkemedel när tänkbara orsakande bakterier inte omfattas av dess spektrum (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella läkemedel.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot ceftriaxon, mot någon annan cefalosporin eller mot något hjälpämne.
Tidigare svår överkänslighet (t.ex. anafylaktiska reaktioner) mot någon annan typ av betalaktamantibiotika (penicilliner, monobaktamer och karbapenemer).

Ceftriaxon är kontraindicerat hos:

- Prematurer upp till en postmenstrual ålder av 41 veckor (gestationsålder plus kronologisk ålder)*
- Fullgångna nyfödda (upp till 28 dagars ålder):
  - Med hyperbilirubinemi, gulsot, eller som är hypoalbuminemiska eller acidotiska eftersom dessa är tillstånd där det är troligt att bilirubinbindningen är försämrad*
  - Om de kräver (eller förväntas kräva) intravenös kalciumbehandling, eller kalciuminnehållande infusioner, på grund av risken för utfällning av ett ceftriaxonkalciumsalt (se avsnitt Varningar och försiktighet, Biverkningar och Blandbarhet).

* *In-vitro* studier har visat att ceftriaxon kan tränga undan bilirubin från dess bindningsställe till serumalbumin vilket leder till en möjlig risk för bilirubinencefalopati hos dessa patienter.
Kontraindikationer med lidokain måste uteslutas innan intramuskulär injektion av ceftriaxon ges när lidokain används som lösningsmedel (se avsnitt Varningar och försiktighet). Se produktresumén för lidokain, speciellt kontraindikationer.

Ceftriaxonlösningar innehållandes lidokain ska aldrig administreras intravenöst.

Dosering

Dosering

Doseringen styrs av infektionens svårighetsgrad lokalisering och typ av infektion, den orsakande mikroorganismens känslighet samt patientens ålder, lever- och njurfunktion.
Doserna som rekommenderas i tabellen nedan är de doser som generellt rekommenderas vid dessa indikationer. I särskilt svåra fall, bör doser i den övre delen av det rekommenderade intervallet övervägas.

Vuxna och barn över 12 år (≥50 kg)

Ceftriaxon-dos*	Behandlingsfrekvens**	Indikation
1-2 g	1 gång dagligen	Samhällsförvärvad pneumoni

Ceftriaxon-dos*	Behandlingsfrekvens**	Indikation
		Akuta exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom.
		Intra-abdominala infektioner
		Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
2 g	1 gång dagligen	Sjukhusförvärvad pneumoni
		Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner
		Infektioner i ben och leder
2-4 g	1 gång dagligen	Behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion.
		Bakteriell endokardit
		Bakteriell meningit

* Vid fastställd bakteriemi, bör doser i den övre delen av det rekommenderade intervallet övervägas.
** Administrering två gånger dagligen (var 12:e timme) kan övervägas då doser över 2 g dagligen ges.

Indikationer för vuxna och barn över 12 års ålder (≥ 50 kg) som kräver specifika doseringsscheman:

- Akut otitis media
  En enstaka intramuskulär dos av 1-2 g Ceftriaxon Fresenius Kabi kan ges. Begränsade data tyder på att i de fall patienten är svårt sjuk eller tidigare behandling har misslyckats, kan Ceftriaxon Fresenius Kabi vara effektivt när det ges som en intramuskulär dos på 1-2 g dagligen under tre dagar.

- Preoperativ profylax mot infektion i område för kirurgiskt ingrepp
  2 g som en enstaka preoperativ dos.

- Gonorréinfektion
  500 mg som en enstaka intramuskulär dos.

- Syfilis
  De doser som generellt rekommenderas är 500 mg-1 g en gång dagligen utökad till 2 g en gång dagligen för neurosyfilis under 10-14 dagar. Doseringsrekommendationerna vid syfilis, inklusive neurosyfilis, är baserade på begränsade data. Hänsyn bör tas till nationella eller lokala riktlinjer.

- Disseminerad Lyme-borrelios (tidig [stadium II] och sen [stadium III])
  2 g en gång dagligen under 14-21 dagar. De rekommenderade behandlingstiderna varierar och hänsyn bör tas till nationella eller lokala riktlinjer.

Pediatrisk population

Nyfödda och barn 15 dagar till 12 års ålder (< 50 kg)

För barn med en kroppsvikt på 50 kg eller mer ska de vuxna dos erna ges.

Ceftriaxon-dos*	**Behandlingsfrekvens****	**Indikation**
50-80 mg/kg	1 gång dagligen	Intra-abdominala infe ktioner
		Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
		Samhällsförvärvad pn eumoni
		Sjukhusförvärvad pne umoni
50-100 mg/kg (max 4 g)	1 gång dagligen	Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner
		Infektioner i ben och leder
		Behandling av neutro pena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell i nfektion
80-100 mg/kg (max 4 g)	1 gång dagligen	Bakteriell meningit
100 mg/kg (max 4 g)	1 gång dagligen	Bakteriell endokardit

* Vid fastställd bakteriemi, bör doser i den övre delen av det rekommenderade intervallet övervägas.
** Administrering två gånger dagligen (var 12:e timme) kan övervägas då doser över 2 g dagligen ges.
Indikationer för nyfödda, spädbarn och barn 15 dagar till 12 års ålder (< 50 kg) som kräver specifikt doseringsschema:

- Akut otitis media
  För initial behandling av akut otitis media, kan en enstaka intramuskulär dos av Ceftriaxon Fresenius Kabi 50 mg/kg ges. Begränsade data tyder på att i de fall barnet är svårt sjukt eller initial behandling har misslyckats, kan Ceftriaxon Fresenius Kabi vara effektivt när det ges som en intramuskulär dos på 50 mg/kg dagligen under tre dagar.

- Preoperativ profylax mot infektion i område för kirurgiskt ingrepp
  50-80 mg/kg som en enstaka preoperativ dos.

- Syfilis
  De doser som generellt rekommenderas är 75-100 mg/kg (max 4 g) en gång dagligen under 10-14 dagar.
  Doseringsrekommendationerna vid syfilis, inklusive neurosyfilis, är baserade på mycket begränsade data. Hänsyn bör tas till nationella eller lokala riktlinjer.

- Disseminerad Lyme-borrelios (tidig [stadium II] och sen [stadium III])

50-80 mg/kg en gång dagligen under 14-21 dagar. De rekommenderade behandlingstiderna varierar och hänsyn bör tas till nationella eller lokala riktlinjer.

Nyfödda 0-14 dagar
Ceftriaxon Fresenius Kabi är kontraindicerat hos för tidigt födda upp till en postmenstrual ålder av 41 veckor (gestationsålder + kronologisk ålder).

Ceftriaxon-dos*	Behandlingsfrekvens	Indikation
20-50 mg/kg	1 gång dagligen	Intra-abdominala infektioner
		Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner
		Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
		Samhällsförvärvad pneumoni
		Sjukhusförvärvad pneumoni
		Infektioner i ben och leder
		Vid behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion.

50 mg/kg	1 gång dagligen	Bakteriell meningit
		Bakteriell endokardit

* Vid fastställd bakteriemi, bör doser i den övre delen av det rekommenderade intervallet övervägas.

En maximal daglig dos av 50 mg/kg bör inte överskridas

Indikationer för nyfödda 0-14 dagar som kräver specifikt doseringsschema.

- Akut otitis media
  För initial behandling av akut otitis media, kan en enstaka intramuskulär dos av 50 mg/kg Ceftriaxon Fresenius Kabi ges.

- Preoperativ profylax mot infektion i område för kirurgiskt ingrepp
  20-50 mg/kg som en enstaka preoperativ dos.

- Syfilis
  Den dos som generellt rekommenderas är 50 mg/kg en gång dagligen under 10-14 dagar. Doseringsrekommendationerna vid syfilis, inklusive neurosyfilis, är baserade på mycket begränsade data. Hänsyn bör tas till nationella eller lokala riktlinjer.

Behandlingstid
Behandlingstiden varierar beroende på sjukdomsförloppet. Som med antibiotikabehandling i allmänhet, bör administrering av

ceftriaxon fortsätta under 48-72 timmar efter att patienten blivit feberfri eller efter att bevis på att inga bakterier kvarstår har erhållits.

Äldre
Den rekommenderade doseringen för vuxna kräver ingen modifiering hos äldre patienter förutsatt att njur- och leverfunktion är tillfredställande.

Patienter med nedsatt leverfunktion
Tillgängliga data indikerar inget behov av dosjustering vid mild till måttligt nedsatt leverfunktion förutsatt att njurfunktionen inte är nedsatt.
Det finns inga studiedata för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Patienter med nedsatt njurfunktion
Det finns inget behov av att minska dosen av ceftriaxon hos patienter med nedsatt njurfunktion, förutsatt att leverfunktionen inte är nedsatt. Enbart i fall av preterminal njursvikt (kreatininclearance < 10 ml/min) får ceftriaxondosen inte överstiga 2 g dagligen.
Hos patienter som genomgår dialys krävs ingen ytterligare extra dosering efter dialysen. Ceftriaxon avlägsnas inte genom peritoneal - eller hemodialys. Noggrann klinisk monitorering för säkerhet och effekt är rekommenderat.

Patienter med svårt nedsatt lever- och njurfunktion

Hos patienter med både svårt nedsatt njur- och leverfunktion, rekommenderas noggrann klinisk monitorering av säkerhet och effekt.

Administreringssätt

Ceftriaxon Fresenius Kabi kan administreras som en intravenös infusion under minst 30 minuter (att föredra), som en långsam intravenös injektion under 5 minuter eller genom djup, intramuskulär injektion. Intravenös intermittent injektion ska ges under 5 minuter, företrädesvis i större vener. Intravenösa doser på 50 mg/kg eller mer hos spädbarn och barn upp till 12 års ålder ska ges som infusion. Hos nyfödda ska intravenösa doser ges under 60 minuter för att minska risken för bilirubinencefalopati (se avsnitt Kontraindikationer och 4.4). Intramuskulära injektioner ska injiceras i en relativt stor muskel och och bör inte överskrida 1 g per injektionsställe. Intramuskulär administrering ska övervägas då intravenös administrering inte är möjlig eller mindre lämplig för patienten. Doser högre än 2 g ska ges intravenöst.

Om lidokain används som lösningsmedel ska den resulterande lösningen aldrig administreras intravenöst (se avsnitt Kontraindikationer). Informationen som finns i produktresumén för lidokain bör tas i beaktande.

Ceftriaxon är kontraindicerat hos nyfödda (≤ 28 dagar) om de kräver (eller förväntas kräva) behandling med kalciuminnehållande intravenösa lösningar, inkluderande kontinuerliga kalciuminnehållande infusioner såsom parenteral nutrition, på grund av risken för ceftriaxonkalcium-utfällningar (se avsnitt Kontraindikationer).

Spädningsvätskor som innehåller kalcium (t ex Ringers lösning eller Hartmanns lösning) ska inte användas för beredning av ceftriaxon injektionsflaskor eller för att ytterligare späda en beredd lösning för intravenös administrering, på grund av att en utfällning kan bildas. En utfällning av ceftriaxonkalcium kan också bildas när ceftriaxon blandas med kalciuminnehållande lösningar i samma intravenösa administreringslinje. Därför får inte ceftriaxon och kalciuminnehållande lösningar blandas eller administreras samtidigt (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och 6.2).

För preoperativ profylax mot infektioner i område för kirurgiskt ingrepp ska ceftriaxon administreras 30-90 minuter före kirurgi.

För instruktioner om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Som med alla betalaktamantibiotika, har allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner rapporterats (se avsnitt Biverkningar). Vid fall av överkänslighetsreaktioner, ska behandling med ceftriaxon omedelbart sättas ut och lämpliga nödåtgärder måste initieras. Innan behandling inleds, ska det fastställas huruvida patienten har allvarliga överkänslighetsreaktioner mot ceftriaxon i anamnesen, mot andra cefalosporiner eller mot någon annan typ av betalaktamantibiotikum. Försiktighet ska iakttagas om ceftriaxon ges till patienter som tidigare haft icke-allvarliga överkänslighetsreaktioner mot andra betalaktamer.

Allvarliga hudbiverkningar (Stevens-Johnsons syndrom eller Lyells syndrom/toxisk epidermal nekrolys) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)), vilka kan vara livshotande eller dödliga har rapporterats i samband med behandling med ceftriaxon; frekvensen av dessa biverkningar är dock inte känd (se avsnitt Biverkningar).

Jarisch-Herxheimer-reaktion (JHR)

Vissa patienter med spiroket-infektioner kan uppleva en Jarisch-Herxheimer-reaktion (JHR) kort efter att behandlingen med ceftriaxon har påbörjats. JHR är vanligtvis ett övergående tillstånd eller kan hanteras med symtomatisk behandling. Den antibiotiska behandlingen ska inte avslutas om en sådan reaktion uppstår.

Encefalopati
Encefalopati har rapporterats vid användning av ceftriaxon (se avsnitt biverkningar), särskilt hos äldre patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt Dosering och administreringssätt) eller sjukdomar i centrala nervsystemet. Vid misstanke om ceftriaxonassocierad encefalopati (t.ex. sänkt medvetandegrad, förändrad mental status, myoklonus, kramper) ska utsättning av ceftriaxon övervägas.

Interaktioner med kalciuminnehållande produkter

Fall av dödliga reaktioner med utfällningar av kalciumceftriaxon i lungor och njurar hos prematurer och fullgångna nyfödda före en månads ålder har beskrivits. Åtminstone en av dem hade fått ceftriaxon och kalcium vid olika tidpunkter och via olika intravenösa infusionsinfarter. I tillgängliga vetenskapliga data finns

det inga rapporter av bekräftade intravaskulära utfällningar hos patienter, annat än nyfödda, behandlade med ceftriaxon och kalciuminnehållande lösningar eller några andra kalciuminnehållande produkter. *In vitro* studier visade att nyfödda har en ökad risk för utfällningar av ceftriaxonkalcium jämfört med andra åldersgrupper.

Hos patienter oavsett ålder ska ceftriaxon inte blandas eller administreras samtidigt med någon kalciuminnehållande intravenös lösning, inte ens via olika infusionsinfarter eller vid olika administrationsställen. Till patienter äldre än 28 dagar kan dock ceftriaxon och kalciuminnehållande lösningar ges efter varandra om olika infusionsinfarter används eller om infusionsinfarten byts ut eller spolats noggrant med fysiologisk koksaltlösning för att undvika utfällning. Till patienter som får näring tillförd via kontinuerlig infusion av kalciuminnehållande total parenteral nutrition (TPN) bör annan antibiotikabehandling övervägas som inte medför risk för utfällning. Om användning av ceftriaxon anses nödvändig hos patienter som kräver kontinuerlig nutrition kan TPN och ceftriaxon ges samtidigt men via olika infusionsinfarter på olika ställen. Alternativt kan infusionen av TPN avbrytas under tiden ceftriaxon ges, och noggrann spolning av infusionsinfarterna utföras mellan lösningarna (se avsnitt Kontraindikationer, Biverkningar, 5.2 och 6.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Ceftriaxon Fresenius Kabi hos nyfödda, spädbarn och barn har fastställts för de doser som beskrivs under Dosering och administreringssätt (se avsnitt Dosering och administreringssätt). Studier har visat att ceftriaxon, liksom vissa andra cefalosporiner, kan tränga bort bilirubin från serumalbumin.

Ceftriaxon Fresenius Kabi är kontraindicerat hos prematurer och fullgångna nyfödda som löper risk att utveckla bilirubinencefalopati (se avsnitt Kontraindikationer).

Immunmedierad hemolytisk anemi

En immunmedierad hemolytisk anemi har observerats hos patienter som fått cefalosporinantibiotika inklusive Ceftriaxon Fresenius Kabi (se avsnitt Biverkningar). Allvarliga fall av hemolytisk anemi, inklusive dödsfall, har rapporterats under Ceftriaxon Fresenius Kabi-behandling hos både vuxna och barn. Om en patient utvecklar anemi under behandling med ceftriaxon, bör diagnosen cefalosporinassocierad anemi övervägas och ceftriaxon sättas ut till dess att orsaken är fastställd.

Långtidsbehandling

Under långvarig behandling bör en komplett blodstatus genomföras regelbundet.

Kolit/Överväxt av icke mottagliga mikroorganismer

Antobiotikarelaterad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats för nästan alla antibiotika, inklusive ceftriaxon, och kan variera i allvarlighetsgrad från mild till livshotande. Det är därför viktigt att överväga den diagnosen hos patienter med diarré under eller efter administrering av ceftriaxon (se avsnitt Biverkning ar). Avbrytande av behandling med ceftriaxon och administrering av specifik behandling mot *Clostridium difficile* bör övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges. Superinfektioner med icke mottagliga mikroorganismer kan, som med andra antibiotika, förekomma.

Allvarlig njur- och leverinsufficiens

Vid allvarlig njur- och leversvikt rekommenderas noggrann klinisk monitorering av säkerhet och effekt (se avsnitt Dosering och administreringssätt).

Påverkan på serologiska test

Påverkan på Coombs-test kan inträffa, då Ceftriaxon Fresenius Kabi kan resultera i falskt positiva test. Ceftriaxon Fresenius Kabi kan även resultera i falska positiva test för galaktosemi (se avsnitt Biverkningar).
Icke-enzymatiska metoder för bestämning av glukos i urinen ge falskt positiva resultat. Av denna anledning bör glukosnivån i urinen under behandling med Ceftriaxon Fresenius Kabi bestämmas enzymatiskt (se avsnitt Biverkningar).

Ceftriaxon kan påverka vissa blodglukosövervakningssystem och då ge falskt låga blodglukosvärden. Se instruktioner för användning för varje system. Alternativa testmetoder ska användas vid behov.

Antibakteriellt spektrum

Ceftriaxon har ett begränsat spektrum av antibakteriell aktivitet och är eventuellt inte lämplig som monoterapi för behandling av vissa typer av infektioner om inte patogenen redan har bekräftats (se avsnitt Dosering och administreringssätt). Vid polymikrobiella infektioner, där misstänkta patogener inkluderar organismer resistenta mot ceftriaxon, bör administrering av ytterligare ett antibiotikum övervägas.

Användning av lidokain

Om lidokain används som lösningsmedel ska ceftriaxonlösningen endast användas för intramuskulär injektion. Kontraindikationer

med lidokain, varningar och annan relevant information som anges i Produktresumén för lidokain måste beaktas innan användning (se användning 4.3). Lidokainlösningen ska aldrig administreras intravenöst.

Gallvägslithiasis

Då skuggor observeras på sonogram, ska möjligheten av utfällningar av kalcium-ceftriaxon tas i beaktande. Skuggor, som har förväxlats med gallsten, har upptäckts på sonogram av gallblåsan, vanligtvis efter ceftriaxondoser på 1 g per dag eller mer. Försiktighet ska framförallt iakttagas i den pediatriska populationen. Dessa utfällningar försvinner efter avbruten ceftriaxonbehandling. Dessa resultat förknippas sällan med symtom. I symtomatiska fall rekommenderas traditionell icke-kirurgisk behandling och utsättande av behandling med ceftriaxon bör övervägas av läkaren baserat på specifik risk-/nytta-bedömning (se avsnitt Biverkningar).

Gallstas

Fall av pankreatit, eventuellt med gallvägsobstruktions-etiologi, har rapporterats hos patienter som behandlats med Ceftriaxon Fresenius Kabi (se avsnitt Biverkningar). De flesta patienter hade riskfaktorer för gallstas och inslammning, t.ex. föregående större behandling, svår sjukdom och total parenteral nutrition. En utlösande eller bidragande roll för Ceftriaxon Fresenius Kabi-relaterade gallutfällningar kan inte uteslutas.

Renal litiasis

Fall av renal litiasis har rapporterats, vilket är reversibelt efter avbruten behandling med ceftriaxon (se avsnitt Biverkningar). Vid symtomatiska fall ska sonografi utföras. Beslut om användning hos

patienter med tidigare renal litiasis eller med hyperkalciuri ska tas av läkaren baserat på specifik risk-/nytta-bedömning.

Natrium

Ceftriaxon Fresenius Kabi 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning: Detta läkemedel innehåller 82,3 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 4,1 % av WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).
Ceftriaxon Fresenius Kabi 2 g pulver till infusionsvätska, lösning: Detta läkemedel innehåller 164,6 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 8,2 % av WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Interaktioner

Använd inte kalciuminnehållande lösningar, såsom Ringer-lösning eller Hartmanns-lösning, för att lösa upp Ceftriaxon Fresenius Kabi injektionsflaskor eller ytterligare späda en upplöst injektionsflaska för intravenös administrering, eftersom utfällning kan bildas. Utfällning av ceftriaxon-kalcium kan också uppstå när ceftriaxon blandas med lösningar som innehåller kalcium och ges i samma infusionsinfart. Ceftriaxon får inte administreras samtidigt med kalciuminnehållande intravenösa lösningar, inklusive kontinuerliga infusioner som innehåller kalcium såsom parenteral nutrition via en trevägsinfart. Till patienter som inte är nyfödda kan dock ceftriaxon och kalciuminnehållande lösningar ges efter varandra, om infusionsinfarterna sköljs noggrant mellan infusionerna med en kompatibel vätska. *In vitro*-studier på plasma från vuxna och navelsträngsblod från nyfödda har visat att nyfödda barn har en

ökad risk för utfällning av ceftriaxon-kalcium (se avsnitt Dosering och administreringssätt, 4.3, Varningar och försiktighet, Biverkning ar och 6.2).

Samtidig användning av orala antikoagulantia kan förstärka anti-vitamin K-effekten och risken för blödning. Det rekommenderas att INR, International Normalised Ratio, övervakas regelbundet och att doseringen av anti-vitamin K läkemedel anpassas därefter, både under och efter behandling med ceftriaxon (se avsnitt Biverkning ar).

Det finns motstridiga uppgifter om en potentiell ökning av njurtoxiciteten av aminoglykosider vid användning med cefalosporiner. Den rekommenderade uppföljningen av aminoglykosidnivåer (och njurfunktion) i klinisk praxis ska noggrant följas i sådana fall.

I en *in-vitro* studie har antagonistiska effekter observerats vid kombinationen av kloroamfenikol och ceftriaxon. Den kliniska relevansen av detta fynd är okänd.

Det finns inga rapporter om interaktion mellan ceftriaxon och orala kalciuminnehållande produkter eller mellan intramuskulärt ceftriaxon och kalciuminnehållande produkter (intravenösa eller orala).

Hos patienter som behandlas med ceftriaxon, kan Coombs-test leda till falskt positiva resultat.

Ceftriaxon kan, i likhet med andra antibiotikum, resultera i falskt positiva test för galaktosemi.

Likaså kan icke-enzymatiska metoder för bestämning av glukos i urinen ge falskt positivt resultat. Av denna anledning bör glukosnivån i urinen under behandling med ceftriaxon bestämmas enzymatiskt.

Ingen försämring av njurfunktion har observerats efter samtidig administrering av stora doser ceftriaxon och potenta diuretika (t.ex. furosemid).

Samtidig administration av probenecid reducerar inte eliminationen av ceftriaxon.

Graviditet

Ceftriaxon passerar placentabarriären. Det finns begränsade data från användningen av ceftriaxon hos gravida kvinnor. Djurstudier indikerar inte direkt eller indirekt skadliga effekter vad gäller embryonal-/fosterutveckling, perinatal eller postnatal utveckling (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Ceftriaxon ska enbart användas under graviditet och särskilt under den första trimestern om nyttan överväger risken.

Amning

Ceftriaxon utsöndras i bröstmjölken i låga koncentrationer men vid terapeutiska doser av ceftriaxon förväntas inga effekter på ammande spädbarn. En risk för diarré och svampinfektion i mukösa

membran kan dock inte uteslutas. Möjligheten för sensitivisering bör tas i beaktande. Moderns behov av behandling med Ceftriaxon Fresenius Kabi med lidokain och fördelarna med amning måste vägas mot de potentiella riskerna för barnet och beslut fattas om amning ska avbrytas eller om behandling med ceftriaxon ska avbrytas/avstås ifrån.
Ceftriaxon ska endast användas under amning efter noggrann nytta/riskbedömning av läkaren.

Fertilitet

Reproduktionstoxikologiska studier på djur har inte visat några tecken på negativa effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet.

Trafik

Under behandling med ceftriaxon kan biverkningar förekomma (t.ex. yrsel), vilket kan påverka förmågan att köra bil eller hantera maskiner (se avsnitt Biverkningar). Patienter ska vara försiktiga vid bilkörning eller hantering av maskiner.

Biverkningar

De mest frekvent rapporterade biverkningarna för ceftriaxon är eosinofili, leukopeni, trombocytopeni, diarré, utslag och ökning av leverenzymer.
Data för att fastställa frekvensen av biverkningar för ceftriaxon är hämtade från kliniska studier.
Följande konvention har använts för att klassificering av frekvens:
Mycket vanliga (≥ 1/10)

Vanliga (≥ 1/100 - < 1/10)
Mindre vanliga (≥ 1/1000 - < 1/100)
Sällsynta (≥ 1/10 000 - < 1/1000)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens[a]
Infektioner och infestationer		Genital svampinfektion	Pseudomembranös kolit[b]	Superinfektion[b]
Blodet och lymfsystemet	Eosinofili Leukopeni Trombocytopeni	Granulocytopeni Anemi Koagulopati		Hemolytisk anemi[b] Agranulocytos
Immunsystemet				Anafylaktisk chock Anafylaktisk reaktion Anafylaktoid reaktion Överkänslighet[b] Jarisch-Herxheimer-reaktion (ingen känd frekvens) (se avsnitt

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens[a]
				varningar och försiktighet).
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Yrsel	Encefalopati	Kramp
Öron och balansorgan				Vertigo
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Bronkospasm	
Magtarmkanalen	Diarré[b] Lös avföring	Illamående Kräkning		Pankreatit[b] Stomatit Glossit
Lever och gallvägar	Ökning av leverenzymer			Utfällningar i gallblåsan[b] Kärnikterus Leverinflammation[c] Kolestatisk hepatit[b,c]
Hud och subkutan vävnad	Utslag	Pruritus	Urtikaria	Stevens-Johnsons-Syndrom[b]

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens[a]
				Toxisk epidermal nekrolys[b] Erytema multiforme Akut generaliserad exantematös pustulos Läkemedels-reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt varningar och försiktighet).
Njurar och urinvägar			Hematuri Glykosuri	Oliguri Utfällning i njurarna (reversibel)
Allmänna symtom och/eller symtom från		Flebit Smärta vid injektionsstället	Ödem Frossa	

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens[a]
administreringsstället		Pyrexi		
Undersökningar		Ökning av blodkreatinin		Falskt positivt Coombs test[b] Falskt positivt test för galaktosemi[b] Falskt positivt resultat för icke-enzymatiska metoder för glukosbestämning[b]

[a] Baserat på rapporter efter marknadsintroduktion. Då dessa biverkningar rapporteras frivilligt från en population av osäker storlek är det inte möjligt att med säkerhet uppskatta deras frekvens och de kategoriseras därför som att sakna känd frekvens.

[b] Se avsnitt Varningar och försiktighet

[c] Vanligtvis reversibel vid utsättning av ceftriaxon

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner och infestationer

Rapporter om diarré efter användning av ceftriaxon kan vara associerade med *Clostridium difficile.* Lämplig vätske- och elektrolytbehandling bör sättas in (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Ceftriaxon-kalciumsalt-utfällningar

Sällsynta, allvarliga och i vissa fall dödliga biverkningar har rapporterats hos prematura och fullgångna nyfödda (< 28 dagar ålder) som behandlats med ceftriaxon och kalcium intravenöst. Utfällningar av ceftriaxon-kalcium-salter har observerats i lungor och njurar efter döden. Den höga risken för utfällningar hos nyfödda beror på deras låga blodvolym och längre halveringstid för ceftriaxon jämfört med vuxna (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet, och Farmakokinetik).

Fall av ceftriaxonutfällningar i urinvägarna har rapporterats, främst hos barn som behandlas med antingen höga dagliga doser (t.ex. ≥ 80 mg/kg/dag) eller totala doser som överstiger 10 gram och som har andra riskfaktorer (t.ex. uttorkning eller sängliggande). Utfällningen kan vara symtomatisk eller asymtomatisk, och kan leda till ureterisk obstruktion och postrenal akut njursvikt, men är vanligtvis reversibel efter utsättande av ceftriaxon (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Utfällning av ceftriaxon-kalciumsalt i gallblåsan har observerats, främst hos patienter som behandlats med doser högre än den rekommenderade standarddosen. Hos barn har prospektiva studier visat en varierande förekomst av utfällning vid intravenös administrering, i vissa studier över 30 %. Incidensen tycks vara lägre med långsam infusion (20-30 minuter). Denna effekt är

vanligtvis asymtomatisk, men i sällsynta fall har utfällningen följts av kliniska symtom så som smärta, illamående och kräkningar. Symtomatisk behandling rekommenderas i dessa fall. Utfällning är vanligtvis reversibel efter utsättande av ceftriaxon (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

I fall av överdosering kan illamående, kräkningar och diarré uppstå. Ceftriaxonkoncentrationer kan inte minskas genom hemodialys eller peritoneal dialys. Det finns ingen specifik antidot. Behandlingen av överdosering är symtomatisk.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Ceftriaxon hämmar proteinsyntesen i bakteriens cellväggsuppbyggnad genom att binda till penicillinbindande proteiner (PBPs). Detta resulterar i en störd cellväggsuppbyggnad (peptidoglykan), vilket leder till bakteriell cellys och celldöd.

Resistens

Bakteriell resistens mot ceftriaxon kan bero på en eller flera av följande mekanismer:

- hydrolys av betalaktamaser, inklusive bredspektrumbetalaktamaser, karbapenamaser och Amp C-enzymer som kan vara inducerade eller stabilt hämmade hos vissa gramnegativa bakteriearter.
- minskad affinitet hos penicillinbindande proteiner för ceftriaxon,
- impermeabilitet i yttermembranet hos gramnegativa organism er,
- bakteriellaeffluxpumpar.

Brytpunkter för känslighetstestning

Brytpunkter för minsta inhibitoriska koncentrationen (MIC) etablerade av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) är som följande:

Patogen	Spädningstest (MIC, mg/l)	
	Känslig	Resistent
Enterobacteriaceae	≤ 1	> 2
Staphylococcus spp.	a.	a.
Streptococcus spp.	b.	b.

(Grupper A, B, C och G)		
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,5[c.]	> 2
Viridansgruppen *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
Ej artrelaterat	≤ 1[d.]	> 2

a. Känslighet härrörd från cefoxitinkänslighet.
b. Känslighet härrörd från penicillinkänslighet.
c. Isolat med en MIC för ceftriaxon över brytpunkten för känslighet är sällsynta och, om de påträffas, ska de omtestas och, om bekräftade, ska de sändas till ett referenslabb.
d. Brytpunkter gäller för en daglig intravenös dos av 1 g x 1 och en hög dos av minst 2 g x 1.

Klinisk effekt mot specifika patogener

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, framförallt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov ska expertråd sökas då den lokala resistensprevalensen är sådan att nyttan av ceftriaxon vid åtminstone vissa typer av infektioner är tveksam.

Vanligtvis känsliga arter

Grampositiva aerober

Staphylococcus aureus (meticillinkänsliga) £
Staphylococci koagulasnegativ (meticillinkänsliga) £
Streptococcus pyogenes (grupp A)
Streptococcus agalactiae (grupp B)
Streptococcus pneumoniae
Viridansgruppen *Streptococci*

Gramnegativa aerober

Borrelia burgdorferi
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoea
Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis
Providencia spp
Treponema pallidum

Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem

Grampositiva aerober

Staphylococcus epidermidis^{+}
Staphylococcus haemolyticus^{+}
Staphylococcus hominis^{+}

Gramnegativa aerober

Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli[%]

Klebsiella pneumoniae[%]

Klebsiella oxytoca[%]

Morganella M. morganii

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Anaerober

Bacteroides spp

Fusobacterium spp.

Peptostreptococcus spp

Clostridium perfringens

Naturligt resistenta organismer

Grampositiva aerober

Enterococcus spp.

Listeria monocytogenes

Gramnegativa aerober

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerober

Clostridium difficile

Övriga

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.
Legionella spp.
Ureaplasma urealyticum

£ Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistenta mot ceftriaxon.

+ Resistens >50% i åtminstone en region

% Stammar som producerar betalaktamaser med utvidgat spektrum (ESBL) är alltid resistenta

Farmakokinetik

Absorption

Efter intravenös bolusadministration av ceftriaxon 500 mg är den maximala plasmakoncentrationen av ceftriaxon ungefär 120 mg/l och för ceftriaxon 1 g ungefär 200 mg/l. Efter intravenös infusion av ceftriaxon 500 mg är den maximala plasmakoncentrationen av ceftriaxon ungefär 80 mg/l, för ceftriaxon 1 g ungefär 150 mg/l och för 2 g ungefär 250 mg/l. Efter en intramuskulär injektion är maximal plasmakoncentration ungefär hälften av de som observerats efter intravenös administrering av en ekvivalent dos. Maximal plasmakoncentration efter en intramuskulär engångsdos av 1 g ceftriaxon är 81 mg/l och uppnås 2-3 timmar efter administrering.
Arean under plasmakoncentration-tid-kurvan efter intramuskulär administrering är likvärdig med den efter intravenös administering av en ekvivalent dos.

Distribution

Distributionsvolymen för ceftriaxon är 7-12 l. Koncentrationer väl över minimala inhibitoriska koncentrationer för de mest relevanta patogenerna är detekterbara i vävnader inkluderande lunga, hjärta, gallvägar/lever, tonsiller, mellanörat, den nasala mukosan, ben och i cerebrospinal-, prostata- och synovialvätska. En 8 – 15 % ökning av de maximala plasmakoncentrationerna (C_{max}) ses vid upprepad administrering; steady state nås i de flesta fall inom 48 – 72 timmar beroende på administreringsväg.

Penetration av särskilda vävnader

Ceftriaxon penetrerar meningerna. Penetrationen är som störst då meningerna är inflammerade. Maximal plasmakoncentration i CSF hos patienter med bakteriell meningit rapporteras vara upp till 25 % av plasmakoncentrationerna jämfört med 2 % hos patienter utan inflammerade meninger. Maximal plasmakoncentration i CSF uppnås efter ungefär 4-6 timmar efter intravenös injektion. Ceftriaxon passerar placentabarriären och utsöndras i bröstmjölk i låga koncentrationer (se avsnitt Graviditet och amning).

Proteinbindning

Ceftriaxon är reversibelt bundet till albumin. Plasmaproteinbindningsgraden är ungefär 95 % vid plasmakoncentrationer under 100 mg/l. Bindningen är mättnadsbar och den bundna delen minskar med stigande kontration (upp till 85 % vid en plasmakoncentration av 300 mg/l).

Metabolism

Ceftriaxon metaboliseras inte systemiskt, utan omvandlas till inaktiva metaboliter av tarmfloran.

Eliminering

Total plasmaclearance (bundet och obundet ceftriaxon) är 10-22 ml/min. Renalt clearance är 5-12 ml/min. 50-60 % av given dos ceftriaxon utsöndras i oförändrad form i urinen, primärt genom glomerulär filtration, medan 40-50 % utsöndras i oförändrad form via gallan. Halveringstiden för totalt ceftriaxon hos vuxna är ungefär 8 timmar.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfuntion

Hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, även de med svårt nedsatt njurfunktion, är farmakokinetiken för ceftriaxon enbart minimalt förändrad med en förlängd halveringstid (mindre än tvåfaldigt).

Den relativt måttliga ökningen av halveringstiden vid nedsatt njurfunktion förklaras av en kompensatorisk ökning av icke-renalt clearence, till följd av en minskad proteinbindning och motsvarande ökning av icke-renal total plasmaclearance av ceftriaxon.

Halveringstiden hos patienter med nedsatt leverfunktion är inte förlängd på grund av en kompensatorisk ökning av renalt clearance . Även detta beror på en ökning av den obundna delen ceftriaxon i plasma, vilket bidrar till den observerade paradoxala ökningen av totalt läkemedelsclearance, med en ökning av distributionsvolym parallellt med totalclearance.

Äldre

Hos äldre personer över 75 år är den genomsnittliga halveringstid en vanligtvis två till tre gånger längre än hos unga vuxna.

Pediatrisk population

Halveringstiden för ceftriaxon är förlängd hos nyfödda. Från födseln till 14 dagars ålder, kan nivåerna av ceftriaxon öka ytterligare på grund av faktorer så som minskad glomerulär filtration och förändrad proteinbindning. Under barndomen är halveringstiden kortare än hos nyfödda och vuxna.
Total plasmaclearance och distributionsvolym av ceftriaxon är större hos nyfödda, spädbarn och barn än hos vuxna.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för ceftriaxon är icke-linjär och alla grundläggande farmakokinetiska parametrar, förutom halveringstiden, är dosberoende om det baseras på totala läkemedelskoncentrationer, ökar mindre än proportionerligt med dos. Icke-linjäriteten beror på en mättad proteinbindning och observeras därför enbart för total plasmaceftriaxon men inte för obundet ceftriaxon.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

I likhet med andra betalaktamer, uppvisar det farmakokinetiska-farmakodynamiska indexet att den bästa korrelationen med *in vivo*-effekt är andelen av doseringsintervallet där den obundna koncentrationen förblir över ceftriaxons minsta inhibitoriska koncentration (MIC) för individuella målarter (dvs. %T > MIC).

Prekliniska uppgifter

Djurstudier visar att höga doser av ceftriaxon kalciumsalt leder till bildning av konkrement och utfällningar i gallblåsan hos hundar och apor, vilket visade sig vara reversibelt. Djurstudier har inte

visat några tecken på reproduktions- eller genotoxicitet. Karcinogenicitetsstudier av ceftriaxon har inte utförts.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje injektionsflaska med pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller ceftriaxonnatrium motsvarande 1 g ceftriaxon. Natriuminnehåll: 82,3 mg (motsvarande 3,6 mmol).

Varje injektionsflaska med pulver till infusionsvätska, lösning innehåller ceftriaxonnatrium motsvarande 2 g ceftriaxon. Natriuminnehåll: 164,6 mg (motsvarande 7,2 mmol).

Produkten innehåller inga hjälpämnen eller konserveringsmedel.

Förteckning över hjälpämnen

Inga.

Blandbarhet

Baserat på litteraturrapporter är ceftriaxon inte kompatibelt med amsakrin, vankomycin, flukonazol, aminoglykosider och labetalol.

Lösningar innehållande ceftriaxon bör inte blandas med eller tillsättas till andra läkemedel, förutom de som nämns i avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring. I synnerhet ska inte spädningsvätskor innehållande kalcium, (t ex Ringer-lösning, Hartmanns-lösning) användas för att lösa upp ceftriaxon injektionsflaskor eller ytterligare späda en upplöst injektionsflaska för intravenös administrering, eftersom utfällning kan bildas.

Ceftriaxon får inte blandas eller ges samtidigt med lösningar som innehåller kalcium inklusive total parenteral nutrition (se avsnitt Dosering och administreringssätt, Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för ceftriaxon är framtagen av företaget Roche för Rocephalin®, Rocephalin® med lidokain

Miljörisk: Användning av ceftriaxon har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Ceftriaxon bryts ned i miljön.
Bioackumulering: Ceftriaxon har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Identification and characterisation

Chemical name: Ceftriaxone disodium salt hemi(heptahydrate)
CAS number: 104376-79-6 [1]
Molecular weight: 661.6 [1]
Remark: -
Brand name: Rocephalin® med lidokain [1]

Chemical name: Ceftriaxone (active substance)
CAS number: 73384-59-5
Molecular weight: 554.5872

Physico-chemical properties

Aqueous solubility: 470 g/l (22 °C) [1]

Dissociation constant, pKa: 3, approximate value [3]
Melting point: >155 °C (with decomposition) [1]
Vapour pressure: ND
Boiling point: ND
K_H: <1*E–30 atm*m3/mol QSAR
QSAR = QSAR-modelled (EPISuite, SPARC, ACD Solaris)

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the formula:

PEC (µg/L) = (A x 1'000'000'000 x (100-R)) / (365 x P x V x D x 100)
= 1.37 x 10^{-6} x A x (100 - R) = 0.008 µg/l
(PEC is given for the activ substance Ceftriaxone)

Where: Ceftriaxone disodium salt hemi(heptahydrate) 102,0281
sales data from IQVIA / LIF - kg consumption 2021
A Sold quantity =85,5252 kg/y calculated data for the active ingredient Ceftriaxone
R Removal rate = 33.7 % calculated with Simple Treat 4.0 [16]
P Population of Sweden = 10 000 000
V Volume of Wastewater = 200 l/day Default value [2]
D Factor for Dilution = 10 Default value [2]

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological Studies

Green alga (*Raphidocelis subcapitata*): [5]
ErC50 72 h (growth rate) >100 mg/l (OECD 201)
EbC50 72 h (biomass) >100 mg/l (OECD 201)
NOEC 72 h (growth rate + biomass) = 100 mg/l (OECD 201)

Cyanobacteria (*Synechococcus leopoliensis*): [11]
ErC50 72 h (growth rate) = 0.586 mg/l active substance (OECD 201)
ErC10 72 h (growth rate) = 0.294 mg/l active substance (OECD 201)
EyC50 72 h (yield) = 0.324 mg/l active substance (OECD 201)
EyC10 72 h (yield) = 0.173 mg/l active substance (OECD 201)
NOEC 72 h (growth rate + yield) = 0.1 mg/l active substance (OECD 201)

Cyanobacteria (Anabaena flos-aquae): [13]
ErC50 72 h (growth rate) = 0.0061 mg/l active substance (OECD 201)
ErC10 72 h (growth rate) = 0.00331 mg/l active substance (OECD 201)
EyC50 72 h (yield) = 0.00385 mg/l active substance (OECD 201)
EyC10 72 h (yield) = 0.00186 mg/l active substance (OECD 201)
NOEC 72 h (growth rate + yield) = 0.0016 mg/l active substance (OECD 201)

Water-flea (*Daphnia magna*): [6]
EC50 48 h (immobilization) > 100 mg/l (OECD 202)
NOEC 48 h (immobilization) = 100 mg/l (OECD 202)

Daphnia magna Reproduction: [12]
NOEC 21 d (reproductive output) = 92.0 mg/l active substance (OECD 211)
NOEC 21 d (intrinsic rate of population increase) = 28.5 mg/l active substanc(OECD 211)
NOEC 21 d (overall) = 28.5 mg/l active substance (OECD 211)

Respiration inhibition test: [7]
NOEC 3 h (respiration inhibition) = 10 mg/l (OECD 209) [7]

Micro-organisms: [8]
28 d LOEC (toxicity control, CFU) = 0.005 mg/l (OECD 301 D)

PNEC Derivation

The PNEC is based on the following data:
PNEC (µg/l) = lowest ErC10/10, where 10 is the assessment factor used. An ErC10 of 0.00331 mg/l (3.31 µg/l) for the cyanobacteria Anabaena flos-aquae has been used for this calculation. Fish has been considered not to be the relevant species, due to the low acute toxicity. This is a joint assessment performed by the AMR Industry Alliance. [1]
PNEC =3.31 µg/l / 10 =0.331 µg/l active substance

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC Ratio)

PEC Predicted Environmental Concentration = 0.008 µg/l
PNEC Predicted No Effect Concentration =0.331 µg/l
Ratio PEC/PNEC = 0.023

PEC/PNEC 0.008/0.331 = 0.023 = for Ceftriaxone active substance, which justifies the phrase 'Use of Ceftriaxone disodium has been considered to result in insignificant environmental risk.'

Degradation

Biotic Degradation

Ready biodegradability: [8]
3% after 28 days of incubation BOD/ThOD (OECD 301 D)

Inherent biodegradability: [7]

0% after 28 days of incubation BOD/ThOD (OECD 302 C)

Biodegradation in Activated Sludge (OECD 314 B) [15]
Total system DT50 primary: 0.000445 days
Total system DegT50 primary: 0.43 days
Degradation rate k based on DegT50 primary: 0.0672 h-1, used for calculation of elimination in SimpleTreat 4.0
Mineralisation DT50 ultimate: 188 days
DT50 primary: Time taken for 50% of parent to disappear by dissipation, including irreversible binding, and/or degradation processes
DegT50 primary: Time taken for 50% of parent to disappear by degradation processes alone; used for calculation in SimpleTreat
DT50 ultimate = DegT50 ultimate
Using the primary degradation rate of 0.0672 h-1 in SimpleTreat 4.0, this results in a biodegradation of 33.7% in sewage treatment. [16]
Substance specific analysis by LC-MS showed cleavage of the beta-lactam ring; demonstrating complete loss of antibiotic activity by Ceftriaxone and/or its metabolites.

Abiotic Degradation

Photodegradation:
t½ = 4 d (20 °C, light) [3]

Hydrolysis:
t½ = 61 d (4 °C, in the dark) [3]
t½ = 11 d (15 °C, in the dark) [3]
t½ = 5 d (20 °C, in the dark) [3]

t½ (20°C, buffer of ionic strength 0.6) = 8.9 h at pH 5.0, 7 d at pH 5.6, 18 d at pH 6.2, 36 d at pH 6.8, 32 d at pH 7.4, 16 d at pH 8.0; hydrolysis even faster at higher ionic
strength, i.e., faster in seawater or sewage than in 'clean' water. [9]

Ceftriaxone disodium salt hemi(heptahydrate) is neither readily, nor inherently biodegradable. However, biodegradation in sewage sludge according to OECD 314 B showed a fast primary degradation of Ceftriaxone with cleavage of the beta-lactam ring, thereby demonstrating that the antibiotic activity is completely lost during sewage treatment. With a primary degradation DegT50 of 0.43 days, this justifies the phrase 'Ceftriaxone disodium salt hemi(heptahydrate) is degraded in the environment.'

Bioaccumulation/Adsorption

$logP_{OW}$ 0.025 pH 2.0 experimental, method unknown [1]

log D -1.2 pH 7.4 experimental, method unknown [10]

K_{OC} ≤2713 pH-sensitive, QSAR; low adsorption based on $logP_{ow}$

BCF <10 QSAR

Ceftriaxone disodium has low potential for bioaccumulation.

Excretion/metabolism

Ceftriaxone is metabolised in part (unquantified) to inactive compounds. [4]

References

1. F. Hoffmann-La Roche Ltd (2022): Environmental Risk Assessment Summary for Ceftriaxone. https://www.roche.com/sustainability/environment/environmental-risk·

2. European Medicines Agency (EMA) (2006/2015): Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 01 June 2006, EMA/CHMP/SWP/447/00 corr 2.
3. Kümmerer K (2003): Eintrag von Antibiotika in die aquatische Umwelt; Anhang "Stoffdossier". Abschlussbericht, F&E-Vorhaben 298 63 722, Freiburg; www.iuk-freiburg.de/umweltforschung/index.htm.
4. Martindale (2005): Martindale, the complete drug reference, electronic version, online; 2005.
5. Study Report: NOTOX Project no. 180091: Fresh water algal growth inhibition test with Rocephin, December 1996.
6. Study Report: NOTOX Project no. 180012: Acute toxicity study in *Daphnia magna* with Rocephin, January 2008.
7. Study Report: Roche Project: Oekotoxikologische Beurteilung BWL, August 1983.
8. Alexy R, Kümpel T, Kümmerer K (2004): Assessment of degradation of 18 antibiotics in the Closed Bottle test. Chemosphere 57: 505–512.
9. Martinez-Pacheco R, Vila-Jato JL, Gómez-Amoza JL (1987): Effect of different factors on stability of ceftriaxone in solution. Il Farmaco 42(5): 131–137.
10. Zhu C, Jiang L, Chen T–M, Hwang K–K (2002): A comparative study of artificial membrane permeability assay for high throughput profiling of drug absorption potential. Eur J Med Chem 37: 399–407.
11. Study Report: Arcadis Project no. A18-00168: Ceftriaxone disodium salt hemi(heptahydrate). Cyanobacteria growth inhibition test with *Synechococcus leopoliensis*, September 2018.

12. Study Report: Arcadis Project no. A18-00169: Ceftriaxone disodium salt hemi(heptahydrate). *Daphnia magna* Reproduction Test, September 2018.
13. Study Report: Scymaris Project no. 1046.00305: Ceftriaxone disodium salt hemi(heptahydrate). Determination of toxicity to the blue-green alga Anabaena flos-aquae, August 2020
14. AMR Industry Alliance (2021): AMR Alliance Science-Based PNEC Targets for Risk Assessments. https://www.amrindustryalliance.org/shared-goals/common-antibiotic-
15. Study Report: Scymaris Project no. 1046.00306: [14C]Ceftriaxone disodium salt hemi(heptahydrate): Biodegradation in Activated Sludge, May 2022
16. Struijs (2014). SimpleTreat 4.0: a model to predict fate and emission of chemicals in wastewater treatment plants. RIVM report 601353005/2014. Model downloaded from RIVM.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Rekonstituerad lösning:
Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 12 timmar vid 25 °C och 2 dagar vid 2-8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förhållanden användarens ansvar och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2-8 °C, om inte beredningen har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Förvara injektionsflaskan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

Ceftriaxon får inte blandas i samma spruta med något annat läkemedel än 1 % lidokainhydrokloridlösning (för intramuskulär injektion).

Den rekonstituerade lösningen ska skakas upp till 60 sekunder för att säkerställa fullständig upplösning av ceftriaxon.

Ceftriaxon Fresenius Kabi 1 g:

Kompatibilitet med följande lösningar har visats:
- 9 mg/ml natriumklorid (0,9%)
- 10 mg/ml lidokainhydrokloridlösning (1 %)
- 50 mg/ml glukos (5%)
- Vatten för injektionsvätskor

Endast de spädningsvätskor som omnämns i tabellerna nedan bör användas för rekonstitution till det angivna administreringssättet.

Intramuskulär injektion:

Spädningsvätska	Ceftriaxon pulver	Volym spädningsvätska	Ungefärlig koncentration ceftriaxon i slutlig lösning
1 % lidokain hydroklorid lösning	1 g	3 ml	285 mg/ml

Lösningen skall administreras genom djup intragluteal injektion. Lösningar med lidokain ska inte administreras intravenöst.

Intravenös injektion:

Spädningsvätska	Ceftriaxon pulver	Volym spädningsvätska	Ungefärlig koncentration ceftriaxon i slutlig lösning
Vatten för injektionsvätskor	1 g	10 ml	100 mg/ml

Injektionen ska ges under minst 5 minuter, direkt i venen eller via slangen till en intravenös infusion.
Den upplösta injektionslösningen kan vara blekgul i färgen, vilket inte påverkar effekten eller tolerabiliteten av Ceftriaxon Fresenius Kabi.

Intravenös infusion:

Spädningsvätska	Ceftriaxon pulver	Volym spädningsvätska	Ungefärlig koncentration ceftriaxon i slutlig lösning
9 mg/ml NaCl lösning	1 g	20 ml	50 mg/ml
50 mg/ml Glukoslösning	1 g	20 ml	50 mg/ml

Beredning av färdig infusionslösning måste äga rum i två steg för att beredning av nödvändig volym infusionslösning ska vara möjlig:

1. Ceftriaxon Fresenius Kabi 1 g pulver till infusionsvätska, lösning, bereds med 10 ml av någon av de kompatibla vätskorna i sin injektionsflaska. Denna lösning måste överföras till lämplig

infusionspåse. Kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden måste iakttas.
2. Denna lösning ska spädas med ytterligare 9,5 ml spädningsvätska till slutlig volym på 20 ml och en koncentration på 50 mg/ml.

Infusionen bör administreras över minst 30 minuter.

Det rekommenderas att skölja infusionsslangen med någon av spädningsvätskorna i slutet av infusionen för att säkerställa att den totala volymen Ceftriaxon Fresenius Kabi administrerats.
(Se avsnitt Dosering och administreringssätt för mer information).

Ceftriaxon Fresenius Kabi 2 g:

Kompatibilitet med följande lösningar har visats:
- 9 mg/ml natriumklorid (0,9%)
- 50 mg/ml glukos (5%)

Intravenös infusion:

Spädningsvätska	Ceftriaxon pulver	Volym spädningsvätska	Ungefärlig koncentration ceftriaxon i slutlig lösning
9 mg/ml NaCl lösning	2 g	40 ml	50 mg/ml
50 mg/ml glukos-lösning	2 g	40 ml	50 mg/ml

Infusionen ska administreras under minst 30 minuter.

Färdigberedda lösningar bör inspekteras visuellt. Endast klara lösningar utan synliga partiklar får användas.
Det färdigberedda läkemedlet är endast avsett för engångsbruk, oanvänd lösning ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Pulver till infusionsvätska, lösning 2 g (vitt till gulaktigt)
10 x 2 gram injektionsflaska (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare
Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 1 g (vitt till gulaktigt)
10 x 1 gram injektionsflaska (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare