

Rocephalin[®] med lidokain

! M R F

Roche

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1 g

(Pulver: vitt till gulorange kristallint pulver. Lösning: klar färglös lösning.)

Antibiotikum av cefalosporintyp, betalaktamasstabil

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Ceftriaxon

Lidokain

ATC-kod:

J01DD54

Läkemedel från Roche omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

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

Texten är baserad på produktresumé: 2024-05-02.

Indikationer

Rocephalin med lidokain 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

Rocephalin med lidokain kan användas:

För behandling av akuta exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom hos vuxna

För behandling av disseminerad Lyme-borreliosis (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

Rocephalin med lidokain 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

Ceftriaxon

Överkänslighet mot ceftriaxon eller mot någon annan cefalosporin. 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 försämrade*
- 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 bilirubinecefalopati hos dessa patienter.

Lidokain

Kontraindikationer med lidokain måste uteslutas innan intramuskulär injektion av ceftriaxon ges när lidokain används som lösning (se avsnitt Varningar och försiktighet).

- Känd överkänslighet mot lidokain eller andra amidanestetika
- Komplett hjärtblock
- Hypovolemi

Ceftriaxonlösningar innehållandes lidokain ska aldrig administreras intravenöst.

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	Samhällsförvärdad pn eumoni
		Akuta exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom.
		Intra-abdominala infe ktioner

Ceftriaxon-dos*	Behandlingsfrekvens*	Indikation
		Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
2 g	1 gång dagligen	Sjukhusförvärvad pneumonia
		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 Rocephalin med lidokain kan ges. Begränsade data tyder på att i de fall patienten är svårt sjuk

eller tidigare behandling har misslyckats, kan Rocephalin med lidokain 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-borreliosis (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.

Pediatriisk 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 doserna ges. Den maximala dosen av lidokain hos barn får inte överstiga 5 mg/kg kroppsvikt per dosering. För överviktiga barn ska maximal dos beräknas utifrån ideal kroppsvikt för deras kön och ålder.

Ceftriaxon-dos*	Behandlingsfrekvens*	Indikation
50-80 mg/kg	1 gång dagligen	Intra-abdominala infektioner
		Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
		Samhällsförvärdad pneumonia
		Sjukhusförvärdad pneumonia
50-100 mg/kg (max 4 g)	1 gång dagligen	Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner
		Infektioner i ben och leder
		Behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion
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 50 mg/kg Rocephalin med lidokain ges. Begränsade data tyder på att i de fall barnet är svårt sjukt eller initial behandling har misslyckats, kan Rocephalin med lidokain 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-borreliosis (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

Rocephalin med lidokain är kontraindicerat hos för tidigt födda upp till en

postmenstruell 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)
		Samhällsförvärdad pnemoni
		Sjukhusförvärdad pnemoni
		Infektioner i ben och leder
50 mg/kg	1 gång dagligen	Vid behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion.
		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 Rocephalin med lidokain 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

Rocephalin med lidokain kan administreras som en djup intramuskulär injektion. Intramuskulära injektioner ska injiceras i en relativt stor muskel och bör inte överskrida 1 g per injektionsställe.

Eftersom lidokain används som lösningsmedel ska den resulterande lösningen aldrig administreras intravenöst (se avsnitt Kontraindikationer). Sprutan bör aspireras innan injektion för att kontrollera för oavsiktlig intravenös injektion.

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).

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 Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Ceftriaxon

Överkänslighetsreaktioner

Som med alla betalaktamantibiotika, har allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner rapporterats (se avsnitt Biverkningar). Överkänslighetsreaktioner kan också utvecklas till

Kounis syndrom, en allvarlig allergisk reaktion som kan leda till hjärtinfarkt (se avsnitt Biverkningar). Vid fall av överkänslighetsreaktioner, ska behandling med ceftriaxon omedelbart sättas ut och lämpliga nödgärder 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 iakttas 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).

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 tillgänglig vetenskaplig 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, Farmakokinetik och Blandbarhet).

Pediatrisk population

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

Rocephalin med lidokain 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 Rocephalin med lidokain (se avsnitt Biverkningar). Allvarliga fall av hemolytisk anemi, inklusive dödsfall, har rapporterats under behandling med Rocephalin med lidokain 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

Antibiotikarelaterad 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 Biverkningar). 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).

Påverkan på serologiska test

Påverkan på Coombs-test kan inträffa, då Rocephalin med lidokain kan resultera i falskt positiva test. Rocephalin med lidokain 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 Rocephalin med lidokain bestämmas enzymatiskt (se avsnitt Biverkningar).

Ceftriaxon kan ge falskt lägre beräknade blodglukosvärden för vissa glukosmätare. Se bruksanvisningen för respektive mätare. Alternativa testmetoder bör användas vid behov

Natrium

Detta läkemedel innehåller 85,4 mg natrium per 1 g injektionsflaska, motsvarande 4,3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

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). Vid polymikrobiella infektioner, där

misstänkta patogener inkluderar organismer resistenta mot ceftriaxon, bör administrering av ytterligare ett antibiotikum övervägas.

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 iakttas i den pediatrika 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-etologi, har rapporterats hos patienter som behandlats med Rocephalin med lidokain (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 Rocephalin med lidokain-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.

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) eller sjukdomar i centrala nervsystemet. Vid misstanke om ceftriaxonassocierad encefalopati (t.ex. sänkt medvetandegrad, förändrad mental status, myoklonus, kramper) ska utsättning av ceftriaxon övervägas.

Lidokain

Lidokain (ingår i lösningsmedlet för den intramuskulära injektionen) ska användas med försiktighet hos patienter med myastenia gravis, epilepsi, nedsatt hjärtöverledning, hjärtsvikt, bradykardi eller andningsdepression. Lidokain ska också användas med försiktighet vid samtidig användning av läkemedel som är kända för att

interagera med lidokain genom att antingen öka dess tillgänglighet eller genom additiva effekter, som t ex fenytoin. Även vid tillstånd som kan förlänga eliminering av lidokain som t ex vid nedsatt lever- eller njurfunktion, ska lidokain användas med försiktighet eftersom metaboliterna av lidokain då kan ackumuleras.

Intramuskulärt lidokain kan öka koncentrationerna av kreatininfosfokinas vilket kan interferera med diagnosen av akut hjärtinfarkt. Lidokain har visats vara porfyrinogent hos djur och ska undvikas hos personer som lider av porfyri.

Hos nyfödda är de optimala serumkoncentrationerna av lidokain som krävs för att undvika toxicitet såsom kramper och hjärtarytmi er inte kända för denna åldersgrupp.

Interaktioner

Ceftriaxon

Använd inte kalciuminnehållande lösningar, såsom Ringer-lösning eller Hartmanns-lösning, för att lösa upp Rocephalin med lidokain 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, Kontraindikationer, Varningar och försiktighet, Biverkningar och Blandbarhet).

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 Biverkningar).

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.

Lidokain

Farmakokinetiska interaktioner: lidokain är ett substrat för CYP450-enzymerna CYP1A2 och CYP3A4. Lidokainmetabolismen kan därför hämmas av samtidig administrering av CYP-hämmare (t ex klaritromycin, erytromycin, cimetidin) och förstärkas av samtidig administrering av enzyminduktorer (t ex barbiturater, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin).

Farmakodynamiska interaktioner: Systemiska toxiska effekter kan vara additiva vid samtidig användning av aktiva substanser som är strukturella analoger till lokalanestetika av amidtyp (t ex antiarytmiska läkemedel såsom mexiletin eller tokainid). Den intramuskulära injektionen av Rocephalin med lidokain ska därför administreras med särskild försiktighet till patienter som genomgår behandling med sådana läkemedel. Effekterna av

muskelavslappnande läkemedel kan förstärkas av lidokain. Se produktresumén för det samtidigt administrerade läkemedlet.

Graviditet

Ceftriaxon

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 nytta överväger risken.

Lidokain

Även om djurstudier inte har visat några tecken på fosterskador ska lidokain inte administreras under tidig graviditet om inte fördelarna bedöms överväga riskerna.

Amning

Ceftriaxon

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 Rocephalin 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.

Lidokain

Små mängder av lidokain utsöndras i bröstmjolk och risken för en allergisk reaktion hos spädbarnet, om än liten, ska tas i beaktande när lidokain används hos ammande mödrar.

Fertilitet

Ceftriaxon

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

Lidokain

Det finns inga fertilitetsdata tillgängliga för användning av lidokain.

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

Ceftriaxon

De mest frekvent rapporterade biverkningarna för ceftriaxon är eosinofili, leukopeni, trombocytopeni, diarré, utslag och ökning av leverenzymmer.

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 ($\geq 1/10$)

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

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

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

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 Agranulocytosis
Immunsystemet				Anafylaktisk chock Anafylaktisk reaktion Anafylaktoid reaktion Överkänslighet ^b

				Jarisch-Herxheimer-reaktion ^b
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Yrsel	Encefalopati	Kramp
Hjärtat				Kounis syndrom ^b
Öron och balansorgan				Vertigo
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Bronkospas m	
Magtarmkanalen	Diarré ^b Lös avföring	Illamående Kräkning		Pankreatit ^b Stomatit Glossit
Lever och gallvägar	Ökning av leverenzym er			Utfällningar i gallblåsan ^b Kärnikterus Leverinflammation ^c Kolestatisk hepatit ^{b, c}
Hud och subkutan vävnad	Utslag	Pruritus	Urtikaria	Stevens-Johnsonsyndrom ^b

				Toxisk epidermal nekrolys ^b Erytema multiforme Akut general iserad exantematös pustulos Läkemedelsr eaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) ^b
Njurar och urinvägar			Hematuri Glykosuri	Oliguri Utfällning i njurarna (rev ersibel)
Allmänna symtom och/eller symtom från administreri ngsstället		Flebit Reaktion vid injektionsstäl let Pyrexia	Ödem Frossa	
Undersöknin gar		Ökning av blodkreatinin		Falskt positivt Coombs test ^b

				Falskt positivt test för galaktosemi ^b Falskt positivt resultat för icke-enzyma tiska metoder för glukosbestä mning ^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 5.2).

Fall av utfällningar av ceftriaxon i urinvägarna har rapporterats, främst hos barn behandlade med höga doser (t.ex. ≥ 80 mg/kg/dag eller totala doser som överstiger 10 gram) och som har andra riskfaktorer (t.ex. dehydrering eller sängliggande). Utfällningen kan vara asymtomatisk eller symtomatisk 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).

Reaktioner vid injektionsstället

Intramuskulär injektion är kliniskt smärtsamt. Övriga reaktioner vid injektionsstället inkluderar erytem, extravasering vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället, utslag vid injektionsstället, klåda vid injektionsstället, inflammation vid injektionsstället, förhårdnad vid injektionsstället och hematom vid injektionsstället. Komplikationer inklusive infektion vid injektionsstället och abscess vid injektionsstället har rapporterats i sällsynta fall.

Lidokain

Data presenterade nedan beskriver de biverkningar som har observerats med användning av lidokain. Det finns inga specifika data för den kombinerade användningen av ceftriaxon och lidokain. Biverkningar av lidokain är vanligtvis resultatet av förhöjda plasmakoncentrationer som en följd av oavsiktlig intravenös injektion, för hög dosering eller snabb absorption från höggradigt vaskulära områden, eller kan vara följden av överkänslighet, idiosynkrasi eller minskad tolerans hos patienten. Systemisk toxicitet involverar främst det centrala nervssystemet och/eller hjärtkärlsystemet.

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystem			Överkänslighetsreaktioner (allergiska eller anafylaktoida reaktioner)	

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
			och anafylaktisk chock)	
Psykiska störningar				Nervositet
Centrala och perifera nervsystemet				Yrsel eller svindel, tremor, cirkumoral parestesi, domningar i tungan, dåsighet, kramper, koma
Ögon				Dimsyn, diplopi, övergående amauros
Öron och balansorgan				Tinnitus, hyperakusis
Hjärtat				Bradykardi, myokardiell depression, hjärtarytmi, hjärtstopp
Blodkärl				

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
				Hypotension, cirkulatorisk kollaps
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum				Dyspne, bronkospasm, andningsdepression
Magtarmkanalen				Illamående, kräkning
Hud och subkutan vävnad				Utslag, urtikaria, ödem (inklusive angioödem och ansiktsödem)

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

Överdoser

Ceftriaxon

Symtom

I fall av överdosering kan illamående, kräkningar och diarré uppstå.

Hantering

Ceftriaxonkoncentrationer kan inte minskas genom hemodialys eller peritoneal dialys. Det finns ingen specifik antidot. Behandlingen av överdosering är symtomatisk.

Lidokain

Symtom

Överdoser av lidokain kan manifesteras i en övergående stimulering av centrala nervsystemet med tidiga symtom: gäspning, rastlöshet, yrsel, illamående, kräkning, dysartri, ataxi, hörsel- och synstörningar. Vid måttlig förgiftning kan även ryckningar och kramper förekomma. Detta kan följas av medvetslöshet, andningsdepression och koma. Vid mycket allvarlig förgiftning, på grund av minskad myokardiell kontraktilitet och fördröjd impulsledning, kan hypotension och kardiovaskulär kollaps förväntas följas av ett fullständigt hjärtblock och hjärtstopp.

Hantering

Kramper, hypotension, andningsdepression och hjärthändelser ska behandlas efter behov. Kontinuerlig optimal syresättning,

ventilering och cirkulatoriskt stöd, samt behandling av acidosis är av avgörande betydelse.

Farmakodynamik

Ceftriaxon

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 celledöd.

Resistens

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

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

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
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	a.	a.
<i>Streptococcus</i> spp. (Grupper A, B, C och G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,5^c$.	> 2
Viridansgruppen <i>Streptococci</i>	$\leq 0,5$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,12^c$.	$> 0,12$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,12$	$> 0,12$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$\leq 0,12^c$.	$> 0,12$
Ej artrelaterat	$\leq 1^d$.	> 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.

Vanligt känsliga arter

Grampositiva aerobes

Staphylococcus aureus (meticillinkänsliga) [£]

Staphylococci koagulasnegativ (meticillinkänsliga) [£]

Streptococcus pyogenes (grupp A)

Streptococcus agalactiae (grupp B)

Streptococcus pneumoniae

Viridansgruppen *Streptococci*

Gramnegativa aerobes

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 aerobes

Staphylococcus epidermidis⁺

Staphylococcus haemolyticus⁺

Staphylococcus hominis⁺

Gramnegativa aerobes

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli[%]

Klebsiella pneumoniae[%]

Klebsiella oxytoca[%]

Morganella M. morganii

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Anaerobes

Bacteroides spp

Fusobacterium spp.

Peptostreptococcus spp

Clostridium perfringens

Naturligt resistenta organismer

Grampositiva aerobes

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

Lidokain

Lidokain (ingår i lösningsmedlet för den intramuskulära injektionen) är ett lokalanestetikum av amidtyp. Det används för att ge lokal och nervblockerande anesthesi genom användningsberoende natriumkanalsblockad. Det har en snabbt insättande effekt (ungefär 15 minuter efter en intramuskulär injektion). Effekterna kvarstår ungefär sextio till nittio minuter efter intramuskulär injektion.

I en klinisk studie visades 1% lidokainlösningsmedel reducera smärta (> 6 -faldig minskning i smärtbedömningspoäng 15 min efter injektion, $p < 0,01$) efter intramuskulär administrering av ceftriaxon.

Farmakokinetik

De farmakokinetiska resultaten presenterade nedan är baserade på studier i vilka ceftriaxon eller lidokain administrerades ensamt. Lidokain har ingen effekt på farmakokinetiken av ceftriaxon efter intramuskulär administrering av ceftriaxon.

Ceftriaxon

Absorption

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 administrering 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 bröstmjolk i låga koncentrationer (se avsnitt Graviditet).

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 koncentration (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 leverfunktion

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 clearance, 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).

Lidokain

Absorption

Lidokain absorberas snabbt med en absorptionshastighet som är beroende av vaskuläriteten i det injicerade området.

Distribution

Distributionsvolym för lidokain vid steady state är 91 l.

Penetration in i specifika vävnader

Lidokain passerar lätt placentan, och jämvikt av koncentrationen för obundet läkemedel uppnås snabbt. Graden av plasmaproteinbindning i fostret är mindre än hos modern, vilket resulterar i lägre totala plasmakoncentrationer hos fostret.

Proteinbindning

Plasmaproteinbindningen av lidokain är koncentrationsberoende och bindningen minskar med stigande koncentrationer. Vid koncentrationer av 1 till 5 µg/ml är 60%-80% lidokain proteinbundet. Bindningen är också beroende av plasmakoncentrationen av surt α -1-glykoprotein.

Lidokain har visats passera blodhjärnbarriären.

Metabolism

Lidokain metaboliseras främst i levern. De huvudsakliga metaboliterna av lidokain är monoetylglycinxylidid, glycinxylidid,

2,6-dimetylanilin och 4-hydroxy-2,6-dimetylanilin. N-dealkyleringen av lidokain till monoetylglycinxylidid anses medieras av både CYP1A2 och CYP3A4. Metaboliterna 2,6-dimetylanilin omvandlas till 4-hydroxy-2,6-dimetylanilin av CYP2A6 och CYP2E1.

Eliminering

Clearance av lidokain i plasma efter intravenös bolusadministrering är 9 till 10 ml/min/kg. Halveringstiden för elimination av lidokain efter intravenös bolusinjektion är cirka 1,5 till 2 timmar.

Halveringstiden för monoetylglycinxylidid är cirka 2,3 timmar och halveringstiden för glycinxylidid är cirka 10 timmar och kan ackumuleras efter långvarig administrering.

Endast 3% av lidokain utsöndras oförändrat via njurarna. Ungefär 73% av lidokain utsöndras i urinen som metaboliten 4-hydroxy-2,6-dimetylanilin.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Efter intravenös administrering är halveringstiden ungefär 3-faldigt förlängd hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Mild till måttligt nedsatt njurfunktion (Clcr 30-60 ml/min) påverkar inte farmakokinetiken av lidokain men kan öka ackumuleringen av metaboliten glycinxylidid efter intravenös administrering.

Clearance av lidokain minskade dock med ungefär hälften och halveringstiden är ungefär fördubblad med ökad ackumulation av metaboliten glycinxylidid hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (Clcr <30 ml/min).

Farmakokinetiken av lidokain och dess huvudsakliga metabolit monoetylglycinxylidid är inte signifikant förändrade hos hemodialyspatienter som får intravenösa doser av lidokain.

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.

Prekliniska studier av ceftriaxon och lidokain i kombination har inte utförts.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En injektionsflaska med pulver innehåller 1 g ceftriaxon som ceftriaxonnatrium.

En ml lösning innehåller 10 mg lidokainhydroklorid vilket motsvarar 35 mg lidokainhydroklorid per 3,5 ml

Förteckning över hjälpämnen

Ceftriaxon, pulver: inga

Lidokain, lösning: vatten för injektionsvätskor.

Blandbarhet

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

Lösningar innehållande ceftriaxon bör inte blandas med eller tillsättas till andra läkemedel, förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering. I synnerhet ska inte

spädningsvätskor innehållande kalcium, (t ex Ringer-lösning, Hartmanns-lösning) användas för att lösa upp ceftriaxon injektionsflaskor. Ceftriaxon får inte blandas eller ges samtidigt med lösningar som innehåller kalcium inklusive total parenteral nutrition (se avsnitt Dosering, Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Vid kombinationsbehandling med Rocephalin med lidokain och annat antibiotikum får administrering inte ske i samma spruta eller i samma infusionslösning.

Miljöpåverkan

Ceftriaxon

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:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \times 1'000'000'000 \times (100-R)) / (365 \times P \times V \times D \times 100)$$

$$= 1.37 \times 10^{-6} \times A \times (100 - R) = 0.008 \mu\text{g/l}$$

(PEC is given for the active 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 substance (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]

$PNEC = 3.31 \mu\text{g/l} / 10 = 0.331 \mu\text{g/l}$ 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:

$t_{1/2} = 4 \text{ d}$ ($20 \text{ }^{\circ}\text{C}$, light) [3]

Hydrolysis:

$t_{1/2} = 61 \text{ d}$ ($4 \text{ }^{\circ}\text{C}$, in the dark) [3]

$t_{1/2} = 11 \text{ d}$ (15 °C, in the dark) [3]

$t_{1/2} = 5 \text{ d}$ (20 °C, in the dark) [3]

$t_{1/2}$ (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

$\log P_{ow}$ 0.025 pH 2.0 experimental, method unknown [1]

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

$K_{OC} \leq 2713$ pH-sensitive, QSAR; low adsorption based on $\log P_{ow}$

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.

Lidokain

Miljörisk: Användning av lidokain har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Lidokain är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Lidokain har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

The assessment for Lidocaine is based on the following entries of sales data from sales data from IQVIA / LIF - kg consumption 2021:

Substance	CAS no.	M	kg (2021)
Lidocaine	137-58-6	234.3408	1237.9284
Lidocaine hydrochloride (monohydrat)	6108-05-0	288.8165	863.4509
Lidocaine hydrochloride (water free)	73-78-9	270.8017	11.2757
Lidocaine (total)			1948.2753

Identification and characterisation

Chemical name: Lidocaine

CAS number: 137-58-6

Molecular weight: 234.3408 [1]

Remark: -

Brand name: Rocephalin® med lidokain [1]

Physico-chemical properties

Water solubility:

4000 mg/l as Lidocaine base [10]

680000 mg/l as Lidocaine hydrochloride monohydrate [10]

Dissociation constant, pKa:

8.05 (in 170 mM NaCl at 25 °C, with no added buffers) [9]

7.84 (25 °C) [10]

Melting point:

68–69 °C as Lidocaine base [10]

76–79 °C as Lidocaine hydrochloride monohydrate [10]

Vapour pressure: ND

Boiling point: ND

K_H : 8.77*E-09 atm*m3/mol QSAR

QSAR = QSAR-modelled (EPISuite, SPARC, ACD Solaris)

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \times 1'000'000'000 \times (100-R)) / (365 \times P \times V \times D \times 100) \\ = 1.37 \times 10^{-6} \times A \times (100 - R) = 0.267 \mu\text{g/l}$$

Where:

A Sold quantity = 1948.2753 kg/y sales data from IQVIA / LIF - kg consumption 2020

R Removal rate = 0 % Default value [2]

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 (*Scenedesmus vacuolatus*): [4]

ErC50 24 h (growth rate) at pH 6.5 = 135 mg/l (no standard method)

ErC50 24 h (growth rate) at pH 7.5 = 161 mg/l (no standard method)

ErC50 24 h (growth rate) at pH 8.5 = 142 mg/l (no standard method)

ErC50 24 h (growth rate) at pH 9.0 = 128 mg/l (no standard method)

ErC50 24 h (growth rate) at pH 10.0 = 108 mg/l (no standard method)

(Algae were maintained as batch cultures in Talaquil medium at 25 °C under photosynthetically active radiation (PAR) of $170 \pm 20 \mu\text{Em}^{-2} \text{ s}^{-1}$. The buffer constitution of the medium was increased to 20 mM to reach pH-stability over the test period. The buffer constitution was varied with pH as follows: 20mM MES (2-(N morpholino)ethanesulfonic acid, CAS 4432-31-9) was used for pH 6.5, 20 mM MOPS (3-(Nmorpholino) propanesulfonic acid, CAS 1132-61-2) for pH 7.5, 20 mM HEPPS (4 (2-hydroxyethyl)-1-piperazinepropanesulfonic acid, CAS 16052-06-5) for pH 8.5, 20 mM CHES (2-(cyclohexylamino)ethanesulfonic acid, CAS 103-47-9) for pH 9.0, and 20 mM CAPS (3- (cyclohexylamino)-1-propanesulfonic acid, CAS 1135-40-6) for pH 10.0. Algae were grown in medium at the different pH values for at least 3 days before the experiment to allow for adaptation. The test was conducted using OD-readings for the determination of the growth rate μ during 24 h.) [4]

Water-flea (*Daphnia magna*): cited in: [5]

EC50 48 h (immobilization) = 112 mg/l (OECD 202)

Thamnocephalus platyurus (anostracan crustacean) [8]

LC50 24 h (mortality) = 81.7 mg/l (Thamnotoxkit microbiotest)

Zebra fish (*Danio rerio*): cited in: [5]

LC50 96 h (mortality) = 106 mg/l (OECD 203)

Zebra fish (*Danio rerio*) Embryo Test: [11]

LC50 24 h (mortality) = 23 mg/l (OECD 236, adapted)

Micro-organisms:

ND

PNEC Derivation

The PNEC is based on the following data:

PNEC (µg/l) = lowest LC50/1000, where 1000 is the assessment factor used. An LC50 of 23000 µg/l in the Zebra fish (*Danio rerio*) Embryo Test has been used for this calculation.

$$\text{PNEC} = 23000 / 1000 = 23 \text{ µg/l}$$

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC Ratio)

PEC Predicted Environmental Concentration = 0.267 µg/L

PNEC Predicted No Effect Concentration = 23 µg/L

$$\text{Ratio PEC/PNEC} = 0.012$$

PEC/PNEC = 0.267/23 = 0.012 for Lidocaine which justifies the phrase 'Use of Lidocaine has been considered to result in insignificant environmental risk.'

Degradation

Biotic Degradation

Ready biodegradability: ND

Inherent biodegradability: ND

Other degradation information: [6]

Degradation in surface water $t_{1/2} = 92$ d (laboratory, 23 °C, in the dark), $t_{1/2} = 110$ d (field, 2-28 °C, in the dark)

Abiotic Degradation

Photodegradation: $t_{1/2} = 0.4$ d (laboratory, light), $t_{1/2} = 1.3$ d (field, light) [6]

Hydrolysis: ND

Lidocaine is neither readily, nor inherently biodegradable. This justifies the phrase 'Lidocaine is potentially persistent.'

Bioaccumulation/Adsorption

$\log P_{OW}$ 1.66 QSAR [3]

$\log P_{OW}$ 2.44 method unknown, cited in: [3]

$\log D_{OW}$ 1.63 (pH 7.4, 25 °C) [9]

$\log D_{OW}$ 1.66 (phosphate buffer, pH 7.4, 25 °C) [10]

$K_{OC} \leq 420$ QSAR [3]

BCF <20 QSAR [3]

Lidocaine has low potential for bioaccumulation ($\log D_{OW} < 4$ at pH 7.4).

Excretion/metabolism

Lidocaine is metabolized chiefly by the liver. Its major degradative pathway is conversion to monoethylglycinexylidide by oxidative N-deethylation followed by hydrolysis to 2,6-xylidine. Further conversion of 2,6-xylidine to 4-hydroxy-2,6-xylidine appears to occur in man, since the latter compound excreted in urine over a 24-hour period has accounted for over 70% of an orally administered dose of lidocaine. No more than 10% of the dose is excreted as parent lidocaine. [7]

References

1. F. Hoffmann-La Roche Ltd (2021): Environmental Risk Assessment Summary for Lidocaine.
<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. US Environmental Protection Agency, EPI (Estimation Programs Interface) Suite™ v4.11.
4. Neuwoehner J, Escher BI. 2011. The pH-dependent toxicity of basic pharmaceuticals in the green algae. *Aquatic Toxicology* 101:266-275.
5. Landesumweltamt Brandenburg (LUA). 2002. Ökotoxikologische Bewertung von Humanarzneimitteln in aquatischen Ökosystemen, Band 39, Studien und Tagungsberichte (ISSN 0948-0838).
6. Rúa-Gómez PC, Püttmann W. 2013. Degradation of lidocaine, tramadol, venlafaxine and the metabolites O-desmethyltramadol and O-desmethylvenlafaxine in surface waters. *Chemosphere* 90:1952-1959.
7. Collinsworth KA, Kalman SM, Harrison DC. 1974. The clinical pharmacology of lidocaine as an antiarrhythmic drug. *Circulation*. 50(6):1217-30.
8. Nałecz-Jawecki G, Persoone G. 2006. Toxicity of selected pharmaceuticals to the anostracan crustacean *Thamnocephalus platyurus*: comparison of sublethal and lethal effect levels with the 1h Rapidtoxkit and the 24h Thamnotoxkit microbiotests. *Environ Sci Pollut Res Int*. 13(1):22-7.

9. Strichartz GR, Sanchez V, Arthur GR, Chafetz R, Martin D. 1990. Fundamental properties of local anesthetics. II. Measured octanol:buffer partition coefficients and pKa values of clinically used drugs. *Anesth Analg.* 71(2):158-70.
10. Gröningsson K, Lindgren J-E, Lundberg E, Sandberg R, Wahlén A. 1985. Lidocaine Base and Hydrochloride. *Analytical Profiles of Drug Substances.* 14:207-243.
11. Lomba L, Ribate MP, Zuriaga E, García CB, Giner B. 2019. Acute and subacute effects of drugs in embryos of *Danio rerio* . QSAR grouping and modelling. *Ecotoxicol Environ Saf.* 172:232-239.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska eller ampull: 3 år

Kemisk och fysikalisk stabilitet för färdigberett läkemedel har visats för minst 6 timmar vid 25°C och 24 timmar vid 2-8 °C

Ur mikrobiologisk synpunkt bör läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och ska inte vara längre än vad som anges ovan för den kemiska och fysikaliska stabiliteten för färdigberett läkemedel.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvara injektionsflaskan i yttre kartongen. Ljuskänsligt.

Rocephalin med lidokain pulver ska inte blandas i samma spruta med andra läkemedel än 10 mg/ml lidokainhydrokloridlösning (endast för intramuskulär injektion).

Hantering

Rocephalin med lidokain pulver bereds fullständigt i sitt respektive lösningsmedel inom 150 sekunder. Den beredda lösningen är en klar lösning med en gul till brungul färg.

Användning hos vuxna och barn över 12 år (≥ 50 kg)

1 g Rocephalin med lidokain pulver löses i 3,5 ml av 10 mg/ml lidokainhydrokloridlösning. Injektionsflaskan ska försiktigt rullas mellan handflatorna och lösningen ska inspekteras visuellt för att säkerställa att den blandats fullständigt och att inga partiklar finns i lösningen. Lösningen ska administreras som en djup intramuskulär injektion. Doser större än 1 g bör delas upp och injiceras på mer än en plats.

Användning hos den pediatrika populationen

Nyfödda, spädbarn och barn från 15 dagar till 12 år (< 50 kg)

Undanträngningsvolymen av 1 g Rocephalin med lidokain pulver är 0,71 ml i 10 mg/ml lidokainhydrokloridlösning. Detta kräver att volymen av lösningsmedlet förskjuts för att underlätta viktberoende dosering (primärt hos barn upp till 12 års ålder), om endast del av den totala lösningen mäts upp och administreras. För att bereda lösningen till en slutlig koncentration på 285 mg/ml, bered 1 g Rocephalin med lidokain pulver i 2,9 ml av 10 mg/ml lidokainhydrokloridlösning.

Doser större än 1 g bör delas upp och injiceras på mer än en plats.

Se avsnitt Blandbarhet för mer information.

Särskilda anvisningar för destruktion

Endast för engångsansvändning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulver: vitt till gulorange kristallint pulver.

Lösning: Klar färglös lösning.

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1 g Pulver: vitt till gulorange kristallint pulver. Lösning: klar färglös lösning.

1 styck kombinationsförpackning, 232:15, F, Övriga förskrivare: tandläkare