

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ceftriaxon Fresenius Kabi 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio-/infuusiokuiva-ainepullo sisältää keftriaksoninatriumia vastaten 1 g keftriaksonia. Sisältää natriumia 82,3 mg (vastaten 3,6 mmol)/pullo.

Valmiste ei sisällä apuaineita eikä säilöntäaineita.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Injektionpullo sisältää valkoista tai kellertävää jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ceftriaxon Fresenius Kabi on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon aikuisille ja lapsille, myös vastasyntyneille (syntymästä alkaen):

- Bakterimeningiitti
- Avohoitopneumonia
- Sairaalapneumonia
- Akuutti välikorvatulehdus
- Vatsansisäiset infektiot
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot (pyelonefriitti mukaan lukien)
- Luu- ja nivelinfektiot
- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
- Tippuri
- Kупpa
- Bakteriendokardiitti.

Ceftriaxon Fresenius Kabi -valmistetta voidaan käyttää

- keuhkohtaumataudin akuuttien pahenemisvaiheiden hoitoon aikuisille
- disseminoituneen Lymen borreliosisin (varhaisvaihe [aste II] ja myöhäsvaihe [aste III]) hoitoon aikuisille ja lapsille, myös vähintään 15 vuorokauden ikäisille vastasyntyneille
- ennen leikkausta leikkauksen infektioiden estohoitoon
- kuumeista neutropeniaa sairastavien potilaiden hoitoon, kun aiheuttajaksi epäillään bakteerinfektiota
- bakteremiaa sairastavien potilaiden hoitoon, kun bakteremia liittyy tai sen epäillään liittyvän johonkin edellä mainituista infektioista.

Ceftriaxon Fresenius Kabi -valmiste on annettava muiden bakteerilääkkeiden kanssa aina silloin, kun infektion mahdollisesti aiheuttanut bakteeri ei kuulu sen vaikutuskirjoon (ks. kohta 4.4).

Paikalliset viralliset ohjeistot antibioottien asianmukaisesta käytöstä tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos riippuu infektion vaikeusasteesta, herkkyydestä, sijainnista ja tyyppistä sekä potilaan iästä ja maksan ja munuaisten toiminnasta.

Alla olevissa taulukoissa mainitut annokset ovat yleisiä suositusannoksia näissä käyttöaiheissa. Etenkin vaikeissa tapauksissa on harkittava suurimpien suositusannosten käyttöä.

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset (≥ 50 kg)

Keftriaksoniannostus*	Antotiheys**	Käyttöaiheet
1–2 g	Kerran vuorokaudessa	Avohoitopneumonia
		Keuhkohtaumataudin akuutit pahenemisvaiheet
		Vatsansisäiset infektiot
		Komplisoituneet virtsatieinfektiot (myös pyelonefriitti)
2 g	Kerran vuorokaudessa	Sairaalapneumonia
		Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
		Luu- ja nivelinfektiot
2–4 g	Kerran vuorokaudessa	Kuumeista neutropeniaa sairastavien potilaiden hoito, kun aiheuttajaksi epäillään bakteeri-infektiota
		Bakteerindokardiitti
		Bakteerimeningiitti

*Dokumentoidussa bakteremiassa on harkittava suurimpien suositusannosten käyttöä.

**Antotiheydeksi voidaan harkita kaksi kertaa vuorokaudessa (12 tunnin välein), jos annettava annos on suurempi kuin 2 g vuorokaudessa.

Erytistä annostusta edellyttävät käyttöaiheet aikuisilla ja yli 12-vuotiailla lapsilla (≥ 50 kg):

- Akuutti välikorvatulehdus:
Ceftriaxon Fresenius Kabi -valmistetta voidaan antaa 1–2 g:n kerta-annos lihakseen. Jos potilas on vaikeasti sairas tai aikaisemmin annettu hoito ei ole tehonnut, saatavilla olevat vähäiset tiedot viittaavat siihen, että Ceftriaxon Fresenius Kabi voi olla tehokas, kun sitä annetaan 1–2 g/vrk lihakseen 3 vuorokauden ajan.
- Leikkauskohdan infektioiden estohoito ennen leikkausta
2 g kerta-annoksena ennen leikkausta.
- Tippuri
500 mg kerta-annoksena lihakseen.
- Syfilis
Yleinen suositusannos on 500 mg – 1 g kerran vuorokaudessa. Annos suurennetaan hermoston syfiliksen hoidossa 2 g:aan kerran vuorokaudessa 10–14 vuorokauden ajan. Annossuositukset syfiliksen, myös hermoston syfiliksen, hoitoon perustuvat vähäiseen tietoon. Kansalliset tai paikalliset ohjeet on otettava huomioon.

- Disseminoitunut Lymen borrelioosi (varhaisvaihe [aste II] ja myöhäisvaihe [aste III])
2 g kerran vuorokaudessa 14–21 vuorokauden ajan. Hoidon suositeltu kesto vaihtelee, ja kansalliset tai paikalliset ohjeet on otettava huomioon.

Pediatriset potilaat

Vastasyntyneet, imeväisikäiset ja 15 vrk:n – 12 vuoden ikäiset lapset (< 50 kg)

Jos lapsen paino on vähintään 50 kg, annetaan tavanomainen aikuisten annostus.

Keftriaksoniannos*	Antotiheys**	Käyttöaiheet
50–80 mg/kg	Kerran vuorokaudessa	Vatsansisäiset infektiot
		Komplisoituneet virtsatieinfektiot (myös pyelonefriitti)
		Avohoitopneumonia
		Sairaalapneumonia
50–100 mg/kg (enintään 4 g)	Kerran vuorokaudessa	Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
		Luu- ja nivelinfektiot
		Kuumeista neutropeniaa sairastavien potilaiden hoito, kun aiheuttajaksi epäillään bakteeri-infektiota
80–100 mg/kg (enintään 4 g)	Kerran vuorokaudessa	Bakteerimeningiitti
100 mg/kg (enintään 4 g)	Kerran vuorokaudessa	Bakteeriendokardiitti

*Dokumentoidussa bakteremiassa on harkittava suurimpien suositusannosten käyttöä.

**Antotiheydeksi voidaan harkita kahta kertaa vuorokaudessa (12 tunnin välein), jos annettava annos on suurempi kuin 2 g vuorokaudessa.

Erityistä annostusta edellyttävät käyttöaiheet vastasyntyneillä, imeväisikäisillä ja 15 vrk:n–12 vuoden ikäisillä lapsilla (< 50 kg):

- **Akuutti välikorvatulehdus**
Akuutin välikorvatulehduksen hoidon aloitukseen voidaan Ceftriaxon Fresenius Kabi -valmistetta antaa kerta-annos 50 mg/kg lihakseen. Jos lapsen sairaus on vaikea tai aluksi annettu hoito ei ole tehonnut, saatavilla olevat vähäiset tiedot viittaavat siihen, että Ceftriaxon Fresenius Kabi voi olla tehokas, kun sitä annetaan 50 mg/kg/vrk lihakseen 3 vuorokauden ajan.
- **Leikkauskohdan infektioiden estohoito ennen leikkausta**
50–80 mg/kg kerta-annoksena ennen leikkausta.
- **Syfilis**
Yleinen suositusannos on 75–100 mg/kg (enintään 4 g) kerran vuorokaudessa 10–14 vuorokauden ajan. Annossuositukset syfiliksen, myös hermoston syfiliksen, hoitoon perustuvat hyvin vähäiseen tietoon. Kansalliset tai paikalliset ohjeet on otettava huomioon.
- **Disseminoitunut Lymen borrelioosi (varhaisvaihe [aste II] ja myöhäisvaihe [aste III])**
50–80 mg/kg kerran vuorokaudessa 14–21 vuorokauden ajan. Hoidon suositeltu kesto vaihtelee, ja kansalliset tai paikalliset ohjeet on otettava huomioon.

0–14 päivän ikäiset vastasyntyneet

Ceftriaxon Fresenius Kabi -valmisteen käyttö on vasta-aiheista keskosille korjattuun viikon 41 ikään asti (raskausviikot + elinvuikot).

Keftriaksoniannostus*	Antotiheys	Käyttöaiheet
20–50 mg/kg	Kerran vuorokaudessa	Vatsansisäiset infektiot
		Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
		Komplisoituneet virtsatieinfektiot (myös pyelonefriitti)
		Avohoitopneumonia
		Sairaalapneumonia
		Luu- ja nivelinfektiot
		Kuumeista neutropeniaa sairastavien potilaiden hoito, kun aiheuttajaksi epäillään bakteeri-infektiota
50 mg/kg	Kerran vuorokaudessa	Bakteerimeningiitti
		Bakteeriendokardiitti

*Dokumentoidussa bakteremiassa on harkittava suurimpien suositusannosten käyttöä.

Enimmäisvuorokausiannosta 50 mg/kg ei saa ylittää.

Erytistä annostusta edellyttävät käyttöaiheet vastasyntyneille (0–14 vrk):

- Akuutti välikorvatulehdus
Akuutin välikorvatulehduksen hoidon aloitukseen voidaan Ceftriaxon Fresenius Kabi -valmistetta antaa kerta-annos 50 mg/kg lihakseen.
- Leikkauskohdan infektioiden estohoito ennen leikkausta
20–50 mg/kg kerta-annoksena ennen leikkausta.
- Syfilis
Yleinen suositusannos on 50 mg/kg kerran vuorokaudessa 10–14 vuorokauden ajan.
Annossuositukset syfiliksen, myös hermoston syfiliksen, hoitoon perustuvat hyvin vähäiseen tietoon. Kansalliset tai paikalliset ohjeet on otettava huomioon.

Hoidon kesto

Hoidon kesto määräytyy sairauden kulun perusteella. Kuten antibioottihoitoja yleensä, myös keftriaksonin antoa on jatkettava vielä 48–72 tunnin ajan sen jälkeen, kun potilas on kuumeeton tai kun bakteriologinen löydös on negatiivinen.

Iäkkäät

Aikuisten suositusannostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäälle potilaalle edellyttäen, että munuaisten ja maksan toiminta on tyydyttävä.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Saatavilla olevat tiedot eivät viittaa siihen, että lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta tarvitsisi muuttaa edellyttäen, että munuaisten toiminta ei ole heikentynyt.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tutkimustietoja (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, keftriaksoniannostusta ei tarvitse muuttaa edellyttäen, että maksan toiminta ei ole heikentynyt. Vain silloin, jos potilas sairastaa preterminaalista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min), keftriaksoniannostus ei saa ylittää 2 grammaa vuorokaudessa.

Jos potilas saa dialyysihoitoa, dialyysin jälkeen ei tarvitse antaa lisäännosta. Keftriaksoni ei poistu elimistöstä peritoneaali- eikä hemodialyysillä. Turvallisuuden ja tehon tarkkaa kliinistä seurantaa suositellaan.

Vaikeaa maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Jos potilaalla on sekä vaikea munuaisten että maksan toimintahäiriö, turvallisuuden ja tehon tarkkaa kliinistä seurantaa suositellaan.

Antotapa

Ceftriaxon Fresenius Kabi voidaan antaa vähintään 30 minuutin infuusiona laskimoon (suositeltu antoreitti) tai hitaana 5 minuutin injektiona laskimoon tai injektiona syväälle lihakseen. Jaksoittaiset injektiot laskimoon on annettava 5 minuutin kestoisina mieluiten suurehkoon laskimoon. Jos imeväisikäiselle ja enintään 12-vuotiaalle lapselle annettava annos laskimoon on 50 mg/kg tai enemmän, annos on annettava infuusiona. Laskimonsisäiset annokset vastasyntyneelle on annettava 60 minuutin infuusiona mahdollisen bilirubiinienkefalopatian riskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Injektiot lihakseen annetaan syväälle johonkin suurehkoon lihakseen. Samaan kohtaan ei saa injisoida yli 1 grammaa. Antoa lihakseen on harkittava, jos anto laskimoon ei ole mahdollinen tai soveltuu potilaalle huonommin. Yli 2 g:n annos on annettava laskimoon.

Jos liuottimena käytetään lidokaiinia, näin saatua liuosta ei saa koskaan antaa laskimoon (ks. kohta 4.3). Lidokaiinin valmisteyhteenvedossa annetut tiedot on huomioitava.

Keftriaksonin käyttö on vasta-aiheista vastasyntyneelle (≤ 28 vuorokauden ikäiselle), joka tarvitsee (tai oletettavasti tarvitsee) laskimonsisäistä hoitoa, mukaan lukien jatkuvaa infuusiota, kalsiumia sisältävillä liuoksilla, esimerkiksi parenteraalista ravitsemusta. Tällainen hoito on vasta-aiheista, koska keftriaksonin ja kalsiumin yhdistelmään liittyy saostumisriski (ks. kohta 4.3).

Keftriaksonia sisältävien injektioipullojen käyttövalmiiksi saattamiseen tai käyttövalmiiksi saatetun laskimoon annettavan valmisteen jatkolaimentamiseen ei saa käyttää kalsiumia sisältäviä liuottimia (esim. Ringerin liuosta tai Hartmannin liuosta), koska tällöin voi muodostua saostumia. Keftriaksoni ja kalsium voivat saostua myös, jos keftriaksoni sekoitetaan kalsiumia sisältäviin liuoksiin samassa valmisteen laskimoon antamiseen käytettävässä infuusioletkussa. Keftriaksonia ja kalsiumia sisältäviä liuoksia ei siksi saa sekoittaa eikä antaa samanaikaisesti (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 6.2).

Ennen leikkausta annettavassa leikkauskohdan infektioiden estohoidossa keftriaksoni on annettava 30–90 minuuttia ennen leikkausta.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys keftriaksonille, muille kefalosporiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisempi vaikea yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio) muuntyyppisille beetalaktaamiantibioteille (penisilliinit, monobaktaamit ja karbapeneemit).

Keftriaksonihoito on vasta-aiheista

- keskosille 41 viikon korjattuun ikään asti (raskausviikot + elinviikot)*
- täysiaikaisille vastasyntyneille (28 päivän ikään asti)
 - joilla on hyperbilirubinemia, ikterusta tai hypoalbuminemia tai asidoosi, koska bilirubiinin sitoutuminen on näissä tiloissa todennäköisesti heikentynyt
 - jos he tarvitsevat (tai heidän odotetaan tarvitsevan) laskimoon annettavaa kalsiumhoitoa tai kalsiumia sisältäviä infuusioita, sillä keftriaksonin kalsiumsuola saattaa saostua (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 6.2).

**In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että keftriaksoni voi syrjäyttää seerumin albumiiniin sitoutunutta bilirubiinia ja siten aiheuttaa bilirubiinienkefalopatian riskin näille potilaille.

Kun liuottimena käytetään lidokaiiniliuosta, lidokaiinin vasta-aiheet on poissuljettava ennen keftriaksoni-injektiota lihakseen (ks. kohta 4.4). Katso lidokaiinin valmisteyhteenvedo, etenkin vasta-aiheet.

Lidokaiinia sisältäviä keftriaksoniliuoksia ei saa koskaan antaa laskimoon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysoireet

Kuten kaikkien beetalaktaamiantibioottien käytön yhteydessä, vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita yliherkkyysoireita on raportoitu (ks. kohta 4.8). Vaikeiden yliherkkyysoireiden ilmetessä keftriaksonihoito on lopetettava heti ja aloitettava riittävät hätätilanteen hoitotoimet. Ennen hoidon aloittamista on selvittävä, onko potilaalla aikaisemmin ollut vaikeita yliherkkyysoireita keftriaksonille, muille kefalosporiineille tai muuntyyppiselle beetalaktaamiantibiootille. Varovaisuutta on noudatettava keftriaksonin annossa potilaalle, jolle jokin muu beetalaktaamiantibiootti on aikaisemmin aiheuttanut lievää tai keskivaikeaa yliherkkyyttä.

Vaikea-asteisia ihon haittavaikutuksia (Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai Lyellin oireyhtymä/toksista epidermaalista nekrolyysiä ja yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää [DRESS]), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan, on raportoitu keftriaksonihoidon yhteydessä, mutta näiden tapahtumien esiintymistiheyttä ei tiedetä (ks. kohta 4.8).

Jarisch-Herxheimerin reaktio (JHR)

Joillekin potilaille, joilla on spirokeettainfektio, voi ilmaantua pian keftriaksonihoidon aloittamisen jälkeen Jarisch-Herxheimerin reaktio. Jarisch-Herxheimerin reaktio paranee tavallisesti itsestään tai siihen voidaan antaa oireenmukaista hoitoa. Jos tällainen reaktio ilmaantuu, antibioottiloitoa ei saa lopettaa.

Enkefalopatia

Keftriaksonin käytön yhteydessä on ilmoitettu esiintyvän enkefalopatiaa (ks. kohta 4.8) etenkin iäkkäillä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2) tai keskushermoston häiriöitä. Jos potilaalla epäillään olevan keftriaksoniin liittyvä enkefalopatia (sen oireita ovat esimerkiksi tajunnantason aleneminen, mielentilan muutokset, pakkoliikkeet ja kouristukset), on syytä harkita keftriaksonihoidon lopettamista.

Yhteisvaikutukset kalsiumia sisältävien valmisteiden kanssa

Alle 1 kuukauden ikäisillä keskosilla ja täysiaikaisilla vastasyntyneillä on kuvattu keuhkoissa ja munuaisissa kalsiumin ja keftriaksonin saostumiseen liittyneitä kuolemaan johtaneita reaktioita. Ainakin yhdessä näistä tapauksista lapsi oli saanut keftriaksonia ja kalsiumia eri ajankohtina ja eri infuusioletkujen kautta laskimoon. Käytettävissä olevissa tieteellisissä tiedoissa ei ole raportoitu

vahvistettuja laskimonsisäisiä saostumatapauksia muilla potilailla kuin vastasyntyneillä, kun he ovat saaneet keftriaksonia ja kalsiumia sisältäviä liuoksia tai jotakin muuta kalsiumia sisältävää lääkevalmistetta. Tutkimukset *in vitro* osoittivat, että keftriaksonin ja kalsiumin saostumariski on vastasyntyneillä suurempi muihin ikäryhmiin verrattuna.

Mihinkään ikäryhmään kuuluville potilaille ei saa antaa keftriaksonia kalsiumia sisältäviin laskimoon annettaviin liuksiin sekoitettuna eikä samanaikaisesti niiden kanssa, ei myöskään eri infuusioletkun kautta eikä eri antokohtaan. Keftriaksonia ja kalsiumia sisältäviä liuoksia voidaan kuitenkin antaa yli 28 päivän ikäisille potilaille, kun ne annetaan peräkkäin, jos infuusioletkut on kiinnitetty eri antokohtiin tai jos infuusioletku vaihdetaan tai huuhdellaan huolellisesti fysiologisella keittosuolaliuoksella infuusioiden välillä saostumisen välttämiseksi. Jos potilas tarvitsee jatkuvia infuusioita kalsiumia sisältävillä täydellisillä parenteraalisilla ravitsemusliuoksilla (TPN-liuoksilla), terveydenhuollon ammattilaisten voi olla syytä harkita muiden antibakteeristen hoitovaihtoehtojen käyttöä, joihin ei liity samanlaista saostumariskiä. Jos keftriaksonin käyttö katsotaan välttämättömäksi jatkuvaa ravitsemushoitoa tarvitsevalle potilaalle, TPN-liuoksia ja keftriaksonia voidaan antaa samanaikaisesti, mutta eri infuusioletkujen kautta ja eri antokohtiin. TPN-liuosinfuusio voidaan vaihtoehtoisesti keskeyttää keftriaksoni-infuusion antamisen ajaksi ja huuhdella infuusioletkut liuosten antamisen välillä (ks. kohdat 4.3, 4.8, 5.2 ja 6.2).

Pediatriset potilaat

Ceftriaxon Fresenius Kabi -hoidon turvallisuus ja tehokkuus vastasyntyneille, imeväisikäisille ja lapsille on varmistettu kohdassa Annostus ja antotapa (ks. kohta 4.2) kuvatuilla annostuksilla. Tutkimukset ovat osoittaneet, että keftriaksoni voi joidenkin muiden kefalosporiinien tavoin syrjäyttää bilirubiinin seerumin albumiinista.

Ceftriaxon Fresenius Kabi -valmisteen käyttö on vasta-aiheista keskosille ja täysiaikaisille vastasyntyneille, joilla on bilirubiinienkefalopatian riski (ks. kohta 4.3).

Immuunivälitteinen hemolyyttinen anemia

Kefalosporiinien luokkaan kuuluvia bakteerilääkkeitä, kuten Ceftriaxon Fresenius Kabi -valmistetta, saaneilla potilailla on havaittu immuunivälitteistä hemolyyttistä anemiaa (ks. kohta 4.8). Ceftriaxon Fresenius Kabi -hoidon aikana on raportoitu vaikeita hemolyyttisen anemian tapauksia, myös kuolemantapauksia, niin aikuisilla kuin lapsillakin.

Jos potilaalle kehittyy keftriaksonihoidon aikana anemia, diagnosoinnissa on harkittava kefalosporiiniin liittyvää anemiaa ja lopetettava keftriaksonihoito, kunnes anemian syy on selvillä.

Pitkäaikaishoito

Täydellinen verenkuva on tutkittava säännöllisesti pitkittyneen hoidon aikana.

Koliitti/resistenttien mikrobien liikakasvu

Bakteerilääkkeisiin liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia on raportoitu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös keftriaksonin, käytön yhteydessä. Näiden tilojen vaikeusaste voi vaihdella lievistä henkeä uhkaavaan. Siksi diagnosoinnissa on tärkeää harkita tätäkin, jos keftriaksonihoidon aikana tai sen jälkeen ilmaantuu vaikeaa ripulia (ks. kohta 4.8). Keftriaksonihoidon keskeyttämistä ja *Clostridium difficile*n täsmähoitoa on harkittava. Peristaltiikkaa estäviä lääkevalmisteita ei saa antaa.

Resistenttien mikrobien aiheuttamia superinfektioita voi esiintyä, kuten muidenkin bakteerilääkkeiden käytön yhteydessä.

Vaikea munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on vaikea munuaisten ja maksan vajaatoiminta, suositellaan turvallisuuden ja tehon tiivistä kliinistä seurantaa (ks. kohta 4.2).

Vaikutukset serologisiin testeihin

Vaikutuksia Coombsin kokeeseen saattaa esiintyä, koska Ceftriaxon Fresenius Kabi voi aiheuttaa virheellisiä positiivisia testituloksia. Ceftriaxon Fresenius Kabi voi aiheuttaa myös virheellisesti positiivisia galaktosemian testituloksia (ks. kohta 4.8).

Ei-entsyymäattinen glukoosimääritys virtsasta saattaa antaa virheellisesti positiivisen tuloksen. Virtsasta tehtäviin glukoosimäärityksiin on Ceftriaxon Fresenius Kabi -hoidon aikana käytettävä entsyymäattista menetelmää (ks. kohta 4.8).

Joitakin verensokerin seurantamenetelmiä käytettäessä keftriaksoni saattaa virheellisesti pienentää mitattuja verensokeriarvoja. Tarkista asia kunkin menetelmän käyttöohjeista. Tarvittaessa on käytettävä vaihtoehtoisia mittausten menetelmiä.

Antibakteerikirjo

Keftriaksoni on kapeakirjoinen bakteerilääke, joten se ei välttämättä sovellu ainoaksi lääkkeeksi joidenkin infektioyppien hoitoon, ellei patogeeniä ole varmistettu (ks. kohta 4.2). Sekainfektioissa on harkittava lisäantibiootin antoa, jos epäiltyjen patogeenien joukossa on keftriaksonille resistenttejä organismeja.

Lidokaiinin käyttö

Kun lidokaiinia käytetään liuottimena, keftriaksoniliuoksen saa antaa vain injektiona lihakseen. Lidokaiinin vasta-aiheet, varoitukset ja muut valmisteyhteenvedossa mainitut merkitykselliset tiedot on huomioitava ennen lidokaiinin käyttöä (ks. kohta 4.3). Lidokaiiniliuosta ei saa koskaan antaa laskimoon.

Sappikivitauti

Kun ultraäänitutkimuksessa havaitaan varjostumia, on otettava huomioon kalsiumin ja keftriaksonin yhdistelmästä johtuvan saostuman mahdollisuus. Sappirakon ultraäänitutkimuksissa on havaittu varjostumia, jotka on virheellisesti tulkittu sappikiviksi. Varjostumia on havaittu useammin silloin, kun keftriaksonin vuorokausiannos on ollut vähintään 1 grammaa. Varovaisuutta on noudatettava etenkin pediatrien potilaiden hoidossa. Saostumat häviävät keftriaksonihoidon lopettamisen jälkeen. Joissakin harvinaisissa tapauksissa kalsiumin ja keftriaksonin saostumalöydöksiin on liittynyt oireita. Oireisissa tapauksissa suositellaan konservatiivista ei-kirurgista hoitoa ja lääkärin on harkittava lääkityksen lopettamista erityisen riski-hyötyarvioinnin perusteella (ks. kohta 4.8).

Sappistaasi

Keftriaksonihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu haimatulehdusta, joka on saattanut johtua sappitieobstruktiosta (ks. kohta 4.8). Useimmissa tapauksissa potilailla oli taustalla sappistaasiin tai mikroskooppisiin sappisaostumiin altistavia riskitekijöitä, esim. edeltävä suuri hoito, vaikea sairaus tai täydellinen parenteraalinen ravitsemus. Ceftriaxon Fresenius Kabi -hoitoon liittyvien sappisaostumien mahdollista osuutta haimatulehduksen laukaisijana tai sen kehittymistä edistävänä tekijänä ei voida poissulkea.

Munuaiskivitauti

Munuaiskivitautia, joka häviää keftriaksonilääkityksen lopettamisen jälkeen, on raportoitu (ks. kohta 4.8). Oireisissa tapauksissa on tehtävä ultraäänitutkimus. Lääkärin on harkittava erityisen riski-hyötyarvioinnin perusteella, voiko valmistetta käyttää potilaalle, jolla on aiemmin ollut munuaiskivitauti tai jolla on hyperkalsiuria.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 82,3 mg natriumia per injektioipullo, joka vastaa 4,1 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuiselle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ceftriaxon Fresenius Kabi -injektioipullojen käyttökuntoon saattamiseen tai käyttökuntoon saatetun valmisteen jatkolaimentamiseen laskimoon antoa varten ei saa käyttää kalsiumia sisältäviä liuottimia (kuten Ringerin liuosta tai Hartmannin liuosta) liuoksen saostumisriskin vuoksi. Keftriaksonin ja kalsiumin yhdistelmä voi saostua myös, jos keftriaksoni sekoittuu kalsiumia sisältäviin liuoksiin samassa laskimoinfuusioletkussa. Keftriaksonia ei saa antaa samanaikaisesti kalsiumia sisältävien, laskimoon annettavien liuosten kanssa, ei myöskään kalsiumia sisältävässä jatkuvassa infuusiossa, kuten parenteraalisessa ravitsemushoidossa Y-liittimen kautta. Keftriaksonin ja kalsiumia sisältävät liuokset voi kuitenkin antaa peräkkäin (pois lukien vastasyntyneet), jos infuusioletku huuhdellaan infuusioliuosten välillä perusteellisesti jollakin yhteensopivalla nesteellä. *In vitro* -tutkimuksissa, joissa tutkittiin aikuisten ja vastasyntyneiden napanuoraveren plasmaa, keftriaksonin kalsiumsuolojen saostumisriskin todettiin suurentuneen vastasyntyneissä (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 ja 6.2).

Suun kautta otettavien antikoagulanttien samanaikainen käyttö saattaa lisätä K-vitamiinia heikentävää vaikutusta ja vuotoriskiä. International Normalised Ratio (INR) -arvoa suositellaan seuraamaan tiheästi ja säätämään K-vitamiinin vaikutusta heikentävän lääkkeen annosta vastaavasti sekä keftriaksonihoidon aikana että sen jälkeen (ks. kohta 4.8).

Näyttö aminoglykosidien munuaistoksisuuden mahdollisesta lisääntymisestä yhteiskäytössä kefalosporiinien kanssa on ristiriitaista. Tällaisessa yhteiskäytössä on suositusta aminoglykosidipitoisuuden (ja munuaisten toiminnan) seurannasta kliinisessä hoidossa noudatettava tarkoin.

Kloramfenikolin ja keftriaksonin yhdistelmällä on todettu antagonistisia vaikutuksia yhdessä *in vitro* -tutkimuksessa. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Yhteisvaikutusta ei ole raportoitu keftriaksonin ja suun kautta otettavien kalsiumia sisältävien valmisteiden välillä eikä lihakseen annettavan keftriaksonin ja (laskimoon tai suun kautta annettavien) kalsiumia sisältävien valmisteiden välillä.

Keftriaksonia saaneiden potilaiden Coombsin testitulokset voi olla virheellisesti positiivinen.

Muiden antibioottien tavoin myös keftriaksoni voi aiheuttaa virheellisen positiivisen tuloksen galaktosemiakokeessa.

Samoin ei-entsymaattisten menetelmien glukoosimääritysten tulokset virtsasta saattavat olla virheellisesti positiivisia. Keftriaksonihoidon aikana tehtävät virtsan glukoosipitoisuuden määritykset on siksi tehtävä entsymaattisella menetelmällä.

Suurten keftriaksoniannosten ja voimakkaiden diureettien (esim. furosemidin) samanaikaisen annon jälkeen ei ole todettu munuaisten toiminnan heikkenemistä.

Probenesidin samanaikainen anto ei vähennä keftriaksonin eliminaatiota.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Keftriaksoni läpäisee istukan. On vain vähän tietoja keftriaksonin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria vaikutuksia alkion/sikiön perinataaliseen ja postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Keftriaksonia saa käyttää raskauden aikana ja etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana vain, jos hoidosta saatava hyöty on riskiä suurempi.

Imetys

Keftriaksoni erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä pitoisuuksina mutta ei terapeuttisina annoksina oletettavasti vaikuta rintaruokittuun lapseen. Ripulin ja limakalvojen sieni-infektion riskiä ei kuitenkaan voida poissulkea. Herkistymisen mahdollisuus on otettava huomioon. Päätös rintaruokinnan tai keftriaksonihoidon lopettamisesta tai keftriaksonihoidosta pidättäytymisestä on tehtävä lapsen rintaruokinnasta ja äidille hoidosta saaman hyödyn perusteella.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimuksissa ei ole todettu näyttöä haitallisista vaikutuksista miehen tai naisen hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Keftriaksonihoidon aikana voi esiintyä haittavaikutuksia (esim. huimausta), mikä saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8). Potilaita on kehoitettava varovaisuuteen autoa ajaessaan tai koneita käyttäessään.

4.8 Haittavaikutukset

Keftriaksonilla yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat eosinofilia, leukopenia, trombositopenia, ripuli, ihottuma ja maksaentsyymiarvojen suureneminen.

Keftriaksonin haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritetty kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet taulukossa ovat: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmän luokka	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon^a
Infektiot		Sukupuolielinten sieni-infektio	Pseudo-membranoottinen koliitti ^b	Superinfektio ^b
Veri ja imukudos	Eosinofilia Leukopenia Trombositopenia	Granulosytopenia Anemia Koagulopatia		Hemolyyttinen anemia ^b Agranulosytoosi

Elinjärjestelmän luokka	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon ^a
Immuunijärjestelmä				Anafylaktinen sokki Anafylaktinen reaktio Anafylaktoidinen reaktio Yliherkkyys ^b Jarisch-Herxheimerin reaktio (ks. kohta 4.4)
Hermosto		Päänsärky Huimaus	Enkefalopatia	Kouristukset
Kuulo ja tasapainoelin				Kiertohuimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Bronkospasmi	
Ruoansulatus-elimistö	Ripuli ^b Löysät ulosteet	Pahoinvointi Oksentelu		Haimatulehdus ^b Suutulehdus Kielitulehdus
Maksa ja sappi	Maksaentsyymi- pitoisuuden suureneminen			Saostuma sappirakossa ^b Kernikterus Hepatiitti ^c Kolestaattinen hepatiitti ^{b,c}
Iho ja ihonalainen kudus	Ihottuma	Kutina	Nokkosihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ^b Toksinen epidermaalinen nekrolyysi ^b <i>Erythema multiforme</i> Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4)
Munuaiset ja virtsatiet			Verivirtsaisuus Glukosuria	Oliguria Saostuma munuaisissa (korjautuva)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Flebiitti Injektiokohdan kipu Kuume	Turvotus Vilunväreet	
Tutkimukset		Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen		Virheellinen positiivinen tulos Coombsin kokeessa ^b Virheellinen positiivinen tulos galaktosemia-kokeessa ^b Virheellinen positiivinen tulos ei-entsyymaattisessa glukosimäärityksessä ^b

^a Perustuu markkinoille tulon jälkeiseen raportointiin. Koska nämä reaktiot on raportoitu vapaaehtoisesti kooltaan tuntemattomassa joukossa, reaktioiden esiintymistiheyttä ei voida arvioida luotettavasti ja siksi se on luokiteltu tuntemattomaksi.

^b Ks. kohta 4.4

^c Paranee yleensä keftriaksonin lopettamisen jälkeen

Valikoitujen haettavaikutuksien kuvaus

Infektiot

Keftriaksonin käytön jälkeen on raportoitu ripulia, joka saattaa liittyä *Clostridium difficile* -bakteeriin. Asianmukainen neste- ja elektrolyyttikorvaushoito on aloitettava (ks. kohta 4.4).

Keftriaksonin kalsiumsuolan saostuminen

Keskosilla ja täysiaikaisilla vastasyntyneillä (alle 28 päivän ikäisillä) on raportoitu harvoin vaikeasteisia, toisinaan kuolemaan johtaneita haettavaikutuksia, kun heille on annettu keftriaksonia ja kalsiumia laskimoon. Saostunutta keftriaksonia ja kalsiumsuolaa on todettu kuoleman jälkeen keuhkoissa ja munuaisissa. Vastasyntyneillä esiintyvä suuri saostumariski johtuu heidän pienestä veritilavuudestaan ja keftriaksonin pidemmästä puoliintumisajasta aikuisiin verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Keftriaksonin saostumista virtsateihin on raportoitu, enimmäkseen lapsilla, jotka ovat saaneet suuria annoksia (esim. ≥ 80 mg/kg/vrk tai yli 10 gramman kokonaisannoksia), ja joilla on muita riskitekijöitä (esim. dehydraatio tai hoito vuodelevossa). Saostuma voi olla oireinen tai oireeton, ja se voi aiheuttaa virtsaputken tukkeutumista tai postrenaalista akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Tila tavallisesti kuitenkin korjautuu, kun keftriaksonihoito lopetetaan (ks. kohta 4.4).

Keftriaksonin kalsiumsuolojen saostumista sappirakkoon on havaittu, pääasiassa tavanomaista suositusannosta suuremmilla annoksilla hoidetuilla potilailla. Lapsille tehdyt prospektiiviset tutkimukset ovat osoittaneet, että laskimonsisäiseen antoon liittyvä saostumien ilmaantuvuus vaihtelee; joissakin tutkimuksissa ilmaantuvuus oli yli 30 %. Ilmaantuvuus näyttää olevan pienempi hitaan infuusion (20–30 minuuttia) yhteydessä. Saostuma on tavallisesti oireeton, mutta joissakin harvinaisissa tapauksissa saostumiin on liittynyt kliinisiä oireita, kuten kipua, pahoinvointia ja oksentelua. Tällöin suositellaan oireenmukaista hoitoa. Saostumat häviävät yleensä, kun keftriaksonihoito lopetetaan (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haettavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haettavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haettavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haettavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen mahdollisia oireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Hemodialyysi tai peritoneaalidialyysi ei pienennä keftriaksonin pitoisuuksia. Spesifistä antidoottia ei ole. Yliannostusta on hoidettava oireenmukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, kolmannen sukupolven kefalosporiinit, ATC-koodi: J01DD04.

Vaikutusmekanismi

Keftriaksoni kiinnittyy penisilliiniä sitoviin proteiineihin (PBP) ja estää siten bakteeriseinämän synteesiä. Tällöin soluseinän (peptidoglykaanin) biosynteesi keskeytyy, mikä johtaa bakteerisolun hajoamiseen ja kuolemaan.

Resistenssi

Bakteerien keftriaksoniresistenssi voi johtua yhdestä tai useammasta seuraavasta mekaniismista:

- beetalaktamaasien (mukaan lukien laajakirjoiset beetalaktamaasit [ESBL], karbapenemaasit ja Amp C -entsyymit) aiheuttama hydrolyysi, joka voi indusoida tai derepressoitua pysyvästi tietyissä aerobisissa gramnegatiivisissa bakteerilajeissa
- penisilliiniä sitovien proteiinien heikentynyt affiniteetti keftriaksoniin
- gramnegatiivisten organismien soluseinämän läpäisemättömyys
- bakteerien ulospumppausmekanismit (effluksimekanismit).

Herkkyytestauksen raja-arvot

EUCAST-komitean (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) asettamat pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) herkkyysrajat:

Patogeeni	Laimennustesti (MIC, mg/l)	
	Herkkä	Resistentti
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	a.	a.
<i>Streptococcus</i> spp. (ryhmät A, B, C ja G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 ^c .	> 2
Viridans-ryhmän streptokokit	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 ^c .	> 0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0, 12 ^c .	> 0,12
Lajeihin liittymättömät	≤ 1 ^d .	> 2

a. Herkkyys päätelty herkkyydestä kefoksitiinille.

b. Herkkyys päätelty herkkyydestä penisilliinille.

c. Isolaatit, joiden MIC-raja-arvo keftriaksonille ylittää herkän kannan raja-arvon, ovat harvinaisia. Jos sellainen isolaatti todetaan, se on testattava uudelleen. Jos testitulokset varmistuu, näyte on lähetettävä viitelaboratorioon.

d. Raja-arvot koskevat annostusta 1 g kerran päivässä laskimoon ja suuria annoksia (vähintään 2 g kerran päivässä).

Kliininen teho tiettyjä patogeenejä kohtaan

Kunkin lajin hankitun resistenssin yleisyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti ja paikallinen tieto resistenssistä on suotavaa, varsinkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on pyydettävä asiantuntija-apua, jos paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että keftriaksonin hyödyllisyys ainakin joissain infektioyhteisöissä on epäselvää.

Yleisesti herkkä lajit

Grampositiiviset aerobit

Staphylococcus aureus (metisilliinille herkkä)[‡]
Koagulaasinegatiiviset stafylokokit (metisilliinille herkkät)[‡]
Streptococcus pyogenes (ryhmä A)
Streptococcus agalactiae (ryhmä B)
Streptococcus pneumoniae
*Streptococcus pyogenes**
Viridans-ryhmän streptokokit

Gramnegatiiviset aerobit

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

Lajit, joilla hankittu resistenssi voi olla ongelma

Grampositiiviset aerobit

Staphylococcus epidermidis⁺
Staphylococcus haemolyticus⁺
Staphylococcus hominis⁺

Gramnegatiiviset aerobit

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

Anaerobit

Bacteroides fragilis

Luonnostaan resistentit organismit

Grampositiiviset aerobit

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Gramnegatiiviset aerobit

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobit

Clostridium difficile

Muut

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

Ureaplasma urealyticum

£ Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä keftriaksonille.

+ Resistenssin esiintyvyys > 50 % vähintään yhdellä alueella

% Laajakirjoista beetalaktamaasia (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) erittävät kannat ovat aina resistenttejä

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Laskimoon annettujen keftriaksonin bolusannosten jälkeen keftriaksonin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa on 500 mg:n annoksella noin 120 mg/l ja 1 gramman annoksella noin 200 mg/l. Laskimoon annetun keftriaksoni-infuusion jälkeen plasman keftriaksonipitoisuus on 500 mg:n annoksella noin 80 mg/l, 1 g:n annoksella noin 150 mg/l ja 2 g:n annoksella noin 250 mg/l.

Lihakseen annetun injektion jälkeen keftriaksonin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa on noin puolet huippupitoisuudesta, joka todetaan vastaavan suuruisen annoksen laskimoon annon jälkeen. Lihakseen annetun 1 gramman kerta-annoksen jälkeen maksimipitoisuus plasmassa on noin 81 mg/l, ja se saavutetaan 2–3 tunnissa lääkkeen annosta.

Plasman pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) on lääkkeen lihakseen annon jälkeen vastaava kuin samansuuruisen laskimoon annetun annoksen jälkeen.

Jakautuminen

Keftriaksonin jakautumistilavuus on 7–12 litraa. Useimpia merkityksellisiä patogeenejä on todettavissa MIC-arvoja selvästi suurempina pitoisuuksina kudoksissa, kuten keuhkoissa, sydämessä, sappitiehyissä/maksassa, nielurisissa, välikorvassa, nenän limakalvoissa, luissa sekä aivo-selkäydinnesteessä, keuhkopussinesteessä, prostatanesteessä ja nivelvoiteessa. Plasman keskimääräisen huippupitoisuuden (C_{max}) on havaittu suurenevan toistuvassa annossa 8–15 %; tasapainotila saavutetaan useimmissa tapauksissa 48–72 tunnin kuluessa antoreitin mukaan.

Penetraatio tiettyihin kudoksiin

Keftriaksoni läpäisee aivokalvot. Läpäisevyys on suurinta tulehtuneissa aivokalvoissa. Keftriaksonin keskimääräisen huippupitoisuuden on raportoitu olevan bakteerimeningiittiä sairastavan potilaan aivo-selkäydinnesteessä enimmillään 25 % pitoisuudesta plasmassa verrattuna 2 %:n pitoisuuteen potilaalla, jonka aivokalvot eivät ole tulehtuneet. Keftriaksonin huippupitoisuus aivo-selkäydinnesteessä saavutetaan noin 4–6 tunnin kuluttua injektioista laskimoon.

Keftriaksoni läpäisee veri-istukkaesteen ja erittyy pieninä pitoisuuksina rintamaitoon (ks. kohta 4.6).

Sitoutuminen proteiineihin

Keftriaksoni sitoutuu kumoutuvasti albumiiniin. Kun plasman keftriaksonipitoisuus on alle 100 mg/l, lääkeaineesta sitoutuu plasman proteiineihin noin 95 %. Sitoutuminen on saturoituvaa, ja sitoutunut osuus pienenee pitoisuuden suurenessa (enimmillään 85 %, silloin kun pitoisuus plasmassa on 300 mg/l).

Biotransformaatio

Keftriaksoni ei metaboloitu systeemisesti vaan muuntuu suolistoflooran vaikutuksesta inaktiivisiksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio

Keftriaksonin kokonaispuhdistuma (sitoutunut ja sitoutumaton fraktio) plasmasta on 10–22 ml/min. Munuaispuhdistuma on 5–12 ml/min. Keftriaksoniannoksesta 50–60 % erittyy pääasiassa glomerulussuodatuksen kautta muuttumattomana virtsaan, ja 40–50 % erittyy muuttumattomana sappeen. Koko keftriaksonin eliminaation puoliintumisaika on aikuisilla noin 8 tuntia.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Jos potilaalla on munuaisten tai maksan toimintahäiriö, keftriaksonin farmakokinetiikka muuttuu vain vähän puoliintumisajan pidentyessä hieman (alle kaksinkertaiseksi). Tämä koskee myös vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita.

Puoliintumisajan suhteellisen vähäinen piteneminen munuaisten vajaatoimintaan selittyy sillä, että kompensoiva puhdistuma muualla kuin munuaisissa suurenee, kun kokonaiskeftriaksonin proteiiniin sitoutuminen vähenee ja puhdistuma muualla kuin munuaisissa suurenee vastaavan asteisesti.

Maksan vajaatoiminta ei pidennä keftriaksonin eliminaation puoliintumisaikaa, koska munuaispuhdistuma suurenee kompensatorisesti. Tähän vaikuttaa myös keftriaksonin vapaan fraktion suureneminen plasmassa, mikä osaltaan edistää havaittua kokonaislääkeaineen puhdistuman paradoksaalista suurenemista, jonka yhteydessä jakautumistilavuus suurenee vastaavasti kuin kokonaispuhdistuma.

Iäkkäät

Yli 75-vuotiailla iäkkäillä potilailla keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on tavallisesti kaksin- tai kolminkertainen nuoriin aikuisiin verrattuna.

Pediatriset potilaat

Keftriaksonin puoliintumisaika on pidentynyt vastasyntyneissä. Vapaan keftriaksonin pitoisuutta syntymästä 14 päivän ikään saakka saattavat suurentaa lisää esimerkiksi glomerulussuodatuksen väheneminen tai proteiiniin sitoutumisen muuttuminen. Puoliintumisaika on lapsuusiässä lyhyempi kuin vastasyntyneillä tai aikuisilla. Kokonaiskeftriaksonin puhdistuma plasmasta ja jakautumistilavuus ovat vastasyntyneissä, imeväisikäisissä ja lapsissa suuremmat kuin aikuisissa.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Keftriaksonin farmakokinetiikka ei ole lineaarinen, ja kaikki farmakokineettiset perusparametrit (pois lukien eliminaation puoliintumisaika) riippuvat annoksesta, jos ne perustuvat lääkeaineen kokonaispitoisuuteen, ja suurenevät vähemmän kuin annokseen suhteutettuina. Ei-lineaarisuus johtuu saturoituvasta sitoutumisesta plasman proteiineihin ja on siksi todettavissa plasman kokonaiskeftriaksonin mutta ei vapaan (sitoutumattoman) keftriaksonin osalta.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Kuten muilla beetalaktaameilla, *in vivo* tehon kanssa parhaiten korreloiva farmakokineettinen/farmakodynaaminen indeksi on se annosvälin prosenttiosuus, jolla sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuus pysyy suurempana kuin bakteerien kasvun estävä keftriaksonipitoisuus (MIC) yksittäisen kohdelajin osalta (eli %T > MIC).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeista saadun näytön mukaan suuret keftriaksonikalsiumsuola-annokset aiheuttivat kivettymien ja saostumien muodostumista koirien ja apinoiden sappirakossa. Tämän vaikutuksen osoitettiin olevan korjautuva. Eläinkokeissa ei saatu näyttöä lisääntymistoksisuudesta eikä geenitoksisuudesta. Keftriaksonilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Julkaistujen raporttien perusteella keftriaksoni ei ole yhteensopiva amsakriinin, vankomysiinin, flukonatsolin, aminoglykosidien eikä labetalolin kanssa.

Keftriaksonia sisältäviä liuoksia ei saa sekoittaa tai lisätä muihin lääkeaineisiin, lukuun ottamatta niitä, jotka on mainittu kohdassa 6.6. Etenkään kalsiumia sisältäviä liuottimia (esim. Ringerin liuosta, Hartmannin liuosta) ei saa saostumisriskin vuoksi käyttää keftriaksoni-injektiopullojen käyttökuntoon saattamiseen eikä käyttökuntoon saatetun injeksiopullon jatkolaimentamiseen laskimoon antoa varten. Keftriaksonia ei saa sekoittaa kalsiumia sisältäviin liuoksiin, ei myöskään täydelliseen parenteraaliseen ravitsemukseen tarkoitettuihin liuoksiin, tai antaa samanaikaisesti tällaisten liuosten kanssa (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.4 ja 4.8).

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käyttövalmis liuos:

Käytön aikainen kemiallis-fysikaalinen säilyvyys on 12 tuntia 25 °C:ssa ja 2 vuorokautta 2–8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saisi olla yli 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei valmistusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Pidä injeksiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

15 ml lasinen (hydrolyyttinen, luokan 2 tai 3 lasi, Ph. Eur.) injeksiopullo, jossa butyylikumikorkki ja alumiinisuojaus.

Pakkaus koot: 5, 10 injeksiopulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Keftriaksonia ei saa sekoittaa samaan ruiskuun minkään muun lääkeaineen kanssa kuin 1-prosenttisen lidokaiinihydrokloridiliuoksen (vain lihaksensisäistä injeksiota varten).

Käyttökuntoon saatettua liuosta on ravistettava jopa 60 sekunnin ajan, jotta varmistetaan keftriaksonin täydellinen liukeneminen.

Yhteensopivuus on osoitettu seuraavien infuusioliuosten kanssa:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridiliuos
- 1 % (10 mg/ml) lidokaiinihydrokloridiliuos
- 5 % (50 mg/ml) glukoosiliuos
- injektionesteisiin käytettävä vesi

Vain alla olevissa taulukoissa mainittuja laimentimia tulee käyttää saatettaessa valmistetta käyttökuntoon annosteltavaksi kyseisellä antoreitillä.

Injektio lihakseen:

Laimennin	Keftriaksoni-kuiva-aine	Laimentimen määrä	Keftriaksoni-pitoisuus lopullisessa liuoksessa noin
1 % lidokaiinihydrokloridiliuos	1 g	3 ml	285 mg/ml

Injektio annetaan syväälle pakaralihakseen.
Lidokaiiniliuosta ei saa antaa laskimoon.

Injektio laskimoon:

Laimennin	Keftriaksoni-kuiva-aine	Laimentimen määrä	Keftriaksoni-pitoisuus lopullisessa liuoksessa noin
Injektionesteisiin käytettävä vesi	1 g	10 ml	100 mg/ml

Injektio annetaan vähintään 5 minuutin kestoisena joko suoraan laskimoon tai laskimoinfuusioon käytettävän letkun kautta.

Käyttökuntoon saatettu injektioiliuos on kellertävä; väri ei heikennä Ceftriaxon Fresenius Kabi 1 g -valmisteen tehoa tai siedettävyyttä.

Infuusio laskimoon:

Laimennin	Keftriaksoni-kuiva-aine	Laimentimen määrä	Keftriaksoni-pitoisuus lopullisessa liuoksessa noin
9 mg/ml NaCl-liuos	1 g	20 ml	50 mg/ml
50 mg/ml glukoosiliuos	1 g	20 ml	50 mg/ml

Käyttövalmis infuusioliuos saatetaan käyttökuntoon kahdessa vaiheessa, jotta infuusioliuosta saadaan tarvittava määrä:

1. Ceftriaxon Fresenius Kabi 1 g infuusiokuiva-aine saatetaan käyttökuntoon lisäämällä sen injektiopulloon 10 ml jotakin yhteensopivaa laskimoon annettavaa nestettä. Saatua liuos on siirrettävä sopivaan infuusiopussiin. Kaiken on tapahduttava kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

2. Näin saatu liuos on jatkolaimennettava 9,5 ml:lla laimenninta, jotta lopullisen liuoksen määrä on 20 ml ja pitoisuus 50 mg/ml.

Infuusio on annettava vähintään 30 minuutin kestoisena.

Infuusioletku on suositeltavaa huuhdella infuusion lopuksi jollakin edellä mainitulla laimentimella; näin voidaan varmistua, että koko Ceftriaxon Fresenius Kabi -annos on annettu.

(Katso lisätietoja kohdasta 4.2.)

Käyttökuntoon saatettu liuos on tarkastettava ennen antoa silmämääräisesti hiukkasten varalta. Vain kirkkaita liuoksia, joissa ei ole näkyviä hiukkasia, saa käyttää. Käyttövalmis valmiste on tarkoitettu vain kerta-antoon, ja mahdollisesti käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
SE-751 74 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23453

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.6.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.8.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.10.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ceftriaxon Fresenius Kabi 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska med pulver till injektions-/infusionsvätska innehåller ceftriaxonatrium motsvarande 1 g ceftriaxon.

Innehåller 82,3 mg natrium (motsvarande 3,6 mmol) per flaska.

Produkten innehåller inga hjälpämnen eller konserveringsmedel.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Injektionsflaskan innehåller ett vitt till gulaktigt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

- Bakteriell meningit
- Samhällsförvärd pneumoni
- Sjukhusförvärd 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 mot infektioner i området för kirurgiskt 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 4.4).

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen styrs av infektionens svårighetsgrad, känslighet, lokalisering och typ av infektion 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	Samhällsförvärd pneumoni
		Akuta exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom
		Intra-abdominala infektioner
		Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
2 g	1 gång dagligen	Sjukhusförvärd 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 (≥ 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 infektioner i området 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.

Pediatrik population

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

För barn med en kroppsvikt på 50 kg eller mer ska de vanliga vuxna doserna ges.

Ceftriaxon-dos*	Behandlingsfrekvens**	Indikation
50–80 mg/kg	1 gång dagligen	Intra-abdominala infektioner
		Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
		Samhällsförvärd pneumoni
		Sjukhusförvärd pneumoni
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 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 infektioner i området 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

Ceftriaxon Fresenius Kabi är kontraindicerat hos för tidigt födda upp till en korrigerad ålder av 41 veckor (graviditetsveckor + levnadsveckor).

Ceftriaxon-dos*	Behandlingsfrekvens	Indikation
20–50 mg/kg	1 gång dagligen	Intra-abdominala infektioner
		Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner
		Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
		Samhällsförvärd pneumoni
		Sjukhusförvärd 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 infektioner i området 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 5.2).

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 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 (rekommenderad administreringsväg), som en långsam intravenös injektion under 5 minuter eller som en djup, intramuskulär injektion. Intravenös intermitterande 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 4.3 och 4.4). Intramuskulära injektioner ska injiceras i en relativt stor muskel 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 4.3). Informationen som finns i produktresumén för lidokain bör tas i beaktande.

Ceftriaxon är kontraindicerat hos nyfödda (≤ 28 dagar) om de kräver (eller förväntas kräva) intravenös behandling med kalciuminnehållande lösningar, inkluderande kontinuerliga kalciuminnehållande infusioner såsom parenteral nutrition, på grund av risken för ceftriaxonkalcium-utfällningar (se avsnitt 4.3).

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 4.3, 4.4 och 6.2).

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

Anvisningar om spädnings av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot ceftriaxon, mot någon annan cefalosporin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare svår överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion) mot någon annan typ av betalaktamantibiotika (penicilliner, monobaktamer och karbapenemer).

Ceftriaxon är kontraindicerat hos

- Prematurer upp till en korrigerad ålder av 41 veckor (graviditetsveckor + levnadsveckor)*
- Fullgångna nyfödda (upp till 28 dagars ålder)
 - med hyperbilirubinemi, gulsot eller hypoalbuminemi eller acidosis 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 4.4, 4.8 och 6.2).

**In-vitro* studier har visat att ceftriaxon kan tränga undan bilirubin från dess bindningsställe till serumalbumin vilket leder till en möjlig risk för bilirubincefalopati hos dessa patienter.

Kontraindikationer med lidokain måste uteslutas innan intramuskulär injektion av ceftriaxon ges när lidokain används som lösningsmedel (se avsnitt 4.4). Se produktresumén för lidokain, speciellt kontraindikationer.

Ceftriaxonlösningar innehållande lidokain ska aldrig administreras intravenöst.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Som med alla betalaktamantibiotika, har allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner rapporterats (se avsnitt 4.8). Vid fall av allvarliga 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, mot andra cefalosporiner eller mot någon annan typ av betalaktamantibiotika i anamnesen. Försiktighet ska iakttagas om ceftriaxon ges till patienter som tidigare fått lindriga eller medelsvåra 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, men frekvensen av dessa biverkningar är inte känd (se avsnitt 4.8).

Jarisch-Herxheimer-reaktion (JHR)

Vissa patienter med spirokettinfektioner kan uppleva en Jarisch-Herxheimer-reaktion kort efter att behandlingen med ceftriaxon har påbörjats. Jarisch-Herxheimer-reaktion är vanligtvis ett övergående tillstånd eller kan hanteras med symptomatisk behandling. Antibiotikabehandlingen ska inte avslutas om en sådan reaktion uppstår.

Encefalopati

Encefalopati har rapporterats vid användning av ceftriaxon (se avsnitt 4.8), i synnerhet hos äldre patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2) eller störningar i centrala nervsystemet. Om en patient misstänks ha ceftriaxonassocierad encefalopati (symtom som till exempel inkluderar en sänkt medvetandegrad, förändrad mental status, tvångsrörelser och konvulsioner), ska det övervägas att avsluta behandlingen med ceftriaxon.

Interaktioner med kalciuminnehållande produkter

Fall av dödliga reaktioner i samband med utfällningar av kalciumceftriaxon i lungor och njurar hos prematurer och fullgångna nyfödda under en månads ålder har beskrivits. Åtminstone en av dem hade

fått ceftriaxon och kalcium vid olika tidpunkter och det hade administrerats intravenöst via olika infusionsinfarter. I tillgängliga vetenskapliga data finns det inga rapporter av bekräftade intravenösa utfällningar hos patienter, annat än nyfödda, behandlade med ceftriaxon och kalciuminnehållande lösningar eller några andra kalciuminnehållande läkemedel. *In vitro* studier visade att nyfödda har en ökad risk för utfällningar av ceftriaxonkalcium jämfört med andra åldersgrupper.

Patienter, oavsett ålder, ska inte ges ceftriaxon blandat med eller samtidigt med någon kalciuminnehållande intravenös lösning, inte ens via olika infusionsinfarter eller vid olika administreringsställen. Till patienter äldre än 28 dagar kan dock ceftriaxon och kalciuminnehållande lösningar ges efter varandra om olika infusionsinfarter används på olika administreringsställen eller om infusionsinfarten byts ut eller spolats noggrant med fysiologisk koksaltlösning mellan infusionerna för att undvika utfällning. Om patienten behöver få näring tillförd via kontinuerlig infusion av kalciuminnehållande total parenteral nutrition (TPN) bör annan antibiotikabehandling övervägas som inte medför liknande 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 som ceftriaxon ges, och noggrann spolning av infusionsinfarterna utförs mellan administrering av lösningarna (se avsnitt 4.3, 4.8, 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 4.2). 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 har risk för bilirubinencefalopati (se avsnitt 4.3).

Immunmedierad hemolytisk anemi

Immunmedierad hemolytisk anemi har observerats hos patienter som fått cefalosporinantibiotika såsom Ceftriaxon Fresenius Kabi (se avsnitt 4.8). 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 till anemi 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 svår diarré under eller efter behandling med ceftriaxon (se avsnitt 4.8). 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 4.2).

Påverkan på serologiska test

Påverkan på Coombs-test kan inträffa, då Ceftriaxon Fresenius Kabi kan resultera i falskt positiva testresultat. Ceftriaxon Fresenius Kabi kan även resultera i falska positiva testresultat för galaktosemi (se avsnitt 4.8).

Icke-enzymatiska metoder för bestämning av glukos i urinen kan ge falskt positiva resultat. Av denna anledning bör glukosnivån i urinen under behandling med Ceftriaxon Fresenius Kabi bestämmas enzymatiskt (se avsnitt 4.8).

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 har bekräftats (se avsnitt 4.2). 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 för lidokain, varningar och annan relevant information som anges i produktresumén för lidokain måste beaktas innan användning (se avsnitt 4.3). Lidokainlösningen ska aldrig administreras intravenöst.

Gallstenssjukdom

Då skuggor observeras på sonogram, ska möjligheten av utfällningar av kalciumceftriaxon 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 pediatrika populationen. Dessa utfällningar försvinner efter avslutad ceftriaxonbehandling. I vissa sällsynta fall har utfällningar av kalciumceftriaxon associerats 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 4.8).

Gallstas

Fall av pankreatit, eventuellt med gallvägsobstruktions-etiologi, har rapporterats hos patienter som behandlats med ceftriaxon (se avsnitt 4.8). De flesta patienter hade riskfaktorer för gallstas och mikroskopiska gallutfällningar, t.ex. föregående större behandling, svår sjukdom och total parenteral nutrition. En utlösande eller bidragande roll för gallutfällningar relaterade till Ceftriaxon Fresenius Kabi-behandlingen kan inte uteslutas.

Nefrolitiasis

Fall av nefrolitiasis, som är reversibel efter avslutad behandling med ceftriaxon, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Vid symtomatiska fall ska ultrasonografi utföras. Beslut om användning hos patienter med

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

Natrium

Detta läkemedel innehåller 82,3 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 4,1 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Spädningsvätskor som innehåller kalcium (t.ex. Ringers lösning eller Hartmanns lösning) ska inte användas för beredning av Ceftriaxon Fresenius Kabi injektionsflaskor eller för att ytterligare späda en beredd lösning för intravenös administrering, på grund av att en utfällning kan bildas. Utfällning av ceftriaxon-kalcium kan också uppstå ifall 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 nutritionbehandling 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 som undersökte plasma från navelsträngsblod från vuxna och nyfödda har visat att nyfödda barn har en ökad risk för utfällning av ceftriaxon-kalciumsalter (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 och 6.2).

Samtidig användning av orala antikoagulantia kan förstärka anti-vitamin K-effekten och risken för blödning. Det rekommenderas att International Normalised Ratio (INR) -värdet, övervakas ofta och att doseringen av anti-vitamin K läkemedel anpassas därefter, både under och efter behandling med ceftriaxon (se avsnitt 4.8).

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 resultat 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 njurfunktionen har observerats efter samtidig administrering av stora doser ceftriaxon och potenta diuretika (t.ex. furosemid).

Samtidig administrering av probenecid reducerar inte eliminationen av ceftriaxon.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Ceftriaxon passerar placentabarriären. Det finns begränsade data från användning av ceftriaxon hos gravida kvinnor. Djurstudier indikerar inte direkt eller indirekt skadliga effekter vad gäller embryonal/fosterutveckling, perinatal och postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). 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 barn. En risk för diarré och svampinfektion på slemhinnor kan dock inte uteslutas. Möjligheten för sensitivisering bör tas i beaktande. Ett beslut måste tas huruvida man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med ceftriaxon efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen av behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Fertilitetsstudier har inte visat några tecken på negativa effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Under behandling med ceftriaxon kan biverkningar förekomma (t.ex. yrsel), vilket kan påverka förmågan att köra bil eller hantera maskiner (se avsnitt 4.8). Patienter ska vara försiktiga vid bilkörning eller hantering av maskiner.

4.8 Biverkningar

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.

Biverkningsfrekvenserna i tabellen är: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens^a
Infektioner och infestationer		Genital svampinfektion	Pseudo-membranös 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 (se avsnitt 4.4).
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Yrsel	Encefalopati	Konvulsioner
Öron och balansorgan				Vertigo
Andningsvägar,			Bronkospasm	

Organsystemklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ^a
bröstkorg och mediastinum				
Magtarmkanalen	Diarré ^b Lös avföring	Illamående Kräkning		Pankreatit ^b Stomatit Glossit
Lever och gallvägar	Ökning av leverenzymmer			Utfällningar i gallblåsan ^b Kärnikterus Leverinflammation ^c Kolestatisk hepatit ^{b,c}
Hud och subkutan vävnad	Utslag	Pruritus	Urtikaria	Stevens-Johnsons syndrom ^b Toxisk epidermal nekrolys ^b <i>Erythema multiforme</i> Akut generaliserad exantematös pustulos Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4).
Njurar och urinvägar			Hematuri Glukosuri	Oliguri Utfällning i njurarna (reversibel)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Flebit Smärta vid injektionsstället Pyrexia	Ödem Frossa	
Undersökningar		Ökning av blodkreatinin		Falskt positivt testresultat för Coombs-test ^b Falskt positivt testresultat 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 ingen känd frekvens.

^b Se avsnitt 4.4

^c Vanligtvis reversibel vid utsättning av ceftriaxon

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner och infestationer

Diarré efter användning av ceftriaxon har rapporterats och kan vara associerade med *Clostridium difficile*. Lämplig vätske- och elektrolytbehandling bör sättas in (se avsnitt 4.4).

Ceftriaxon-kalciumsalt-utfällningar

Sällsynta, allvarliga och i vissa fall dödliga biverkningar har rapporterats hos prematura och fullgångna nyfödda (< 28 dagars ålder) som behandlats med ceftriaxon och kalcium intravenöst. Utfällningar av ceftriaxon-kalciumsalter 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 4.3, 4.4, och 5.2).

Fall av ceftriaxonutfällningar i urinvägarna har rapporterats, främst hos barn som behandlas med höga 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 uretärobstruktion och postrenal akut njursvikt, men är vanligtvis reversibel efter utsättande av ceftriaxon (se avsnitt 4.4).

Utfällning av ceftriaxon-kalciumsalt i gallblåsan har observerats, främst hos patienter som behandlats med doser högre än de rekommenderade standarddoserna. Hos barn har prospektiva studier visat en varierande incidens av utfällning vid intravenös administrering. I vissa studier var incidensen över 30 %. Incidensen tycks vara lägre vid långsam infusion (20–30 minuter). Denna utfällning är vanligtvis asymtomatisk, men i sällsynta fall har utfällningen följts av kliniska symtom såsom smärta, illamående och kräkningar. Symtomatisk behandling rekommenderas i dessa fall. Utfällning är vanligtvis reversibel efter utsättande av ceftriaxon (se avsnitt 4.4).

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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Eventuella symtom på överdosering är illamående, kräkningar och diarré. Hemodialys eller peritonealdialys minskar inte ceftriaxonkoncentrationerna. Det finns ingen specifik antidot. Överdoser ska behandlas symtomatiskt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, cefalosporiner, tredje generationen ATC-kod: J01DD04.

Verkningsmekanism

Ceftriaxon hämmar bakteriens cellväggsyntes genom att binda till penicillinbindande proteiner (PBPs). Detta resulterar i att cellväggen (peptidoglykan) biosyntes avbryts, 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 betalaktamaser med utvidgat spektrum [ESBL], karbapenamaser och Amp C-enzym) som kan vara inducerade eller stabilt hämmade hos vissa aeroba 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 följande:

Patogen	Spädningsstest (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>	≤ 0,5 ^c .	> 2
Viridansgruppen <i>Streptococci</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 ^c .	> 0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 ^c .	> 0,12
Ej artrelaterat	≤ 1 ^d .	> 2

- Känslighet härrörd från cefoxitinkänslighet.
- Känslighet härrörd från penicillinkänslighet.
- Isolat med en MIC för ceftriaxon över brytpunkten för känslighet är sällsynta. Om de påträffas ska de omtestas och om bekräftade ska de sändas till ett referenslabb.
- Brytpunkter gäller för en daglig intravenös dos av 1 g en gång per dag och en hög dos (av minst 2 g en gång per dag).

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 aerobes

Staphylococcus epidermidis⁺
Staphylococcus haemolyticus⁺
Staphylococcus hominis⁺

Gramnegativa aerobes

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

Anaerobes

Bacteroides fragilis

Naturligt resistenta organismer

Grampositiva aerobes

Enterococcus spp
Listeria monocytogenes

Gramnegativa aerobes

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobes

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

% Stämningar som producerar betalaktamaser med utvidgat spektrum (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) är alltid resistenta

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intravenös bolusadministration av ceftriaxon 500 mg är den genomsnittliga 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 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 den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen 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 (AUC) 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 många relevanta patogenerna är detekterbara i vävnader inklusive 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. Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen i cerebrospinalvätskan hos patienter med bakteriell meningit rapporteras vara upp till 25 % av plasmakoncentrationerna jämfört med 2 % hos patienter utan inflammerade meninger. Maximal plasmakoncentration i cerebrospinalvätskan uppnås efter ungefär 4–6 timmar efter intravenös injektion.

Ceftriaxon passerar placentabarriären och utsöndras i bröstmjölk i låga koncentrationer (se avsnitt 4.6).

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 8 % vid en plasmakoncentration på 300 mg/l).

Metabolism

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

Eliminering

Total plasmaclearance (bundet och obundet) för 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 total clearance.

Äldre

Hos äldre personer över 75 år är den genomsnittliga eliminationshalveringstiden 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 eliminationshalveringstiden) är dosberoende om det baseras på totala läkemedelskoncentrationer, och 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).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier visar att höga doser av ceftriaxonkalciumsalt 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

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 6.6. I synnerhet ska inte spädningsvätskor innehållande kalcium, (t.ex. Ringer-lösning, Hartmanns-lösning) användas för beredning av ceftriaxon injektionsflaskor eller för att 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 4.2, 4.3, 4.4 och 4.8).

6.3 Hållbarhet

3 år

Färdigberedd lösning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning är 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.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

15 ml injektionsflaska av glas (hydrolytisk klass 2 eller 3, Ph Eur.) med en butylgummipropp och ett aluminiumlock.

Förpackningsstorlekar: 5, 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

Kompatibilitet med följande infusionslösningar har visats:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridlösning
- 1 % (10 mg/ml) lidokainhydrokloridlösning
- 5 % (50 mg/ml) glukoslösning
- Vatten för injektionsvätskor

Endast de spädningsvätskor som nämns i tabellerna nedan bör användas för beredning till det angivna administreringssättet.

Intramuskulär injektion:

Spädningsvätska	Ceftriaxon pulver	Volym spädningsvätska	Ungefärlig koncentration ceftriaxon i slutlig lösning
1 % lidokainhydrokloridlösning	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 beredda injektionslösningen är blekgul i färgen, vilket inte påverkar effekten eller tolerabiliteten av Ceftriaxon Fresenius Kabi 1 g.

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

Färdig infusionslösning bereds i två steg för att erhålla nödvändig volym av infusionslösningen:

1. Ceftriaxon Fresenius Kabi 1 g pulver till infusionsvätska, bereds genom att tillsätta 10 ml av någon av de kompatibla vätskorna för intravenös infusion i sin injektionsflaska. Denna lösning måste överföras till en 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 infusionsinfarten med någon av spädningsvätskorna i slutet av infusionen för att säkerställa att den totala dosen av Ceftriaxon Fresenius Kabi administrerats.

(Se avsnitt 4.2 för mer information).

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
SE-751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23453

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26.6.2008

Datum för förnyat godkännande: 14.8.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.10.2021