

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rocephalin cum lidocain 1 g injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää keftriaksoninatriumia määrän, joka vastaa 1 g:aa keftriaksonia. 1 ml liuotinta sisältää 10 mg lidokaiinihydrokloridia, mikä vastaa 35 mg:aa lidokaiinihydrokloridia 3,5 ml:ssa liuotinta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kuiva-aine: valkoinen tai kellertävän oranssi kiteinen jauhe.

Liuotin: kirkas, väritön liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Rocephalin cum lidocain on tarkoitettu alla lueteltujen infektioiden hoitoon aikuisille ja lapsille, myös vastasyntyneille (syntymästä alkaen):

- bakteerimeningiitti
- avohoitopneumonia
- sairaalapneumonia
- akuutti välikorvatulehdus
- vatsansisäiset infektiot
- komplisoituneet virtsatieinfektiot (pyelonefriitti mukaan lukien)
- luu- ja nivelinfektiot
- komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
- tippuri
- kuppa
- bakteeriperäinen endokardiitti.

Rocephalin cum lidocain -valmistetta voidaan käyttää:

- keuhkohtaumataudin akuuttien pahenemisvaiheiden hoito aikuisilla
- disseminoituneen Lymen borreliosin (varhaisvaihe [aste II] ja myöhäisvaihe [aste III]) hoito aikuisilla ja lapsilla, vähintään 15 vuorokauden ikäiset vastasyntyneet mukaan lukien.
- Ennen leikkausta leikkauskohdan infektioiden estohoitoon.

kuumeista neutropeniaa sairastavien potilaiden hoitoon, kun aiheuttajaksi epäillään bakteeri-infektiota bakteremiaa sairastavien potilaiden hoitoon, kun se liittyy tai sen epäillään liittyvän johonkin edellä mainituista infektioista.

Rocephalin cum lidocain -valmistetta on annettava muiden bakteerilääkkeiden kanssa, jos infektion mahdollisesti aiheuttanut bakteeri ei kuulu sen vaikutuskirjoon (ks. kohta 4.4).

Viralliset ohjeet bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on otettava huomioon.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Annos riippuu infektion vaikeusasteesta, herkkyyydestä, sijainnista ja tyyplistä 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 ( $\geq 50$ kg:n painoiset) lapset

<b>Keftriaksoni-annos*</b>	<b>Antotiheys**</b>	<b>Käyttöaiheet</b>
1–2 g	Kerran vuorokaudessa	Avohoitopneumonia
		Keuhkohtaumataudin akuutit pahenemisvaiheet
		Vatsansisäiset infektiot
		Komplisoituneet virtsatieinfektiot (pyelonefriitti mukaan lukien)
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
		Bakteeriperäinen endokardiitti
		Bakteeriperäinen meningiitti

\* 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.

Erityistä annostusta edellyttävät käyttöaiheet aikuisilla ja yli 12-vuotiailla ( $\geq 50$  kg:n painoiset) lapsilla:

#### Akuutti välikorvatulehdus

Rocephalin cum lidocain -valmistetta voidaan antaa 1–2 g:n kerta-annos lihakseen. Jos potilas on vaikeasteisesti sairas tai aikaisemmin annettu hoito ei ole tehonnut, rajallisen tiedon mukaan Rocephalin cum lidocain voi olla tehokas, kun sitä annetaan päivittäin 1–2 g 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, hermoston syfilis mukaan lukien, hoitoon perustuvat hyvin rajalliseen 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 annos. Lidokaiinin suurin kerta-annos lapsille ei saa ylittää annosta 5 mg/painokg. Suurin annos ylipainoisille lapsille lasketaan sukupuolen ja iän mukaisen ihannepainon perusteella.

<b>Keftriaksoniannos*</b>	<b>Annostiheys**</b>	<b>Käyttöaiheet</b>
50–80 mg/kg	Kerran vuorokaudessa	Vatsansisäiset infektiot
		Komplisoituneet virtsatieinfektiot (pyelonefriitti mukaan lukien)
		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	Bakteeriperäinen meningiitti
100 mg/kg (enintään 4 g)	Kerran vuorokaudessa	Bakteeriperäinen endokardiitti

\* 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.

Vastasyntyneiden, imeväisikäisten ja 15 vrk:n – 12 vuoden ikäisten lasten (< 50 kg) käyttöaiheet, jotka edellyttävät erityistä annostusta:

### Akuutti välikorvatulehdus

Akuutin välikorvatulehduksen hoidon aloitukseen voidaan Rocephalin cum lidocain -valmistetta antaa kerta-annos 50 mg/kg lihakseen. Jos lapsen sairaus on vaikea-asteinen tai aluksi annettu hoito ei ole tehonnut, rajallisen tiedon mukaan Rocephalin cum lidocain voi olla tehokas, kun sitä annetaan 50 mg/kg 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. Annossuosituksot syfiliksen, hermoston syfilis mukaan lukien, hoitoon perustuvat hyvin rajalliseen 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*

Rocephalin cum lidocain on vasta-aiheista keskosille korjattuun viikon 41 ikään asti (raskausviikot + elinviikot).

<b>Keftriaksoniannos*</b>	<b>Antotiheys</b>	<b>Käyttöaiheet</b>
20–50 mg/kg	Kerran vuorokaudessa	Vatsansisäiset infektiot
		Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
		Komplisoituneet virtsatieinfektiot (pyelonefriitti mukaan lukien)
		Avohoitopneumonia
		Sairaalapneumonia
		Luu- ja nivelinfektiot
		Kuumeista neutropeniaa sairastavien potilaiden hoito, kun aiheuttajaksi epäillään bakteerinfektiota
50 mg/kg	Kerran vuorokaudessa	Bakteeriperäinen meningiitti
		Bakteeriperäinen endokardiitti

\* Dokumentoidussa bakteremiassa on harkittava suurimpien suositusannosten käyttöä. Enimmäisvuorokausiannosta 50 mg/kg ei saa ylittää.

Vastasyntyneiden lasten (0–14 vrk) käyttöaiheet, jotka edellyttävät erityistä annostusta:

Akuutti välikorvatulehdus

Akuutin välikorvatulehduksen hoidon aloitukseen voidaan Rocephalin cum lidocain -valmistetta antaa kertaannos 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. Annossuosituksot syfiliksen, hermoston syfilis mukaan lukien, hoitoon perustuvat hyvin rajalliseen tietoon. Kansalliset tai paikalliset ohjeet on otettava huomioon.

### Hoidon kesto

Hoidon pituus määräytyy sairauden kulun perusteella. Kuten antibioottihoitoja yleensä, myös keftriaksonia tulee jatkaa vielä 48–72 tuntia sen jälkeen, kun potilas on kuumeeton tai kun bakteriologinen löydös on negatiivinen.

### Iäkkäät

Aikuisten suositusannosta ei tarvitse muuttaa iäkkään potilaan hoidossa edellyttäen, että munuaisten ja maksan toiminta on tyydyttävä.

#### Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

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

#### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Jos potilas saa dialyysihoitoa, dialyysin jälkeen ei tarvitse antaa lisäannosta. Keftriaksoni ei poistu elimistöä peritoneaali- eikä hemodialyysillä. Turvallisuuden ja tehon tarkkaa kliinistä seuranta suositellaan.

#### Vaiketta maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Jos potilaalla on vaikea maksan ja munuaisten vajaatoiminta, turvallisuuden ja tehon tarkkaa kliinistä seuranta suositellaan.

#### Antotapa

Rocephalin cum lidocain voidaan antaa injektiona syvälle lihakseen. Injektiot lihakseen annetaan syvälle johonkin suurehkoon lihakseen. Samalle puolelle ei suositella injisoitavaksi yli 1 g:aa.

Koska liuottimena käytetään lidokaiinia, näin saatua liuosta ei saa milloinkaan antaa laskimoon (ks. kohta 4.3). Ennen valmisteen injisoimista on varmistettava aspiroimalla, ettei injektiota anneta vahingossa laskimoon.

Keftriaksoni on vasta-aiheista vastasyntyneille ( $\leq 28$  vuorokauden ikäisille), jos he tarvitsevat (tai oletettavasti tarvitsevat) hoitoa kalsiumia sisältävillä laskimoon annettavilla liuoksilla, mukaan lukien jatkuva kalsiumia sisältävä infuusio, kuten parenteraalista ravitsemusta, koska keftriaksonin ja kalsiumin yhdistelmään liittyy saostumisriski (ks. kohta 4.3).

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**

#### Keftriaksoni

Yliherkkyys keftriaksonille tai muille kefalosporiineille.

Aikaisempi vaikea yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio) muille beetalaktaamiantibioteille (penisiliinit, monobaktaamit tai karbapeneemit).

Keftriaksoni on vasta-aiheinen:

keskosilla 41 viikon korjattuun ikään asti (raskausviikot + elinviikot)\*

täysiaikaisilla vastasyntyneillä (28 päivän ikään saakka), seuraavissa tapauksissa

- jos vastasyntyneellä on hyperbilirubinemia, ikterus, hypoalbuminemia tai asidoosi, sillä bilirubiinin sitoutuminen on todennäköisesti heikentynyt näissä tiloissa\*
- jos vastasyntynyt tarvitsee (tai todennäköisesti tarvitsee) kalsiumhoitoa laskimoon tai kalsiumia sisältäviä infuusioita, sillä keftriaksonin kalsiumsuola saattaa saostua (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 6.2).

\**In vitro*-tutkimuksissa on todettu, että keftriaksoni voi syrjäyttää seerumin albumiiniin sitoutunutta bilirubiinia ja näille potilaille saattaa kehittyä bilirubiinienkefalopatia.

### Lidokaiini

Lidokaiinin vasta-aiheet on suljettava pois ennen keftriaksonin antamista lihakseen, kun lidokaiiniliuosta käytetään liuottimena (ks. kohta 4.4).

- Tiedossa oleva yliherkkyys lidokaiinille tai muille amidipuudutteille.
- Täydellinen eteis-kammiokatkos.
- Hypovolemia.

Lidokaiinia sisältävää keftriaksoniliuosta ei saa koskaan antaa laskimoon.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Keftriaksoni

#### Yliherkkyysreaktiot

Kuten kaikkien beetalaktaamiantibioottien käytön yhteydessä, vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita on raportoitu (ks. kohta 4.8). Vaikean yliherkkyysreaktion ilmaantuessa keftriaksonihoito on keskeytettävä välittömästi ja tarvittavat ensiaputoimenpiteet aloitettava. Ennen hoidon aloittamista on selvítettävä, onko potilaalla aikaisemmin ollut vaikeita yliherkkyysreaktioita kefuroksiimille, muille kefalosporiineille tai muille beetalaktaamiantibiooteille. Varovaisuutta on noudatettava, jos keftriaksonia annetaan potilaille, joilla on aikaisemmin ollut ei-vaikeaksi katsottu yliherkkyys muille beetalaktaamiantibiooteille.

Vaikea-asteisia ihon häirtävaikutuksia (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).

#### Yhteisvaikutukset kalsiumia sisältävien valmisteiden kanssa

Sekä keskosilla että täysiaikaisilla alle 1 kk ikäisillä vastasyntyneillä on kuvattu kuolemaan johtaneita keftriaksonin kalsiumsuolan saostumia keuhkoissa ja munuaisissa. Ainakin yhdessä tapauksessa keftriaksonia ja kalsiumia oli annettu eri aikaan ja eri siirtoletkun kautta. Saatavilla olevissa tutkimustiedoissa ei ole raportoitu vahvistettuja intravaskulaarisaostumia muilla kuin vastasyntyneillä potilailla, jotka ovat saaneet keftriaksonihoitoa ja kalsiumia sisältäviä liuoksia tai muita kalsiumia sisältäviä valmisteita. *In vitro* -tutkimuksissa on todettu, että vastasyntyneiden riski saada keftriaksonin kalsiumsuolan saostumia on suurempi kuin muilla ikäryhmillä.

Potilaan iästä riippumatta keftriaksonia ei saa sekoittaa eikä antaa samanaikaisesti laskimoon annettavan kalsiumia sisältävän liuoksen kanssa edes eri infuusiokojen kautta tai eri infuusiokohtaan. Yli 28 päivän ikäisille potilaille keftriaksonia ja kalsiumia sisältäviä liuoksia voidaan kuitenkin antaa peräkkäin, jos käytetään letkuja eri infuusiokohdissa, jos infuusiokoju vaihdetaan tai jos letku huuhdellaan huolellisesti fysiologisella suolaliuoksella infuusioiden välillä saostumisen välttämiseksi. Jos kalsiumia sisältävä täydellinen parenteraalinen ravitsemushoito (TPN) jatkuvana infuusiona on tarpeen, voi olla syytä harkita vaihtoehtoista bakteerilääkitystä, johon ei liity vastaavaa saostumariskiä. Jos keftriaksonin käyttöä jatkuvaa ravitsemushoitoa tarvitsevalle potilaalle pidetään välttämättömänä, TPN-liuos ja keftriaksoni voidaan antaa samanaikaisesti, mutta eri infuusiokojen kautta ja eri antokohtiin. Vaihtoehtoisesti TPN-infuusio voidaan keskeyttää keftriaksoni-infuusion ajaksi, ja infuusiokojut huuhdellaan liuosten annon välillä (ks. kohdat 4.3, 4.8, 5.2 ja 6.2).

### Pediatriset potilaat

Rocephalin cum lidocain -hoidon turvallisuutta ja tehoa vastasyntyneille, imeväisikäisille ja lapsille on varmistettu kohdassa annostus ja antotapa kuvatuilla annoksilla (ks. kohta 4.2). Tutkimukset ovat osoittaneet, että keftriaksoni, kuten jotkut muutkin kefalosporiinit, voivat syrjäyttää bilirubiinin seerumin albumiinista.

Rocephalin cum lidocain on vasta-aiheinen keskosilla ja täysiaikaisilla vastasyntyneillä, joilla on bilirubiinienkefalopatian riski (ks. kohta 4.3).

### Immuunivälitteinen hemolyyttinen anemia

Kefalosporiinien luokkaan kuuluvia bakteerilääkkeitä, kuten Rocephalin cum lidocainia, saaneilla potilailla on havaittu immuunivälitteistä hemolyyttistä anemiaa (ks. kohta 4.8). Vaikea-asteista hemolyyttistä anemiaa, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on kuvattu sekä aikuisilla että lapsilla Rocephalin cum lidocain -hoidon aikana.

Jos potilaalle kehittyy keftriaksonihoidon aikana anemiaa, kefalosporiiniin liittyvä anemia on otettava huomioon ja keftriaksonihoito on lopetettava, kunnes syy on varmistunut.

### Pitkäaikaishoito

Täydellinen verenkuvaa on tutkittava säännöllisesti pitkittyneen hoidon aikana.

### Koliitti/resistenttien mikrobien liikakasvu

Bakteerilääkkeisiin liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia on raportoitu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden käytön yhteydessä, keftriaksoni mukaan lukien, ja niiden vaikeusaste voi vaihdella lievältä hengenvaaralliseen. Tämä diagnoosi on syytä ottaa huomioon, jos keftriaksonihoidon aikana tai sen jälkeen ilmaantuu vaikeaa ripulia (ks. kohta 4.8). Keftriaksonihoidon keskeyttämistä ja *Clostridium difficile* 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 vaikeaa munuaisten ja maksan vajaatoimintaa, turvallisuuden ja tehon tarkkaan kliinistä seuranta suositellaan (ks. kohta 4.2).

### Vaikutukset serologisiin testeihin

Vaikutuksia Coombsin kokeeseen saattaa esiintyä, koska Rocephalin cum lidocain voi aiheuttaa virheellisiä positiivisia testituloksia. Rocephalin cum lidocain voi aiheuttaa myös virheellisesti positiivisia galaktosemian testituloksia (ks. kohta 4.8).

Ei-entsymaattinen glukoosimääritys virtsasta saattaa olla virheellisesti positiivinen. Virtsasta tehtäviin glukoosimäärityksiin on Rocephalin cum lidocain-hoidon aikana käytettävä entsymaattista menetelmää (ks. kohta 4.8).

Keftriaksoni saattaa virheellisesti alentaa joillakin verensokerimittareilla saatuja verensokeriarvojen mittaustuloksia. Ks. laitteen käyttöohjeet. Tarvittaessa tulee käyttää jotakin muuta testimenetelmää.

### Natrium

Rocephalin cum lidocain -valmiste sisältää 85,4 mg natriumia per 1 g:n injektiopullo, joka vastaa 4,3 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

### Antibakteerikirjo

Keftriaksonin antibakteerikirjo on suppea, joten se ei välttämättä sovellu ainoaksi lääkkeeksi joidenkin infektiotyyppien hoitoon, ellei taudinaiheuttajaa ole varmistettu (ks. kohta 4.2). Sekainfektioissa on harkittava lisäantibiootin antamista, jos epäiltyjen patogeenien joukossa on keftriaksonille resistenttejä organismeja.

### Sappikivitauti

Kun ultraäänitutkimuksessa havaitaan varjostumia, kalsiumin ja keftriaksonin saostumien mahdollisuus on huomioitava. Sappirakon ultraäänitutkimuksissa on havaittu varjostumia, jotka virheellisesti on tulkittu sappikiviksi. Näitä on havaittu useammin keftriaksonin 1 g:n ja suurempien vuorokausiannosten yhteydessä. Varovaisuutta on noudatettava etenkin hoidettaessa lapsipotilaita. Saostumat häviävät lääkityksen keskeyttämisen jälkeen. Kalsiumin ja keftriaksonin saostumalöydöksiin on harvoin liittynyt oireita. Oireisissa tapauksissa hoidoksi suositellaan konservatiivisia ei-kirurgisia toimenpiteitä, ja lääkityksen keskeyttäminen tapahtuu lääkärin tekemän riskien ja hyötyjen arvioinnin perusteella (ks. kohta 4.8).

### Sappistaasi

Rocephalin cum lidocain -hoitoa 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 ravitseminen. Rocephalin cum lidocain -hoitoon liittyvien sappisaostumien mahdollista osuutta haimatulehduksen laukaisijana tai sen kehittymistä edistävänä tekijänä ei voida sulkea pois.

### Munuaiskivitauti

Munuaiskivitautia, joka häviää keftriaksonilääkityksen keskeyttämisen jälkeen, on raportoitu (ks. kohta 4.8). Oireisissa tapauksissa on suoritettava ultraäänitutkimus. Lääkärin on käytettävä lääkettä harkiten ja arvioitava hoidon hyödyt ja riskit potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt munuaiskivitautia tai joilla on hyperkalsiuria.

### 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, antibioottilaitteita ei saa lopettaa.



## Enkefalopatia

Keftriaksonin käytössä on raportoitu enkefalopatiaa (ks. kohta 4.8) etenkin iäkkäillä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2) tai keskushermoston häiriöitä. Jos keftriaksoniin liittyvää enkefalopatiaa epäillään (esim. alentunut tajunnantaso, mielentilan muutos, myoklonus, kouristukset), keftriaksonihoidon lopettamista pitää harkita.

## Lidokaiini

Lidokaiinin (jota on lihakseen annettavan injektionesteen liuottimessa) käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on myasthenia gravis, epilepsia, sydämen johtumishäiriöitä, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, bradykardia tai hengityslama. Lidokaiinin käytössä pitää olla varovainen myös, jos lääkaineiden yhteisvaikutuksista lidokaiinin kanssa tiedetään olevan seurauksena, että joko sen hyötyosuus suurenee tai vaikutukset ovat additiivisia (esim. fenytoiini) tai hidastavat sen eliminaatiota (esim. maksan tai munuaisten vajaatoiminta), jolloin lidokaiinin metaboliitit saattavat kertyä elimistöön.

Lihakseen annettu lidokaiini saattaa suurentaa kreatiinifosfokinaasipitoisuutta, mikä voi häiritä akuutin sydäninfarktin diagnosointia. Lidokaiinin on osoitettu olevan eläimille porfyriinogeeninen, joten sen käyttöä pitää välttää, jos henkilöllä on porfyria.

Lidokaiinin optimaalista pitoisuutta seerumissa vastasyntyneille toksisuuden (kuten kouristukset ja sydämen rytmihäiriöt) välttämiseksi ei tiedetä tässä ikäryhmässä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Keftriaksoni

Rocephalin cum lidocain -injektiopullojen käyttökuntoon saattamisessa tai käyttökuntoon saatetun valmisteiden jatkolaimentamiseen ei saa käyttää kalsiumia sisältäviä liuottimia, kuten Ringerin liuosta tai Hartmannin liosta, koska liuos voi tällöin saostua. Keftriaksonin ja kalsiumin saostuminen voi tapahtua myös, jos keftriaksoni sekoitetaan kalsiumia sisältäviin liuoksiin samassa antolaitteessa. Keftriaksonia ei saa antaa samanaikaisesti kalsiumia sisältävien laskimoon annettavien liuosten kanssa, mukaan lukien jatkuva kalsiumia sisältävä infuusio, kuten Y-hanan kautta annettava parenteraalinen ravitsemus. Potilaille voidaan kuitenkin vastasyntyneitä lukuun ottamatta antaa keftriaksonia ja kalsiumia sisältävät liuokset peräkkäin, jos infuusioletku huuhdellaan huolellisesti infuusioluosten välillä tähän soveltuvalla nesteellä. Aikuisilla ja vastasyntyneiden napanuoraveren plasmasta tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että vastasyntyneillä on suurempi keftriaksonin kalsiumsuolojen saostumisriski (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 ja 6.2).

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

Aminoglykosidien munuaistoksisuudesta käytettäessä niitä yhdessä kefalosporiinien kanssa on havaittu ristiriitaista näyttöä. Aminoglykosidipitoisuuksia (ja munuaisten toimintaa) suositellaan näissä tapauksissa seuraamaan kliinisessä hoidossa tarkoin.

Kloramfenikolin ja keftriaksonin yhdistelmän käytössä on *in vitro* -tutkimuksissa todettu antagonistisia vaikutuksia. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta.

Yhteisvaikutuksia ei ole raportoitu keftriaksonin ja oraalisten 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.

Keftriaksoni, kuten muutkin antibiootit, voi aiheuttaa virheellisen positiivisen tuloksen galaktosemiakokeeseen.

Ei-entsyymaattisten glukoosimäärytysten tulokset saattavat samoin olla virheellisesti positiivisia. Virtsaasta keftriaksonihoidon aikana tehtävät glukoosipitoisuuden määrytykset on siksi tehtävä entsyymaattisia menetelmiä käyttäen.

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

Probenesidin samanaikainen antaminen ei vähennä keftriaksonin eliminaatiota.

### Lidokaiini

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset: lidokaiini on CYP450-entsyymien CYP1A2 ja CYP3A4 substraatti. CYP:n estäjien (esim. klaritromysiini, erytromysiini, simetidiini) samanaikainen antaminen voi siten estää lidokaiinin metaboliaa, ja entsyymien indusojien (esim. barbituraatit, karbamatsipiini, fenytoiini, primidoni, rifampisiini) samanaikainen käyttö voi lisätä lidokaiinin metaboliaa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset: Amidityyppisten paikallispuudutteen rakenteellisten analogien (esim. rytmihäiriölääkkeet, kuten meksiletiini tai tokainidi) samanaikaisessa käytössä systeemiset toksiset vaikutukset voivat olla additiivisia. Jos potilas käyttää samanaikaisesti tällaisia lääkevalmisteita, lihakseen annettava Rocephalin cum lidocain -injektio (jonka liuotin sisältää lidokaiinia) pitää tämän vuoksi antaa erityisen varoen. Lidokaiini voi voimistaa lihasrelaksanttien vaikutuksia. Lue samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Keftriaksoni

#### Raskaus

Keftriaksoni läpäisee istukan. Keftriaksonin turvallisuudesta ihmisen raskauden aikana on vähän tietoa. 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 raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana vain, jos hyödyt ovat riskejä suuremmat.

#### Imetys

Keftriaksoni erittyy pieninä pitoisuuksina ihmisen rintamaitoon, mutta keftriaksoni ei terapeuttisina annoksina oletettavasti vaikuta imetettävään lapseen. Ripulin ja limakalvojen sieninfektion riskiä ei kuitenkaan voida sulkea pois. Herkistymisen mahdollisuus on otettava huomioon. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko keftriaksonihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

#### Hedelmällisyys

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

### Lidokaiini

#### Raskaus

Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia sikiöön. Lidokaiinia ei kuitenkaan saa antaa raskauden alkuvaiheessa, paitsi jos hyötyjen arvioidaan olevan riskejä suuremmat.

#### Imetys

Pieniä määriä lidokaiinia erittyy rintamaitoon. Vaikka allergisen reaktion mahdollisuus on pieni, se on kuitenkin otettava huomioon, kun lidokaiinia annetaan imettäville äideille.

### Hedelmällisyys

Lidokaiinin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

## **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 noudattamaan varovaisuutta ajaessaan autoa ja käyttäessään koneita.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Keftriaksoni

Keftriaksonihoidon yhteydessä yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat eosinofilia, leukopenia, trombosytopeania, ripuli, ihottuma ja suurentunut maksaentsyymipitoisuus.

Keftriaksonihoitoon liittyneiden haittavaikutusten yleisyys todettiin kliinisissä tutkimuksissa.

Haittavaikutusten yleisyys luokitellaan seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tuntematon<sup>a</sup></b>
Infektiot		Sukupuolielinten sieni-infektio	Pseudo-membranoottinen koliitti <sup>b</sup>	Superinfektio <sup>b</sup>

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tunteaton<sup>a</sup></b>
Veri ja imukudos	Eosinofilia Leukopenia Trombosytopenia	Granulosytopenia Anemia Koagulopatia		Hemolyyttinen anemia <sup>b</sup> Agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä				Anafylaktinen sokki Anafylaktinen reaktio Anafylaktoidinen reaktio Yliherkkyys <sup>b</sup> Jarisch-Herxheimerin reaktio <sup>b</sup>
Hermosto		Päänsärky Huimaus	Enkefalopatia	Kouristukset
Kuulo ja tasapainoelin				Kiertohuimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Bronkospasmi	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli <sup>b</sup> Löysät ulosteet	Pahoinvointi Oksentelu		Haimatulehdus <sup>b</sup> Stomatiitti Kielitulehdus
Maksa ja sappi	Suurentunut maksaentsyymipitoisuus			Saostuma sappirakossa <sup>b</sup> Kernikterus Hepatiitti <sup>c</sup> Kolestaattinen hepatiitti <sup>b, c</sup>
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Kutina	Nokkosihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä <sup>b</sup> Toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>b</sup> Erythema multiforme Akuutti yleistynyt eksantema-toottinen pustuloosi Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) <sup>b</sup>

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tuntematon<sup>a</sup></b>
Munuaiset ja virtsatie			Verivirtsaisuus Glykosuria	Oliguria Saostuma munuaisissa (korjautuva)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Flebiitti Injektiokohdan reaktiot Kuume	Turvotus Vilunväreet	
Tutkimukset		Suurentunut veren kreatiinipitoisuus		Virheellinen positiivinen tulos Coombsin kokeessa <sup>b</sup> Virheellinen positiivinen tulos galaktosemia-kokeessa <sup>b</sup> Virheellinen positiivinen tulos ei-entsyymaattisessa glukoosimäärityksessä <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Perustuu markkinoille tulon jälkeiseen raportointiin. Koska nämä perustuvat spontaaniraportointiin potilasjoukossa, jonka kokoa ei tiedetä, niiden esiintyvyyttä ei voida arvioida luotettavasti, jolloin niiden esiintyvyyden luokka on tuntematon.

<sup>b</sup> Ks. kohta 4.4

<sup>c</sup> Paranee yleensä keftriaksonin lopettamisen jälkeen

### Valikoitujen hättävien vaikutusten kuvaus

#### Infektiot

Keftriaksonin käytön jälkeen on raportoitu ripulia, jonka aiheuttaja saattaa olla *Clostridium difficile*. Asianmukainen neste- ja elektrolyyttikorvaushoito on aloitettava (ks. kohta 4.4).

#### Keftriaksonin kalsiumsuolan saostuminen

Keskosina ja täysiaikaisina syntyneillä vastasyntyneillä (< 28 päivän ikäisillä), jotka ovat saaneet hoitona keftriaksonia ja kalsiumia laskimoon, on raportoitu harvinaisina tapauksina vaikea-asteisia ja toisinaan kuolemaan johtaneita hättävien vaikutuksia. Ruumiinavauksessa keuhkoissa ja munuaisissa on havaittu keftriaksonin kalsiumsuolan saostumia. Vastasyntyneiden suuri saostumien riski johtuu heidän pienemmästä veritilavuudestaan ja pidemmästä keftriaksonin puoliintumisajasta aikuisiin verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Keftriaksonin saostumista virtsateihin on raportoitu lähinnä suuria annoksia (esim.  $\geq 80$  mg/kg/vrk tai yli 10 gramman kokonaisannoksia) saaneilla lapsilla, joilla on myös muita riskitekijöitä (esim. elimistön kuivumistila, hoito vuodepotilaana). Tällainen tapahtuma saattaa olla oireeton tai oireinen ja siitä saattaa aiheutua virtsanjohdintukos ja munuaisten äkillinen postrenaalinen vajaatoiminta, joka korjautuu yleensä keftriaksonihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Keftriaksonin kalsiumsuolojen saostumista sappirakkoon on havaittu, pääasiassa tavanomaista suositusannoksia suuremmilla annoksilla hoidetuilla potilailla. Lapsilla tehdyt prospektiiviset tutkimukset ovat osoittaneet, että laskimoon tapahtuvaan antoon liittyvä saostumien ilmaantuvuus vaihtelee, joissakin tutkimuksissa ilmaantuvuus oli yli 30 %. Ilmaantuvuus näyttää olevan vähäisempää hitaan infuusion (20–30 minuuttia) yhteydessä. Tämä vaikutus on tavallisesti oireeton, mutta saostumiin on harvinaisissa tapauksissa liittynyt kliinisiä oireita, kuten kipua, pahoinvointia ja oksentelua. Tällöin suositellaan oireiden hoitoa. Saostumat häviävät yleensä keftriaksonihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### Injektiokohdan reaktiot

Injektio lihakseen on kliinisesti kivulias. Muita injektiokohdan reaktioita ovat injektiokohdan punoitus, injektiokohdan ekstravasaatio, injektiokohdan turpoaminen, injektiokohdan ihottuma, injektiokohdan kutina, injektiokohdan inflammaatio, injektiokohdan kovettuma ja injektiokohdan hematooma. Komplikaatioita, mukaan lukien injektiokohdan infektioita ja injektiokohdan märkäpesäkkeitä, on raportoitu harvoin.

#### Lidokaiini

Seuraavassa esitettävät tiedot kuvastavat haittavaikutuksia, joita on havaittu lidokaiinin käytössä. Keftriaksonin ja lidokaiinin käytöstä yhdistelmänä ei ole spesifisiä tietoja.

Lidokaiinin haittavaikutukset johtuvat tavallisesti suurentuneesta pitoisuudesta plasmassa, joka aiheutuu laskimoon tahattomasti annetusta injektioista, liian suuresta annoksesta tai nopeasta imeytymisestä hyvin verisuonittuneilla alueilla. Haittavaikutukset voivat myös johtua yliherkkyydestä, idiosynkrasiasta tai joidenkin potilaiden heikentyneestä sietokyvystä. Systeeminen toksisuus kohdistuu lähinnä keskushermostoon ja/tai sydämeen ja verenkiertoon.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet (allergiset tai anafylaktoidiset reaktiot tai anafylaktinen sokki)	
Psyykkiset häiriöt				Hermostuneisuus
Hermosto				Huimaus tai pyörrytyksen tunne Vapina Parestesiat suun ympärillä Kielen tunnottomuus Uneliaisuus Kouristukset Kooma
Silmät				Näön sumeneminen Kahtena näkeminen Ohimenevä sokeus
Kuulo ja tasapainoelin				Tinnitus Herkkäkuuloisuus

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Sydän				Bradykardia Sydänlihaskramppi Sydämen rytmihäiriöt Sydänpysähdys
Verisuonisto				Hypotensio Verenkiertokollapsi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Hengenahdistus Bronkospasmi Hengityslama.
Ruoansulatuselimistö				Pahoinvointi Oksentelu
Iho ja ihonalainen kudos				Nokkosihottuma Turvotus (mukaan lukien angioedeema ja kasvojen turvotus)

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Keftriaksoni

#### Oireet

Yliannoksen yhteydessä oireina voi esiintyä pahoinvointia, oksentelua ja ripulia.

#### Hoito

Hemodialyysi tai peritoneaalidialyysi ei pienennä keftriaksonin pitoisuuksia. Spesifistä antidoottia ei ole. Hoidon tulee olla oireenmukaista.

### Lidokaiini

#### Oireet

Lidokaiiniyliannos voi ilmetä keskushermoston ohimenevänä stimulaationa, jonka varhaisvaiheen oireita ovat haukottelu, levottomuus, huimaus, pahoinvointi, oksentelu, dysartria, ataksia, kuulo- ja näköhäiriöt. Kohtalaisten myrkytysten yhteydessä voi esiintyä myös nykimistä ja kouristuksia. Tämän jälkeen voi ilmetä tajuttomuutta,

hengityslamaa ja kooma. Hyvin vaikea-asteisen myrkytyksen yhteydessä voi sydänlihaksen heikentyneen supistuvuuden ja impulssien johtumisen hidastumisen, hypotension ja verenkiertojärjestelmän kollapsin seurauksena oletettavasti ilmetä täydellinen eteis-kammiokatkos ja sydänpysähdys.

### Hoito

Kouristukset, hypotensio ja hengityslama sekä sydäntapahtumat pitää hoitaa tarpeen mukaan. Jatkuva optimaalinen happeuttaminen ja ventilaatio sekä verenkierron tukeminen, samoin kuin asidoosin hoito, ovat elintärkeitä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

#### Keftriaksoni

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

#### Vaikutusmekanismi

Keftriaksoni kiinnittyy penisilliiniä sitoviin proteiineihin ja estää siten bakteeriseinämän synteesiä. Tämä aiheuttaa soluseinän (peptidoglykaanin) biosynteesin häiriintymisen, mikä johtaa bakteerin solulyysiin ja kuolemaan.

#### Resistenssi

Bakteerien keftriaksoniresistenssi voi johtua yhdestä tai useammasta mekanismista, joita ovat:

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



## Herkkyystestauksen raja-arvot

EUCAST:n (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) asettamat pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) herkkyysrajat ja vastaavat estyneen kasvun alueen läpimitat ovat seuraavat:

Patogeeni	Diluutiotesti (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 <sup>c</sup> .	> 2
Viridans-ryhmän streptokokit	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 <sup>c</sup> .	> 0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 <sup>c</sup> .	> 0,12
Lajeihin liittymättömät	≤ 1 <sup>d</sup> .	> 2

a. Herkkyys päätelty herkkyudesta kefoksitiinille.

b. Herkkyys päätelty herkkyudesta penisilliinille.

c. Isolaatit, joiden MIC-raja-arvo keftriaksonille on herkän kannan raja-arvon yläpuolella, ovat harvinaisia ja jos sellaisia todetaan, ne on testattava uudelleen. Jos testaustulos varmistuu, näyte on lähetettävä viitelaboratorioon.

d. Raja-arvot koskevat laskimoon annettavaa vuorokausiannosta 1 g x 1 ja suurempaa annosta, joka on vähintään 2 g x 1.

## Kliininen teho tiettyjä patogeneja kohtaan

Tiettyjen lajien hankitun resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallisen resistenssitilanteen tunteminen on tärkeää, varsinkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on syytä kysyä neuvoa asiantuntijoilta, mikäli paikallinen resistenssitilanne tunnetaan ja lääkkeen hyöty on kyseenalainen ainakin joidenkin infektiotyyppien hoidossa.

## **Yleisesti herkkät lajit**

### Grampositiiviset aerobit

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

### Gramnegatiiviset aerobit

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

## **Lajit, joiden hankittu resistenssi voi aiheuttaa ongelmia**

### Grampositiiviset aerobit

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

### Gramnegatiiviset aerobit

*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*<sup>°</sup>  
*Klebsiella pneumoniae*<sup>°</sup>  
*Klebsiella oxytoca*<sup>°</sup>  
*Morganella morganii*  
*Proteus vulgaris*  
*Serratia marcescens*

### Anaerobit

*Bacteroides* spp  
*Fusobacterium* spp.  
*Peptostreptococcus* spp  
*Clostridium perfringens*

## **Luontaisesti resistentit mikrobit**

### Grampositiiviset aerobit

*Enterococcus* spp  
*Listeria monocytogenes*

### Gramnegatiiviset aerobit

*Acinetobacter baumannii*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Stenotrophomonas maltophilia*

### Anaerobiset bakteerit

*Clostridium difficile*

### Muut:

*Chlamydia*-lajit  
*Chlamydophila*-lajit  
*Mycoplasma*-lajit  
*Legionella*-lajit  
*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

### Lidokaiini

Lidokaiini (lihakseen annettavan injektion liuotin sisältää lidokaiinia) on amidityyppinen paikallispuudute. Sitä käytetään paikallis- ja johtopuudutukseen, jotka perustuvat natriumkanavan salpaukseen. Lidokaiinin vaikutus alkaa nopeasti (noin viidentoista minuutin kuluttua lihakseen annetun injektion jälkeen). Vaikutus kestää noin kuudestakymmenestä yhdeksäänkymmeneen minuuttiin lihakseen annetun injektion jälkeen.

Lidokaiinilaimennoksen (1 %) todettiin erässä kliinisessä tutkimuksessa vähentävän kipua (> 6-kertainen väheneminen kipua arvioivassa pisteilyksessä 15 minuuttia injektion jälkeen,  $p < 0,01$ ) lihakseen annetun Rocephalin cum lidocain -injektion jälkeen.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Seuraavassa esitettävät farmakokineettiset tulokset perustuvat erillisillä vaikuttavilla aineilla tehtyihin tutkimuksiin, joissa Rocephalin cum lidocain tai lidokaiini annettiin yksinään. Lidokaiini ei vaikuta keftriaksonin farmakokineetiikkaan lihakseen annetun Rocephalin cum lidocain -injektion jälkeen.

## Keftriaksoni

### Imeytyminen

Lihakseen annetun injektion jälkeen keftriaksonin keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa ovat noin puolet laskimoon annetun vastaavan suuruisen annoksen jälkeen todettavasta huippupitoisuudesta. Lihakseen annetun kerta-annoksen 1 g jälkeen maksimipitoisuus plasmassa on noin 81 mg/l, joka saavutetaan 2–3 tunnissa. Pitoisuus-aikakäyrän alle jäävät pinta-alat (AUC) ovat lihakseen tapahtuneen annon jälkeen vastaavat kuin samansuuruisen laskimoon annetun annoksen jälkeen.

### Jakautuminen

Keftriaksonin jakautumistilavuus on 7–12 l. Useimpien infektoita aiheuttavien patogeenien MIC-arvoja suurempia pitoisuuksia on havaittavissa kudoksissa, kuten keuhkoissa, sydämessä, sappitiehyissä/maksassa, nielurisissa, keskikorvassa, nenän limakalvoissa, luissa sekä aivo-selkäydinnesteessä, keuhkopussinesteessä, prostata- ja nivelnesteissä. Keskimääräisen huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ) plasmassa on havaittu toistuvassa annossa suurentuvan 8–15 %. Vakaa tila saavutetaan useimmissa tapauksissa 48–72 tunnin kuluessa antoreitistä riippuen.

### *Kulkeutuminen tiettyihin kudoksiin*

Keftriaksoni läpäisee aivokalvot. Läpäisevyys on suurin, kun aivokalvot ovat tulehtuneet. Keftriaksonin keskimääräisen huippupitoisuuden on raportoitu olevan bakteerimeningiittiä sairastavan potilaan aivo-selkäydinnesteessä enimmillään 25 % pitoisuudesta plasmassa verrattuna 2 %:n pitoisuuteen, jos aivokalvot eivät ole tulehtuneet. Keftriaksonin huippupitoisuus aivo-selkäydinnesteessä saavutetaan noin 4–6 tuntia laskimoon annetun injektion jälkeen. Keftriaksoni läpäisee istukkaesteen ja erittyy pieninä pitoisuuksina rintamaitoon (ks. kohta 4.6).

### *Sitoutuminen proteiineihin*

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

### Biotransformaatio

Keftriaksoni ei metaboloidu systeemisesti vaan muuntuu suolen bakteerien vaikutuksesta inaktiiviksi metaboliiteiksi.

### Eliminaatio

Keftriaksonin kokonaispuhdistuma plasmasta (sitoutuneen ja sitoutumattoman) on 10–22 ml/min. Munuaispuhdistuma on 5–12 ml/min. Keftriaksonista 50–60 % erittyy pääasiassa glomerulussuodatuksen kautta muuttumattomana virtsaan, ja 40–50 % erittyy muuttumattomana sappeen. Aikuisilla koko keftriaksonin eliminaation puoliintumisaika on noin 8 tuntia.

### *Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Jos potilaalla on munuaisten tai maksan toimintahäiriö, keftriaksonin farmakokinetiikka muuttuu vain vähän, kun puoliintumisaika pitenee hieman (alle kaksinkertaiseksi), vaikka potilaalla olisi vaikea-asteisestikin heikentynyt munuaisten toiminta.

Munuaisten vajaatoimintaan liittyvän suhteellisen vähäisen puoliintumisaajan pitenemisen selittää kompensoivan puhdistuman lisääntyminen muualla kuin munuaisissa, mikä aiheutuu keftriaksonin proteiiniin sitoutumisen vähenemisellä ja vastaavasti muualla kuin munuaisissa tapahtuvan puhdistuman lisääntymisellä.

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla keftriaksonin eliminaation puoliintumisaika ei pitene, koska munuaispuhdistuma lisääntyy. Tämä johtuu myös keftriaksonin vapaan fraktion lisääntymisestä plasmassa, mikä osaltaan edistää havaittua kokonaislääkeaineen puhdistuman paradoksaalista lisääntymistä, jolloin jakautumistilavuus suurenee vastaavasti kuin kokonaispuhdistuma.

### *Iäkkäät*

Yli 75-vuotiaiden iäkkäiden potilaiden keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on tavallisesti kaksin- tai kolminkertainen nuoriin aikuisiin verrattuna.

### *Pediatriset potilaat*

Keftriaksonin puoliintumisaika on vastasyntyneillä pidentynyt. Vapaan keftriaksonin pitoisuus syntymästä 14 päivän ikään saakka saattaa suurentua esimerkiksi glomerulussuodatuksen vähenemisen vuoksi tai proteiiniin sitoutumisesta tapahtuvien muutosten seurauksena. Puoliintumisaika on lapsuusaikana lyhyempi kuin vastasyntyneillä tai aikuisilla.

Kokonaiskeftriaksonin puhdistuma plasmasta ja jakautumistilavuus ovat vastasyntyneillä, imeväisikäisillä ja lapsilla suuremmat kuin aikuisilla.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Keftriaksonin farmakokinetiikka on ei-lineaarinen ja kaikki farmakokineettiset perusparametrit eliminaation puoliintumisaikaa lukuun ottamatta ovat annosriippuvaisia, jos ne perustuvat lääkeaineen kokonaispitoisuuksiin, ja suurenevat vähemmän kuin suhteessa annokseen. Ei-lineaarisuus johtuu plasman proteiineihin sitoutumisen saturoitumisesta, joten se havaitaan siksi kokonaiskeftriaksonista plasmassa, mutta ei vapaasta (sitoutumattomasta) keftriaksonista.

### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Farmakokineettinen-farmakodynaaminen indeksi, jonka osoitettiin, kuten muillakin beetalaktaameilla, korreloivan parhaiten tehon *in vivo* kanssa, oli annosvälin prosenttiosuus, jolloin sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuus säilyy bakteerien kasvun estävän keftriaksonipitoisuuden (MIC) yläpuolella yksittäiseen kohdelajiin osalta (eli %T > MIC).

### Lidokaiini

#### Imeytyminen

Lidokaiini imeytyy nopeasti, ja imeytymisnopeus riippuu injektiokohdan verisuonituksesta.

#### Jakautuminen

Lidokaiinin vakaan tilan jakautumistilavuus on 91 l.

*Pääsy tiettyihin kudoksiin.* Lidokaiini läpäisee istukan, ja sitoutumattoman lääkepitoisuuden tasapainotila saavutetaan nopeasti. Sitoutuminen sikiön plasman proteiineihin on vähäisempää kuin äidillä, minkä vuoksi kokonaispitoisuus sikiön plasmassa on pienempi.

*Sitoutuminen proteiineihin.* Lidokaiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on pitoisuudesta riippuvaista, ja sitoutuminen vähenee, kun pitoisuus suurenee. Pitoisuuden ollessa 1–5 mikrog/ml 60–80 % lidokaiinista sitoutuu proteiineihin. Sitoutuminen riippuu myös  $\alpha$ 1-happaman glykoproteiinin pitoisuudesta plasmassa.

Lidokaiinin on osoitettu läpäisevän veri-aivoesteen.

### Biotransformaatio

Lidokaiini metaboloituu lähinnä maksassa. Lidokaiinin pääasialliset metaboliitit ovat monoetyylyglysiiniksyliididi, glysiiniksyliididi, 2,6-dimetyylianiiliini ja 4-hydroksi-2,6-dimetyylianiiliini. Lidokaiinin N-dealkylaation monoetyylyglysiiniksyliidiksi katsotaan olevan sekä CYP1A2- että CYP3A4-välitteistä. Metaboliitti 2,6-dimetyylianiiliini muuntuu CYP2A6:n ja CYP2E1:n vaikutuksesta 4-hydroksi-2,6-dimetyylianiiliksi.

### Eliminaatio

Bolusena laskimoon annetun lidokaiinin puhdistuma on 9–10 ml/min/kg. Bolusinjektiona laskimoon annetun lidokaiinin eliminaation puoliintumisaika on tyypillisesti 1,5–2 tuntia.

Monoetyylyglysiiniksyliididin puoliintumisaika on noin 2,3 tuntia, ja glysiiniksyliididin puoliintumisaika on noin 10 tuntia. Pitkäaikaiskäytössä ne saattavat kertyä elimistöön.

Vain 3 % lidokaiinista erittyy munuaisten kautta muuttumattomana aineena. Noin 73 % lidokaiinista on havaittavissa virtsassa 4-hydroksi-2,6-dimetyylianiiliinimetaboliittina.

### Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat.

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille laskimoon annetun lidokaiinin puoliintumisaika on noin kolminkertainen.

Lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (Clcr 30–60 ml/min) ei vaikuta lidokaiinin farmakokinetiikkaan, mutta saattaa lisätä glysiiniksyliidimetaboliitin kertymistä elimistöön, kun lidokaiini annetaan laskimoon. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lidokaiinin puhdistuma vähenee kuitenkin noin puoleen, ja sen puoliintumisaika pitenee noin kaksikertaiseksi, joten glysiiniksyliidimetaboliitin kertyminen elimistöön lisääntyy (Clcr < 30 ml/min).

Hemodialyysipotilailla, jotka saavat lidokaiiniannoksen laskimoon, lidokaiinin ja sen pääasiallisen metaboliitin monoetyylyglysiiniksyliididin farmakokinetiikka ei muutu merkittävästi.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläinkokeista on saatu näyttöä, että suuret keftriaksonikalsiumsuola-annokset johtavat kovettumien ja saostumien muodostumiseen koirien ja apinoiden sappirakkoon. Tämän vaikutuksen osoitettiin olevan korjautuva. Eläinkokeissa ei todettu näyttöä lisääntymistoksisuudesta eikä geenitoksisuudesta. Keftriaksonilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Keftriaksonin ja lidokaiinin yhdistelmällä ei ole tehty prekliinisiä tutkimuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Keftriaksonikuiva-aine: ei ole.

Lidokaiiniliuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Keftriaksoni ei kirjallisuudessa esitettyjen raporttien perusteella ole yhteensopiva amsakriinin, vankomysiinin, flukonatsolin ja aminoglykosidien kanssa.

Keftriaksonia sisältäviä liuoksia ei saa sekoittaa muiden lääkeaineiden kanssa eikä lisätä niihin paitsi jotka on mainittu kohdassa 6.6. Etenkään kalsiumia sisältäviä laimentimia (esim. Ringerin tai Hartmannin liuosta) ei saa käyttää keftriaksoni-injektiopullojen käyttöönvalmistuksessa. Keftriaksonia ei saa sekoittaa eikä antaa samanaikaisesti kalsiumia sisältävien liuosten kanssa mukaanlukien täydellinen parenteraalinen ravitsemushoitoliuos (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.4 ja 4.8).

Jos Rocephalin cum lidocain on tarkoitus antaa yhdistelmänä jonkin toisen antibiootin kanssa, niitä ei saa antaa samalla ruiskulla eikä samassa infuusioliuoksessa.

### **6.3 Kesto aika**

Avaamaton injektio pullo tai ampulli:

Injektio kuiva-aine, liuosta varten: 3 vuotta.

Liuotin, liuosta varten: 5 vuotta.

Käyttökuntoon saatetun valmisteen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu vähintään 6 tuntia enintään 25 °C:ssa tai 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa olla edellä mainittua käytönaikaista kemiallista ja fysikaalista säilyvyysaikaa pidempiä.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

Keftriaksonikuiva-aine: lasista valmistettu injektio pullo, jossa on fluoributyylikumitulppa ja alumiinikorkki.

Lidokaiiniliuotin: lasiampulli, jossa on 3,5 ml liuosta.

Pakkaus koot: 1 injektio pullo ja 1 ampulli.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittely ohjeet**

Injektio liuoksen valmistaminen:

Liuos suositellaan käyttämään heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Rocephalin cum lidocain -valmistetta ei saa sekoittaa samaan ruiskuun minkään muun lääkkeen kanssa, lukuun ottamatta 1-prosenttista lidokaiinihydrokloridiliuosta (vain injektiona lihakseen).

Keftriaksoni on hyvin liukoinen, joten Rocephalin cum lidocain liukenee käyttökuntoon saattamisessa käytettävään liukseen välittömästi ja täydellisesti. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas liuos, joka on väriltään keltaista tai ruskehtavan keltaista.

Lihakseen antoa varten 1 g Rocephalin cum lidocain -valmistetta liuotetaan 3,5 ml:aan pakkauksessa mukana olevaa liuotinta, joka sisältää 10 mg lidokaiinihydrokloridia ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä. Injektiopulloa pitää pyöritellä varovasti kämmenten välissä. Liuos pitää tarkistaa silmämääräisesti sen varmistamiseksi, että valmiste on sekoittunut täysin käyttökuntoon eikä siinä ole hiukkasia havaittavissa. Liuos annetaan tämän jälkeen injektiona syväälle lihakseen.

1-prosenttiseen lidokaiinihydrokloridiliukseen lisätyn 1 g Rocephalin cum lidocain -injektiokuiva-aineen syrjäyttämä tilavuus on 0,71 ml. Lisättäessä 3,5 ml 1-prosenttista lidokaiinihydrokloridiliuosta käyttökuntoon saatetun liuoksen lopulliseksi pitoisuudeksi muodostuu 237,53 mg/ml.

1 g suuremmat annokset pitää jakaa pienempiin annoksiin ja injisoida useampaan kuin yhteen antokohtaan.

Ks. myös tiedot kohdasta 6.2.

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Roche Oy, PL 112, 02101 Espoo.

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

9315

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.7.1986

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.12.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.3.2023



## **1 LÄKEMEDLETS NAMN**

Rocephalin cum lidocain, 1 g pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

## **2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

En injektionsflaska med pulver innehåller 1 g ceftriaxon som ceftriaxonatrium.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3 LÄKEMEDELSFORM**

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Pulver: vitt till gulorange kristallint pulver.

Lösning: Klar färglös lösning.

## **4 KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Rocephalin cum lidocain är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn inklusive fullgångna 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

Rocephalin cum lidocain 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 cum lidocain 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, 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 ( $\geq 50$ kg)

Ceftriaxondos*	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 ålder ( $\geq 50$  kg) som kräver specifika doseringsscheman:

#### Akut otitis media

En enstaka intramuskulär dos av 1-2 g Rocephalin cum lidocain kan ges. Begränsade data tyder på att i de fall patienten är svårt sjuk eller tidigare behandling har misslyckats, kan Rocephalin cum lidocain 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.

### Pediatrik 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.

<b>Ceftriaxondos*</b>	<b>Behandlingsfrekvens**</b>	<b>Indikation</b>
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 Rocephalin cum lidocain 50 mg/kg ges. Begränsade data tyder på att i de fall barnet är svårt sjukt eller initial behandling har misslyckats, kan Rocephalin cum lidocain 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 cum lidocain är kontraindicerat hos för tidigt födda upp till en postmenstruella ålder av 41 veckor (gestationsålder + kronologisk ålder).

<b>Ceftriaxondos*</b>	<b>Behandlingsfrekvens</b>	<b>Indikation</b>
20-50 mg/kg	1 gång dagligen	Intra-abdominala infektioner
		Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner
		Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
		Samhällsförvärvad pneumoni
		Sjukhusförvärvad pneumoni
		Infektioner i ben och leder
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 cum lidocain 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 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 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 cum lidocain 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 4.3). Sprutan bör aspireras innan injektion för att kontrollera för oavsiktlig intravenös injektion.

Ceftriaxon är kontraindicerat hos nyfödda ( $\leq 28$  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 4.3).

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 6.6.

### **4.3 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 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 bilirubinencefalopati hos dessa patienter.

### Lidokain

Kontraindikationer med lidokain måste uteslutas innan intramuskulär injektion av ceftriaxon ges när lidokain används som lösning (se avsnitt 4.4).

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

Ceftriaxonlösningar innehållandes lidokain ska aldrig administreras intravenöst.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Ceftriaxon

#### Överkänslighetsreaktioner

Som med alla betalaktamantibiotika, har allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner rapporterats (se avsnitt 4.8). 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 iakttagas om ceftriaxon ges till patienter som tidigare haft icke-allvarliga överkänslighetsreaktioner mot andra betalaktamer.

Allvarliga hudbiverkningar (Stevens-Johnsons syndrom eller Lyells syndrom/toxisk epidermal nekrolys och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom [DRESS]), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med behandling med ceftriaxon; frekvensen av dessa biverkningar är dock inte känd (se avsnitt 4.8).

#### 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 4.3, 4.8, 5.2 och 6.2).

### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Rocephalin cum lidocain 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.

Rocephalin cum lidocain är kontraindicerat hos prematurer och fullgångna nyfödda som löper risk att utveckla bilirubincefalopati (se avsnitt 4.3).

### Immunmedierad hemolytisk anemi

En immunmedierad hemolytisk anemi har observerats hos patienter som fått cefalosporinantibiotika inklusive Rocephalin cum lidocain (se avsnitt 4.8). Allvarliga fall av hemolytisk anemi, inklusive dödsfall, har rapporterats under behandling med Rocephalin cum lidocain 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 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 Rocephalin cum lidocain kan resultera i falskt positiva test. Rocephalin cum lidocain kan även resultera i falska positiva test för galaktosemi (se avsnitt 4.8).

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

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 4.2). 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 iakttagas 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 4.8).

## Gallstas

Fall av pankreatit, eventuellt med gallvägsobstruktions-etologi, har rapporterats hos patienter som behandlats med Rocephalin cum lidocain (se avsnitt 4.8). 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 cum lidocain relaterade gallutfällningar kan inte uteslutas.

## Renal litiasis

Fall av renal litiasis har rapporterats, vilket är reversibelt efter avbruten behandling med ceftriaxon (se avsnitt 4.8). 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 4.8), särskilt hos äldre patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2) 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 hjärtarytmier inte kända för denna åldersgrupp.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

##### Ceftriaxon

Använd inte kalciuminnehållande lösningar, såsom Ringer-lösning eller Hartmanns-lösning, för att lösa upp Rocephalin cum lidocain-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 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 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 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 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 cum lidocain (med ett lösningsmedel som innehåller lidokain) ska därför administreras med särskild försiktighet till patienter som genomgår behandling med sådana läkemedel. Effekterna av muskelavslappande läkemedel kan förstärkas av lidokain. Se produktresumén för det samtidigt administrerade läkemedlet.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Ceftriaxon

###### Graviditet

Ceftriaxon passerar placentabariären. 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 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 spädbarn. En risk för diarré och svampinfektion i mukösa membran kan dock inte uteslutas. Möjligheten för sensitivisering bör tas i beaktande. Moderns behov av behandling med ceftriaxon 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.

###### Fertilitet

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

##### Lidokain

###### Graviditet

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

###### Amning

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

Det finns inga fertilitetsdata tillgängliga för användning av lidokain.

#### 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

##### 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 <sup>a</sup>
Infektioner och infestationer		Genital svampinfektion	Pseudomembranös kolit <sup>b</sup>	Superinfektion <sup>b</sup>
Blodet och lymfsystemet	Eosinofili Leukopeni Trombocytopeni	Granulocytopeni Anemi Koagulopati		Hemolytisk anemi <sup>b</sup> Agranulocytos
Immunsystemet				Anafylaktisk chock Anafylaktisk reaktion Anafylaktoid reaktion Överkänslighet <sup>b</sup> Jarisch-Herxheimer-reaktion <sup>b</sup>
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Yrsel	Encefalopati	Kramp
Öron och balansorgan				Vertigo
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Bronkospasm	
Magtarmkanalen	Diarré <sup>b</sup> Lös avföring	Illamående Kräkning		Pankreatit <sup>b</sup> Stomatit Glossit
Lever och gallvägar	Ökning av leverenzymmer			Utfällningar i gallblåsan <sup>b</sup> Kärnikterus Leverinflammation <sup>c</sup> Kolestatisk hepatit <sup>b,c</sup>

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens <sup>a</sup>
Hud och subkutan vävnad	Utslag	Pruritus	Urtikaria	Stevens-Johnsons-Syndrom <sup>b</sup> Toxisk epidermal nekrolys <sup>b</sup> Erytema multiforme Akut generaliserad exantematös pustulos Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) <sup>b</sup>
Njurar och urinvägar			Hematuri Glykosuri	Oliguri Utfällning i njurarna (reversibel)
Allmänna symtom och/eller symtom från administreringsstället		Flebit Reaktion vid injektionsstället Pyrexia	Ödem Frossa	
Undersökningar		Ökning av blodkreatinin		Falskt positivt Coombs test <sup>b</sup> Falskt positivt test för galaktosemi <sup>b</sup> Falskt positivt resultat för icke-enzymatiska metoder för glukosbestämning <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Se avsnitt 4.4

<sup>c</sup> 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 4.4).

#### 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-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 utfällningar av ceftriaxon i urinvägarna har rapporterats, främst hos barn behandlade med höga doser (t.ex.  $\geq 80$  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 4.4).

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 4.4).

#### Reaktioner vid injektionsstället

Intramuskulär injektion är kliniskt smärtsam. 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
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner (allergiska eller anafylaktoida reaktioner och anafylaktisk chock)	
Psykiska störningar				Nervositet
Centrala och perifera nervsystemet				Yrsel eller svindel, tremor, cirkumoral parestesi, domningar i tungan, dåsigheit, kramper, koma
Ögon				Dimsyn, diplopi, övergående amauros
Öron och balansorgan				Tinnitus, hyperakusis
Hjärtat				Bradykardi, myokardiell depression, hjärtarytmi, hjärtstopp
Blodkärl				Hypotension, cirkulatorisk kollaps
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Dyspne, bronkospasm, andningsdepression
Magtarmkanalen				Illamående, kräkning

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 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 medvetlöshet, 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.

## 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

## Ceftriaxon

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

### Verkningsmekanism

Ceftriaxon hämmar proteinsyntesen i bakteriens cellväggsuppbbyggnad genom att binda till penicillinbindande proteiner (PBPs). Detta resulterar i en störd cellväggsuppbbyggnad (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-enzymen 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>	≤ 0,5 <sup>c</sup> .	> 2
Viridansgruppen <i>Streptococci</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 <sup>c</sup> .	> 0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 <sup>c</sup> .	> 0,12
Ej artrelaterat	≤ 1 <sup>d</sup> .	> 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*<sup>+</sup>  
*Staphylococcus haemolyticus*<sup>+</sup>  
*Staphylococcus hominis*<sup>+</sup>

### Gramnegativa aerobes

*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*<sup>%</sup>  
*Klebsiella pneumoniae*<sup>%</sup>  
*Klebsiella oxytoca*<sup>%</sup>  
*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 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
- % 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 anestesi 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 Rocephalin cum lidocain.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

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

## 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 meningar. Maximal plasmakoncentration i CSF uppnås efter ungefär 4-6 timmar efter intravenös injektion. Ceftriaxon passerar placentabariären och utsöndras i bröstmjolk 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 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 halveringstiden 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  $\alpha$ -1-glykoprotein.

Lidokain har visats passera blodhjärnbarriären.

#### Metabolism

Lidokain metaboliseras främst i levern. De huvudsakliga metaboliterna av lidokain är monoetylglycinylidid, glycinylidid, 2,6-dimetylanilin och 4-hydroxy-2,6-dimetylanilin. N-dealkyleringen av lidokain till monoetylglycinylidid 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 monoetylglycinylidid är cirka 2,3 timmar och halveringstiden för glycinylidid 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 glycinylidid efter intravenös administrering. Clearance av lidokain minskade dock med ungefär hälften och halveringstiden är ungefär fördubblad med ökad ackumulation av metaboliten glycinylidid 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.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Ceftriaxon pulver: inga

Lidokain lösning: vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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 6.6. 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 4.2, 4.3, 4.4 och 4.8).

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

### **6.3 Hållbarhet**

Oöppnad injektionsflaska eller ampull:

Pulver till injektionsvätska, lösning: 3 år

Spädningsvätska till injektionsvätska, lösning: 5 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.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30°C. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för färdigberett läkemedel finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Ceftriaxon pulver: injektionsflaska i glas med gummipropp i fluorbutyl och aluminiumlock.

Lidokain lösning: glasampull med 3,5 ml lösning.  
Förpackningsstorlek med 1 injektionsflaska och 1 ampull.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Beredning av lösning för injektion:

Det rekommenderas att färdigberedd lösning används omgående.

Förvaringsanvisningar för färdigberedd läkemedel finns i avsnitt 6.3

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

På grund av ceftriaxons höga löslighet upplöses Rocephalin cum lidocain omedelbart och fullständigt i den beredda lösningen. Den beredda lösningen är en klar lösning med en gul till brungul färg.

Intramuskulär injektion: 1 g Rocephalin cum lidocain löses i 3,5 ml av medföljande lidokainlösning som innehåller 10 mg lidokainhydroklorid per ml vatten för injektionsvätskor. 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. Efter beredning injiceras injektionsvätskan djupt intramuskulärt.

Undanträngningsvolymen av 1g Rocephalin cum lidocain är 0,71 ml i 1% lidokainhydrokloridlösning. När 3,5 ml av 1% lidokainhydrokloridlösning tillsätts är den slutliga koncentrationen av färdigberedd lösning 237,53 mg/ml.

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

Se avsnitt 6.2 för mer information.

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

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Roche Oy, PB 112, 02101 Esbo

## **8 GODKÄNNANDENUMMER**

9315

## **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 27.02.1995

Datum för den senaste förnyelsen: 11.3.2009

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.3.2023