

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ceftriaxone Kalceks 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
Ceftriaxone Kalceks 2 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ceftriaxone Kalceks 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
Yksi injektiopullo sisältää 1 g keftriaksonia (keftriaksoninatriumina).  
Natriumin määrä per injektiopullo: 83 mg (vastaa 3,6 mmola).

Ceftriaxone Kalceks 2 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
Yksi injektiopullo sisältää 2 g keftriaksonia (keftriaksoninatriumina).  
Natriumin määrä per injektiopullo: 166 mg (vastaa 7,2 mmola).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
Lähes valkoinen tai kellertävä jauhe.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Ceftriaxone Kalceks on tarkoitettu aikuisille ja lapsille mukaan lukien täysiaikaisille vastasyntyneille seuraavien infektioiden hoitoon:

- bakteeriperäinen aivokalvotulehdus;
- avohoitokeuhkokuume;
- sairaalakeuhkokuume;
- akuutti välikorvatulehdus;
- vatsansisäiset infektiot;
- komplisoituneet virtsatieinfektiot (mukaan lukien pyelonefriitti);
- luu- ja nivelinfektiot;
- komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot;
- tippuri;
- kuppa;
- bakteeriperäinen endokardiitti.

Ceftriaxone Kalceks -valmistetta voidaan käyttää:

- keuhkohtaumataudin akuuttien pahenemisvaiheiden hoitoon aikuisille;
- disseminoituneen Lymen borreliosin (varhaisvaiheen [vaihe II] ja myöhäisvaiheen [vaihe III]) hoitoon aikuisille ja lapsille mukaan lukien vähintään 15 vuorokauden ikäisille vastasyntyneille;
- leikkausalueen infektioiden preoperatiiviseen ennaltaehkäisyyn;
- neutropeenisten kuumeilevien potilaiden hoitoon, kun kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta;
- bakteremiapotilaiden hoitoon, kun bakteremia liittyy tai sen epäillään liittyvän johonkin edellä mainituista infektioista.

Ceftriaxone Kalceks -valmistetta on annettava yhdessä muiden bakteerilääkkeiden kanssa silloin, kun sen vaikutuskirjo ei kata kaikkia niitä bakteereja, jotka ovat saattaneet aiheuttaa infektion (ks. kohta 4.4).

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset suositukset on huomioitava.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Annoksen suuruus riippuu infektion vaikeusasteesta, infektion aiheuttajan antibioottiherkkyydestä, infektion paikasta ja tyypistä sekä potilaan iästä ja maksan ja munuaisten toiminnasta.

Alla olevissa taulukoissa suositellut annokset perustuvat tavanomaisiin käyttöaihekohtaisiin suosituksiin. Hyvin vaikeissa tapauksissa on harkittava suositellun annosalueen suurinta annosta.

### Aikuiset ja yli 12 vuoden ikäiset lapset ( $\geq 50$ kg)

<b>Keftriaksoni-annos*</b>	<b>Antoväli**</b>	<b>Käyttöaiheet</b>
1–2 g	Kerran päivässä	Avohoitokeuhkokuume
		Keuhkohtaumataudin akuutit pahenemisvaiheet
		Vatsansisäiset infektiot
		Komplisoituneet virtsatieinfektiot (mukaan lukien pyelonefriitti)
2 g	Kerran päivässä	Sairaalakeuhkokuume
		Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
		Luu- ja nivelinfektiot
2–4 g	Kerran päivässä	Neutropeenisten kuumeilevien potilaiden hoito, kun kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta
		Bakteeriperäinen endokardiitti
		Bakteeriperäinen aivokalvotulehdus

\* Dokumentoidussa bakteremiassa on harkittava suositellun annosalueen suurinta annosta.

\*\* Kaksi kertaa päivässä (12 tunnin välein) antoa voidaan harkita, jos vuorokausiannos ylittää 2 g.

Erityisen annostusaikataulun vaativat käyttöaiheet aikuisilla ja yli 12 vuoden ikäisillä lapsilla ( $\geq 50$  kg):

- Akuutti välikorvatulehdus  
Keftriaksonia voidaan antaa 1–2 g:n kerta-annos lihakseen.  
Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että tapauksissa, joissa potilas on vaikeasti sairas tai edellinen hoito on epäonnistunut, keftriaksoni saattaa tehotta, kun sitä annetaan lihakseen 1–2 g:n annos päivässä 3 päivän ajan.
- Leikkausalueen infektioiden preoperatiivinen ennaltaehkäisy  
2 g:n kerta-annos ennen leikkausta.
- Tippuri  
500 mg:n kerta-annos lihakseen.
- Kuppa  
Yleensä suositeltava annos on 500 mg – 1 g kerran päivässä, joka hermostokupassa suurennetaan 2 g:aan kerran päivässä, 10–14 päivän ajan. Kuppaa ja hermostokuppaa koskevat annossuositukset perustuvat vähäiseen määrään tietoja. Kansalliset tai paikalliset suositukset on huomioitava.

- Disseminoitunut Lymen borrelioosi (varhaisvaihe [vaihe II] ja myöhäisvaihe [vaihe III])  
2 g kerran päivässä 14–21 päivän ajan. Hoidon kestoa koskevat suositukset vaihtelevat.  
Kansalliset tai paikalliset suositukset on huomioitava.

### Pediatriset potilaat

15 vuorokauden – 12 vuoden ikäiset vastasyntyneet, imeväiset ja lapset (< 50 kg)

Vähintään 50 kg painavien lasten annostus on sama kuin aikuisilla.

<b>Keftriaksoni-annos*</b>	<b>Antoväli**</b>	<b>Käyttöaiheet</b>
50–80 mg/kg	Kerran päivässä	Vatsansisäiset infektiot
		Komplisoituneet virtsatieinfektiot (mukaan lukien pyelonefriitti)
		Avohoitokeuhkokuume
		Sairaalakeuhkokuume
50–100 mg/kg (enintään 4 g)	Kerran päivässä	Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
		Luu- ja nivelinfektiot
		Neutropeenisten kuumeilevien potilaiden hoito, kun kuumeen epäillään johtuvan bakteerinfektiosta
80–100 mg/kg (enintään 4 g)	Kerran päivässä	Bakteeriperäinen aivokalvotulehdus
100 mg/kg (enintään 4 g)	Kerran päivässä	Bakteeriperäinen endokardiitti

\* Dokumentoidussa bakteremiassa on harkittava suositellun annosalueen suurinta annosta.

\*\* Kaksi kertaa päivässä (12 tunnin välein) antoa voidaan harkita, jos vuorokausiannos ylittää 2 g.

Eriyisen annostusaikataulun vaativat käyttöaiheet 15 vuorokauden – 12 vuoden ikäisillä vastasyntyneillä, imeväisillä ja lapsilla (< 50 kg)

- **Akuutti välikorvatulehdus**  
Akuutin välikorvatulehduksen aloitushoitona voidaan antaa 50 mg/kg:n kerta-annos keftriaksonia lihakseen. Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että tapauksissa, joissa lapsi on vaikeasti sairas tai edellinen hoito on epäonnistunut, keftriaksoni saattaa tehota, kun sitä annetaan lihakseen 50 mg/kg:n annos päivässä 3 päivän ajan.
- **Leikkausalueen infektioiden preoperatiivinen ennaltaehkäisy**  
50-80 mg/kg:n kerta-annos ennen leikkausta.
- **Kuppa**  
Yleensä suositeltava annos on 75–100 mg/kg (enintään 4 g) kerran päivässä 10–14 päivän ajan. Kuppaa ja hermostokuppaa koskevat annossuositukset perustuvat vähäiseen määrään tietoja. Kansalliset tai paikalliset suositukset on huomioitava.
- **Disseminoitunut Lymen borrelioosi (varhaisvaihe [vaihe II] ja myöhäisvaihe [vaihe III])**  
50–80 mg/kg kerran päivässä 14–21 päivän ajan. Hoidon kestoa koskevat suositukset vaihtelevat. Kansalliset tai paikalliset suositukset on huomioitava.

0–14 vuorokauden ikäiset vastasyntyneet

Keftriaksoni on vasta-aiheinen keskosille, joiden ikä äidin viimeisistä kuukautisista laskettuna (gestaatioikä + kronologinen ikä) on enintään 41 viikkoa.

<b>Keftriaksoni-annos*</b>	<b>Antoväli</b>	<b>Käyttöaiheet</b>
20–50 mg/kg	Kerran päivässä	Vatsansisäiset infektiot
		Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
		Komplisoituneet virtsatieinfektiot (mukaan lukien pyelonefriitti)
		Avohoitokeuhkokuume
		Sairaalakeuhkokuume
		Luu- ja nivelinfektiot
50 mg/kg	Kerran päivässä	Neutropeenisten kuumeilevien potilaiden hoito, kun kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta
		Bakteeriperäinen aivokalvotulehdus
		Bakteeriperäinen endokardiitti

\* Dokumentoidussa bakteremiassa on harkittava suositellun annosalueen suurinta annosta. Enimmäisannosta 50 mg/kg päivässä ei saa ylittää.

Erityisen annostusaikataulun vaativat käyttöaiheet 0–14 vuorokauden ikäisillä vastasyntyneillä:

- Akuutti välikorvatulehdus  
Akuutin välikorvatulehduksen aloitushoitona voidaan antaa 50 mg/kg:n kerta-annos keftriaksonia lihakseen.
- Leikkausalueen infektioiden preoperatiivinen ennaltaehkäisy  
20–50 mg/kg:n kerta-annos ennen leikkausta.
- Kuppa  
Yleensä suositeltava annos on 50 mg/kg kerran päivässä 10–14 päivän ajan. Kuppaa ja hermostokuppaa koskevat annossuositukset perustuvat vähäiseen määrään tietoja. Kansalliset tai paikalliset suositukset on huomioitava.

#### Hoidon kesto

Hoidon kesto vaihtelee taudin kulun mukaan. Kuten antibiootihoidossa yleensä, keftriaksonin antoa on jatkettava 48–72 tunnin ajan sen jälkeen, kun potilas on kuumeeton tai bakteerien häätö on vahvistettu.

#### Äkkäät potilaat

Aikuisille suositeltuja annoksia ei tarvitse muuttaa äkkäille potilaille edellyttäen, että potilaan munuaiset ja maksa toimivat riittävän hyvin.

#### Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Saatavilla olevien tietojen perusteella annosta ei tarvitse muuttaa lievän tai keskivaikean maksan vajaatoiminnan vuoksi edellyttäen, että munuaisten toiminta ei ole heikentynyt.

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

#### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Keftriaksonin annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnan vuoksi edellyttäen, että maksan toiminta ei ole heikentynyt. Poikkeuksena on preterminaalinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma < 10 ml/min), jolloin keftriaksonin vuorokausiannos ei saa ylittää 2 g:aa. Dialyysipotilaille ei tarvitse antaa lisäännosta dialyysin jälkeen. Keftriaksoni ei poistu peritoneaali- tai hemodialyysissä. Tehon ja turvallisuuden huolellista kliinistä seuranta suositellaan.

#### Potilaat, joilla on vaikea maksan ja munuaisten vajaatoiminta.

Tehon ja turvallisuuden huolellista kliinistä seuranta suositellaan, jos potilaalla on sekä munuaisten että maksan vaikea vajaatoiminta.

## Antotapa

Laskimoon, lihakseen.

Ceftriaxone Kalceks 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten voidaan antaa injektiona lihakseen (i.m.), hitaana injektiona laskimoon (i.v.) ja infuusiona laskimoon (i.v.).

Ceftriaxone Kalceks 2 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten voidaan antaa injektiona lihakseen (i.m.) ja infuusiona laskimoon (i.v.).

### Lihakseen anto

Ceftriaxone Kalceks voidaan antaa syväinä injektiona lihakseen. Injektiot lihakseen on pistettävä suhteellisen suuren lihaksen runkoon. Yhteen injektiokohtaan ei saa pistää enempää kuin 1 g. Jos annos on suurempi kuin 1 g, se on jaettava ja pistettävä useampaan kuin yhteen kohtaan (ks. kohta 6.6). Jos annos on suurempi kuin 2 g, se on annettava laskimoon. Lihakseen antoa on harkittava tilanteissa, joissa laskimoon anto ei ole mahdollista tai se sopii potilaalle huonommin kuin lihakseen anto.

Koska liuottimena käytetään lidokaiinia, käyttövalmista liuosta ei saa antaa laskimoon (ks. kohta 4.3). Lidokaiinivaikusteiden valmisteyhteenvetossa olevat tiedot on otettava huomioon.

### Laskimoon anto

Ceftriaxone Kalceks 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten voidaan antaa vähintään 30 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon (ensisijainen antotapa) tai 5 minuutin kestoisena hitaana injektiona laskimoon. Toistuvat injektiot laskimoon on annettava 5 minuutin kestoisina ja mieluiten suurehkoihin laskimoihin.

Ceftriaxone Kalceks 2 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten voidaan antaa vähintään 30 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon.

Imeväisillä ja enintään 12 vuoden ikäisillä lapsilla laskimoon annettavat vähintään 50 mg/kg:n annokset on annettava infuusiona. Vastasyntyneillä laskimoon annettavat annokset on annettava 60 minuutin kestoisina infuusiona kernikteruksen mahdollisen riskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Keftriaksoni on vasta-aiheinen vastasyntyneille ( $\leq 28$  vuorokautta), jotka tarvitsevat (tai joiden odotetaan tarvitsevan) hoitoa kalsiumia sisältävillä laskimoon annettavilla liuoksilla, kuten parenteraalisilla ravintoliuoksilla, keftriaksonin ja kalsiumin saostumisen riskin vuoksi (ks. kohta 4.3).

Kalsiumia sisältäviä laimentimia (esim. Ringerin liuosta tai Hartmannin liuosta) ei saa käyttää keftriaksoni-injektiopullojen käyttökuntoon saattamiseen tai käyttökuntoon saatetun injektiopullon edelleen laimentamiseen laskimoon antoa varten, sillä se voi aiheuttaa saostumista. Keftriaksonin ja kalsiumin saostuminen on mahdollista myös silloin, jos keftriaksoni sekoittuu kalsiumia sisältävän liuoksen kanssa saman laskimoyhteyden kautta annettaessa. Siksi keftriaksonia ja kalsiumia sisältäviä liuoksia ei saa sekoittaa keskenään tai antaa samanaikaisesti (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 6.2).

Leikkausalueen infektioiden preoperatiivisessa ennaltaehkäisyssä keftriaksoni on annettava 30-90 minuuttia ennen leikkausta.

Liuoksen väri käyttökuntoon saattamisen/laimentamisen jälkeen on hieman kellertävä tai ruskehtavan keltainen, säilytysajan, pitoisuuden ja käytetyn liuottimen mukaan, mutta tällä ei ole vaikutusta lääkevalmisteen tehoon.

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys keftriaksonille, muille kefalosporiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aiempi vaikea yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio) muun tyyppisille beetalaktaamirakenteiselle bakteerilääkkeille (esim. penisilliineille, monobaktaameille tai karbapeneemeille).

Keftriaksoni on vasta-aiheinen:

- keskosille, joiden ikä äidin viimeisistä kuukautisista laskettuna (gestaatioikä + kronologinen ikä) on enintään 41 viikkoa\*;
- täysiaikaisille vastasyntyneille (enintään 28 vuorokauden ikäisille):
  - joilla on hyperbilirubinemia, ikterus, hyperalbuminemia tai asidoosi, sillä näissä tilanteissa bilirubiinin sitoutuminen on todennäköisesti heikentynyt\*;
  - jotka tarvitsevat (tai joiden odotetaan tarvitsevan) laskimonsisäistä kalsiumhoitoa tai kalsiumia sisältäviä infusioita, keftriaksoni-kalsiumsuolan saostumisen riskin vuoksi (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 6.2).

\* *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet keftriaksonin voivan syrjäyttää seerumin albumiiniin sitoutuneen bilirubiinin, mikä voi aiheuttaa mahdollisen kernikteruksen riskin näille potilaille.

Jos injektiona lihakseen annettavan keftriaksoniliuoksen liuottimena käytetään lidokaiiniliuosta, lidokaiinin vasta-aiheet on poissuljettava ennen injektiota (ks. kohta 4.4). Ks. lidokaiinin valmisteyhteenvedon tiedot, etenkin vasta-aiheet.

Lidokaiinia sisältävää keftriaksoniliuosta ei saa koskaan antaa laskimoon.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Yliherkkyysreaktiot

Kuten kaikkien beetalaktaamirakenteisten bakteerilääkkeiden käytössä, vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita on raportoitu (ks. kohta 4.8). Yliherkkyysreaktiot voivat edetä myös Kounisin oireyhtymäksi, joka on vakava allerginen reaktio ja josta voi aiheutua sydäninfarkti (ks. kohta 4.8). Vaikean yliherkkyysreaktion tapauksessa keftriaksonihoito on lopetettava heti ja potilaalle on annettava asianmukaista ensihoitoa. Ennen keftriaksonihoidon aloittamista on selvitettävä, onko potilaalla aiemmin esiintynyt vaikeita yliherkkyysreaktioita keftriaksonille, muille kefalosporiineille tai muun tyyppisille beetalaktaamirakenteiselle lääkeaineille. Varovaisuutta on noudatettava, jos keftriaksonia annetaan potilaille, joilla on esiintynyt ei-vaikeaa yliherkkyyttä muille beetalaktaamirakenteiselle lääkeaineille.

Keftriaksonihoidon yhteydessä on raportoitu vaikeita ihohaittavaikutuksia (Stevens-Johnsonin oireyhtymää, Lyellin oireyhtymää / toksista epidermaalista nekrolyysia ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää [DRESS]), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia. Näiden haittavaikutusten yleisyyttä ei kuitenkaan tunneta (ks. kohta 4.8).

##### Jarisch-Herxheimerin reaktio (JHR)

Osalla spirokeettainfektion saaneista potilaista saattaa esiintyä Jarisch-Herxheimerin reaktio (JHR) pian keftriaksonihoidon aloittamisen jälkeen. JHR on yleensä itsestään rajoittuva tai hoidettavissa oireenmukaisella hoidolla. Antibioottihoitoa ei pidä lopettaa tällaisen reaktion vuoksi.

##### Yhteisvaikutukset kalsiumia sisältävien valmisteiden kanssa

Kuolemaan johtaneita reaktioita, jotka johtuivat keuhkoihin ja munuaisiin muodostuneista keftriaksoni-kalsiumsaostumista, on raportoitu keskosilla ja alle 1 kuukauden ikäisillä täysiaikaisilla vastasyntyneillä. Ainakin yhdessä näistä tapauksista potilas oli saanut keftriaksonia ja kalsiumia eri aikoina ja eri laskimoyhteyksien kanssa. Saatavilla olevat tutkimustiedot eivät sisällä raportteja vahvistetusta suonensisäisestä saostumisesta potilailla, jotka ovat saaneet hoitoa keftriaksonilla ja kalsiumia sisältävillä liuoksilla tai muilla kalsiumia sisältävillä valmisteilla, lukuun ottamatta vastasyntyneitä potilaita. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että keftriaksonin ja kalsiumin saostumisen riski on suurempi vastasyntyneillä kuin muissa ikäryhmissä.

Potilaan iästä riippumatta keftriaksonia ei saa sekoittaa tai antaa samanaikaisesti kalsiumia sisältävien laskimoon annettavien liuosten kanssa, edes eri infuusioletkujen tai eri infuusiokohtien kautta. Yli 28 vuorokauden ikäisille potilaille keftriaksonia ja kalsiumia sisältäviä liuoksia voidaan kuitenkin antaa peräkkäin eri infuusioletkuja ja eri infuusiokohtia käyttämällä tai siten, että infuusioletkut vaihdetaan tai huuhdellaan huolellisesti fysiologisella keittosuolaliuoksella infuusioiden välillä, saostumisen välttämiseksi. Potilaille, jotka tarvitsevat jatkuvaa täydellistä parenteraalista ravitsemusta (TPN) kalsiumia sisältävillä liuoksilla, voidaan harkita vaihtoehtoisista bakteerilääkehoitoa, johon ei liity samanlaista saostumisriskiä. Jos keftriaksonin käyttöä tällaisille potilaille pidetään välttämättömänä, TPN-liuos ja keftriaksoni voidaan antaa samanaikaisesti eri infuusioletkujen ja infuusiokohtien kautta. Vaihtoehtoisesti TPN-liuoksen infusoiminen voidaan keskeyttää keftriaksoni-infuusion ajaksi ja infuusioletkut huuhdella infuusioiden välillä (ks. kohdat 4.3, 4.8, 5.2 ja 6.2).

#### Pediatriset potilaat

Keftriaksonin turvallisuus ja teho vastasyntyneiden, imeväisten ja lasten hoidossa on varmistettu niiden annosten osalta, jotka on kuvattu kohdassa Annostus ja antotapa (ks. kohta 4.2). Tutkimukset ovat osoittaneet keftriaksonin voivan, joidenkin muiden kefalosporiinin tavoin, syrjäyttää seerumin albumiiniin sitoutuneen bilirubiinin.

Keftriaksoni on vasta-aiheinen keskosille ja täysiaikaisille vastasyntyneille, joilla on kernikteruksen riski (ks. kohta 4.3).

#### Immuunivälitteinen hemolyyttinen anemia

Immuunivälitteistä hemolyyttista anemiaa on havaittu kefalosporiineihin kuuluvia bakteerilääkkeitä, mukaan lukien keftriaksonia, saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Keftriaksonihoidon aikana esiintyneitä vaikeita ja myös kuolemaan johtaneita hemolyyttisen anemian tapauksia on raportoitu sekä aikuisilla että lapsilla.

Jos potilaalle kehittyy anemia keftriaksonihoidon aikana, kefalosporiinihoitoon liittyvän anemian mahdollisuus on huomioitava ja keftriaksonihoito lopetettava, kunnes etiologia on selvitetty.

#### Pitkäaikainen hoito

Pitkäaikaisessa hoidossa on säännöllisesti tutkittava potilaan täydellinen verenkuvaa.

#### Koliitti/resistenttien mikrobien liikakasvu

Bakteerilääkkeisiin liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia on raportoitu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, mukaan lukien keftriaksonin, käytössä, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievistä henkeä uhkaavaan. Tämän diagnoosin mahdollisuus on siksi tärkeää huomioida, jos potilaalla esiintyy ripulia keftriaksonin annon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Keftriaksonihoidon lopettamista ja *Clostridioides difficile* -infektion spesifistä hoitoa on harkittava. Peristaltiikkaa estäviä lääkevalmisteita ei saa antaa.

Resistenttien mikrobien aiheuttamat superinfektiot ovat mahdollisia, kuten muidenkin bakteerilääkkeiden käytössä.

#### 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. Keftriaksoniin liittyvää enkefalopatiaa epäiltäessä (esim. tajunnantason laskun, mielentilan muutoksen, myoklonuksen tai kouristuskohtausten vuoksi) keftriaksonihoidon lopettamista on harkittava.

#### Vaikea munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Tehon ja turvallisuuden huolellista kliinistä seurantaa suositellaan, jos potilaalla on sekä munuaisten että maksan vaikea vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

#### Vaikutus serologisten tutkimusten tuloksiin

Keftriaksoni saattaa aiheuttaa vääriä positiivisia tuloksia Coombsin kokeessa. Keftriaksoni voi myös aiheuttaa vääriä positiivisia tuloksia galaktosemialle (ks. kohta 4.8).

Myös ei-entsyymaattisilla menetelmillä tehtävissä virtsan glukoosimäärityksissä saatetaan saada vääriä positiivisia tuloksia. Virtsan glukoosimäärityksiin on keftriaksonihoidon aikana käytettävä entsyymaattista menetelmää (ks. kohta 4.8).

Keftriaksoni saattaa virheellisesti alentaa tietyillä glukoosinseurantajärjestelmillä saatavia verensokeriarvoja. Ks. kulloinkin käytettävän järjestelmän käyttöohje. Vaihtoehtoisia mittausmenetelmiä on käytettävä tarvittaessa.

#### Vaikutuskirjo

Keftriaksoni on melko kapeakirjoinen, minkä vuoksi se ei välttämättä sovellu ainoana lääkkeenä tiettyjen infektioiden hoitoon, jollei taudinaiheuttajaa ole jo vahvistettu (ks. kohta 4.2). Yhteisinfektioissa, joissa epäiltyjen patogeenein joukossa on keftriaksonille resistenttejä mikrobeja, on harkittava myös toisen antibiootin antamista.

#### Lidokaiinin käyttö

Jos liuottimena käytetään lidokaiiniliuosta, keftriaksoniliuoksen saa antaa ainoastaan injektiona lihakseen. Lidokaiinin valmisteyhteenvedossa olevat vasta-aiheet, varoitukset ja muut olennaiset tiedot on huomioitava ennen käyttöä (ks. kohta 4.3). Lidokaiinia sisältävää keftriaksoniliuosta ei saa koskaan antaa laskimoon.

#### Sappikivitäuti

Jos kaikukuvauksessa havaitaan varjostumia, keftriaksoni-kalsiumsaostumien mahdollisuus on huomioitava. Sappikiviksi virheellisesti luultuja varjostumia on havaittu sappirakon kaikukuvissa, ja niitä on havaittu useammin silloin, kun keftriaksonin päiväannos on ollut vähintään 1 g. Varovaisuutta on noudatettava etenkin pediatriassa potilailla. Tällaiset saostumat häviävät keftriaksonihoidon lopettamisen jälkeen. Keftriaksoni-kalsiumsaostumiin on harvinaisissa tapauksissa liittynyt oireita. Oireellisissa tapauksissa suositellaan konservatiivista ei-kirurgista hoitoa, ja keftriaksonihoidon lopettamista on harkittava yksilöllisen hyöty-riskiarvion perusteella (ks. kohta 4.8).

#### Kolestaasi

Keftriaksonihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu haimatulehdustapauksia, jotka ovat saattaneet johtua sappitukoksesta (ks. kohta 4.8). Useimmilla näistä potilaista oli kolestaasin ja sappilietteen riskitekijöitä, kuten edeltävä suuri hoito, vaikea sairaus tai täydellinen parenteraalinen ravitsemus. Keftriaksoniin liittyvien sappisaostumien mahdollista osuutta haimatulehduksen laukaisijana tai sen kehittymistä edistävänä tekijänä ei voida sulkea pois.

#### Munuaiskivitäuti

Munuaiskivitäutitapauksia, jotka korjaantuivat keftriaksonihoidon lopettamisen jälkeen, on raportoitu (ks. kohta 4.8). Oireileville potilaille on tehtävä kaikukuvauus. Jos potilaalla on aiemmin ollut munuaiskivitäuti tai hyperkalsiuria, keftriaksonin annon on perustuttava yksilölliseen hyöty-riskiarvioon.

#### Natrium

##### Ceftriaxone Kalceks 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Tämä lääkevalmiste sisältää 83 mg natriumia per injektio-pullo, joka vastaa 4,15 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

##### Ceftriaxone Kalceks 2 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Tämä lääkevalmiste sisältää 166 mg natriumia per injektio-pullo, joka vastaa 8,3 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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

Kalsiumia sisältäviä laimentimia, kuten Ringerin liuosta tai Hartmannin liuosta, ei saa käyttää keftriaksoni-injektio-pullojen kuiva-aineen käyttökuntoon saattamiseen tai käyttökuntoon saatetun sisällön edelleen laimentamiseen laskimoon antoa varten, sillä se voi aiheuttaa saostumista. Keftriaksonin ja kalsiumin saostuminen on mahdollista myös silloin, jos keftriaksoni sekoittuu



kalsiumia sisältävän luoksen kanssa saman laskimoyhteyden kautta annettaessa. Keftriaksonia ei saa antaa samanaikaisesti kalsiumia sisältävien laskimoon annettavien liuosten kanssa. Tämä koskee myös kalsiumia sisältäviä jatkuvia infuusioita, kuten letkuhaaran kautta annettavia parenteraalisia ravintoliuoksia. Muille kuin vastasyntyneille potilaille keftriaksonia ja kalsiumia sisältäviä liuoksia voidaan kuitenkin antaa peräkkäin, jos infuusioletkut huuhdellaan huolellisesti yhteensopivalla nesteellä infuusioiden välillä. *In vitro* -tutkimukset aikuisten ja vastasyntyneiden (napanuoran verestä saadulla) plasmalla osoittivat keftriaksonin ja kalsiumin saostumisen riskin olevan suurempi vastasyntyneillä (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 ja 6.2).

Samanaikainen käyttö suun kautta annettavien antikoagulanttien kanssa saattaa lisätä K-vitamiinia estävää vaikutusta ja verenvuotoriskiä. INR-arvon tiheä seuraaminen ja K-vitamiinin estäjän annostuksen säätäminen sen mukaan on suositeltavaa sekä keftriaksonihoidon aikana että hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8).

Aminoglykosidien munuaistoksisuuden mahdollisesta lisääntymisestä samanaikaisessa käytössä kefalosporiinien kanssa on ristiriitaista näyttöä. Aminoglykosidipitoisuuksien (ja munuaisten toiminnan) seurannasta annettuja kliinisiä suosituksia on tällaisissa tapauksissa noudatettava huolellisesti.

Kloramfenikolilla ja keftriaksonilla on *in vitro* -tutkimuksessa havaittu keskenään antagonistisia vaikutuksia. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

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

Keftriaksoni saattaa aiheuttaa vääriä positiivisia tuloksia Coombsin kokeessa.

Kuten muutkin antibiootit, keftriaksoni saattaa aiheuttaa vääriä positiivisia tuloksia galaktosemialle.

Myös ei-entsyymaattisilla menetelmillä tehtävissä virtsan glukoosimäärityksissä voidaan saada vääriä positiivisia tuloksia. Virtsan glukoosimäärityksiin on keftriaksonihoidon aikana siksi käytettävä entsyymaattista menetelmää.

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

Probenesidin samanaikainen anto ei vähennä keftriaksonin eliminoitumista.

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

### Raskaus

Keftriaksoni läpäisee veri-istukkaesteen. On vain vähän tietoja keftriaksonin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria alkion ja sikiön kehitykseen tai perinataaliseen tai postnataaliseen kehitykseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Keftriaksonia saa antaa raskauden aikana ja etenkin ensimmäisellä raskauskolmanneksella vain, jos hoidon hyödyt arvioidaan riskejä suuremmiksi.

### Imetys

Keftriaksoni erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä pitoisuuksina, mutta terapeuttisilla annoksilla sen ei odoteta vaikuttavan imetettäviin lapsiin. Ripulin ja limakalvojen sieni-infektioiden riskiä ei kuitenkaan voida poissulkea. Myös herkistymisen mahdollisuus on huomioitava. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko keftriaksonihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Lisääntymistä koskevissa eläinkokeissa ei ole havaittu vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Keftriaksonihoidon aikana saattaa esiintyä haittavaikutuksia, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (esim. huimaus) (ks. kohta 4.8). Potilaita on neuvottava noudattamaan varovaisuutta ajamisen tai koneiden käytön yhteydessä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät keftriaksonin käytössä raportoidut haittavaikutukset ovat eosinofilia, leukopenia, trombosytopenia, ripuli, ihottuma ja maksaentsyymiarvojen kohoaminen.

Keftriaksonin haittavaikutusten yleisyydet perustuvat kliinisten tutkimusten tietoihin.

Alla olevassa taulukossa käytetyt MedDRA-yleisyydsluokat ovat: hyvin yleinen ( $\geq 1/100$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä-luokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon <sup>a</sup>
Infektiot		Sukupuolielinten sieni-infektio	Pseudo-membranoottinen koliitti <sup>b</sup>	Superinfektio <sup>b</sup>
Veri ja imukudos	Eosinofilia Leukopenia Trombosytopenia	Granulosytopenia Anemia Hyytymishäiriöt		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	Kouristuskohtaus
Kuulo ja tasapainoelin				Kiertohuimaus
Sydän				Kounisin oireyhtymä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Bronkospasmi	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli <sup>b</sup> Löysä uloste	Pahoinvointi Oksentelu		Haimatulehdus <sup>b</sup> Suutulehdus Kielitulehdus

Maksa ja sappi	Maksaentsyymiarvojen kohoaminen			Sappisaostumat <sup>b</sup> Kernikterus Maksatulehdus <sup>c</sup> Kolestaattinen maksatulehdus <sup>b,c</sup>
Iho ja ihonalainen kudosis	Ihottuma	Kutina	Nokkosihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä <sup>b</sup> Toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>b</sup> Erythema multiforme Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) <sup>b</sup>
Munuaiset ja virtsatiet			Hematuria Glykosuria	Oliguria Munuais-saostumat (korjautuva)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Laskimotulehdus Injektiokohdan kipu Kuume	Turvotus Vilunväristykset	
Tutkimukset		Veren kreatiniinipitoisuuden kohoaminen		Coombsin kokeen väärä positiivinen tulos <sup>b</sup> Galaktosemia-kokeen väärä positiivinen tulos <sup>b</sup> Ei-entsymaattisella menetelmällä tehtävän virtsan glukoosimäärityksen väärä positiivinen tulos <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Perustuu markkinoille tulon jälkeisiin raporteihin. Koska nämä haittavaikutukset ovat vapaaehtoisesti raportoituja eikä populaation koosta ole varmuutta, yleisyyden luotettava arvioiminen ei ole mahdollista, ja yleisyysluokaksi on näin ollen ilmoitettu tuntematon.

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

<sup>c</sup> Korjautuu yleensä keftriaksonihoidon lopettamisen jälkeen.

#### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

##### Infektiot

Raportit keftriaksonin käytön jälkeisestä ripulista saattavat liittyä *Clostridioides difficile* -infektioon. Asianmukainen nesteytys ja elektrolyyttien anto on aloitettava (ks. kohta 4.4).

##### Keftriaksoni-kalsiumsuolan saostuminen

Keskosilla ja täysiaikaisilla vastasyntyneillä (ikä < 28 vuorokautta) on harvinaisissa tapauksissa raportoitu vaikeita ja joissakin tapauksissa kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia laskimoon annetun keftriaksonia ja kalsiumia sisältävän hoidon jälkeen. Keftriaksoni-kalsiumsuolan saostumia on havaittu kuolleiden potilaiden keuhkoissa ja munuaisissa. Vastasyntyneiden suuri saostumariski johtuu pienestä verimäärästä ja keftriaksonin pidemmästä puoliintumisajasta aikuisiin verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Tapauksia, joissa virtsateihin on muodostunut keftriaksonisaostumia, on raportoitu. Useimmat niistä ovat olleet lapsilla, jotka saivat hoitoa suurilla annoksilla (esim.  $\geq 80$  mg/kg/vrk tai yli 10 gramman kokonaisannos) tai joilla oli muita riskitekijöitä (esim. kuivuminen, vuoteenomana oleminen). Tämä tapahtuma voi olla oireeton tai oireellinen, ja se saattaa johtaa virtsanjohtimen tukkeumaan tai postrenaaliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, mutta se korjautuu yleensä keftriaksonihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Keftriaksoni-kalsiumsuolan saostumista sappirakossa on myös havaittu, pääasiassa potilailla, jotka ovat saaneet hoitoa tavanomaisia, suositeltuja annoksia suuremmilla annoksilla. Saostumien ilmaantuvuus laskimonsisäistä hoitoa saaneilla lapsilla on vaihdellut eri prospektiivisten tutkimusten välillä, ja se on joissakin tutkimuksissa ylittänyt 30 %. Ilmaantuvuus vaikuttaa olevan pienempi hitaiden (20–30 minuutin kestoisten) infuusioiden yhteydessä. Tämä vaikutus on yleensä oireeton, mutta saostumiin on harvinaisissa tapauksissa liittynyt kliinisiä oireita, kuten kipua, pahoinvointia ja oksentelua. Tällaisissa tapauksissa suositellaan oireenmukaista hoitoa. Saostumat korjautuvat yleensä keftriaksonihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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**

Yliannostus voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Keftriaksonipitoisuutta ei voi pienentää hemodialyysillä tai peritoneaaldialyysillä. Erityistä vastalääkettä ei ole saatavilla. Yliannostusta on hoidettava oireenmukaisesti.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

Keftriaksoni estää bakteerin soluseinän synteesiä sitoutumalla penisilliiniä sitoviin proteiineihin. Tämä johtaa soluseinän (peptidoglykaanin) biosynteesin keskeytymiseen ja bakteerisolun hajoamiseen ja kuolemaan.

#### Resistenssi

Bakteerien resistenssi keftriaksonille saattaa johtua yhdestä tai useammasta seuraavista mekanismeista:

- beetalaktamaasien aiheuttama hydrolyysi, mukaan lukien laajakirjoiset beetalaktamaasit (ESBL), karbapenemaasit ja AmpC-entsyymit, jotka saattavat indusoitua tai derepressoitua pysyvästi tietyissä aerobisissa gramnegatiivisissa bakteerilajeissa
- penisilliiniä sitovien proteiinien heikentynyt affiniteetti keftriaksoniin
- gramnegatiivisten bakteerien ulkokalvon läpäisemättömyys
- bakteerien ulospumppausmekanismit (effluksimekanismit).

#### Herkkyyismäärittelysten rajat

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) asettamat pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) herkkyysrajat on lueteltu European Medicines Agency (EMA) verkkosivulla: [https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitor-concentration-\(mic\)-breakpoints-section](https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitor-concentration-(mic)-breakpoints-section)

#### Kliininen teho spesifisiä taudinaiheuttajia vastaan

Tiettyjen lajien hankitun resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallisen resistenssitilanteen tunteminen on tärkeää, varsinkin vaikeita infektoita hoidettaessa.

Asiantuntija-apua on tarvittaessa pyydettävä, mikäli paikallinen resistenssitilanne tekee keftriaksonin käytöstä ongelmallista ainakin joidenkin infektiotyyppien hoidossa.

#### **Yleisesti herkät lajit**

##### Grampositiiviset aerobit

*Staphylococcus aureus* (metisilliinille herkät)<sup>£</sup>

Koagulaasinegatiiviset stafylokokit (metisilliinille herkät)<sup>£</sup>

*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*

#### Anaerobit

*Clostridioides difficile*

#### Muut

*Chlamydia* spp.  
*Chlamydophila* spp.  
*Mycoplasma* spp.  
*Legionella* spp.  
*Ureaplasma urealyticum*

‡ Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä keftriaksonille.

+ Resistenssin esiintyvyys > 50 % vähintään yhdellä alueella

% Laajakirjoista beetalaktamaasia tuottavat kannat ovat aina resistenttejä.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

#### *Lihakseen anto*

Injektiona lihakseen annetun keftriaksonin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa on noin puolet samansuuruisen laskimoon annetun annoksen pitoisuudesta. Lihakseen annetun 1 g:n kerta-annoksen jälkeinen huippupitoisuus plasmassa on noin 81 mg/l, ja se saavutetaan 2–3 tunnissa. Pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) on lihakseen annon jälkeen sama kuin samansuuruisen laskimoon annetun annoksen jälkeen.

#### *Laskimoon anto*

Boluksena laskimoon annettujen 500 mg:n ja 1 g:n keftriaksoniannosten keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa ovat noin 120 mg/l ja 200 mg/l. Infuusiona laskimoon annettujen 500 mg:n, 1 g:n ja 2 g:n keftriaksoniannosten huippupitoisuudet plasmassa ovat noin 80 mg/l, 150 mg/l ja 250 mg/l.

### Jakautuminen

Keftriaksonin jakautumistilavuus on 7–12 l. Pitoisuuksia, jotka ylittävät selvästi pienimmän bakteerien kasvua estävän lääkeainepitoisuuden useimpien oleellisten taudinaiheuttajien osalta, on havaittavissa keuhkoissa, sydämessä, sappiteissä/maksassa, risoissa, välikorvan ja nenän limakalvoilla, luissa sekä aivo-selkäydinnesteessä, keuhkopussinesteessä, eturauhaseritteessä ja nivelvoiteessa. Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) suurenee noin 8–15 % toistuvassa annossa, ja vakaan tilan pitoisuus saavutetaan useimmiten 48–72 tunnissa antoreitin mukaan.

#### *Tiettyjen kudosten läpäiseminen*

Keftriaksoni läpäisee aivo-selkäydinkalvot. Läpäisy on suurinta, kun kalvot ovat tulehtuneita. Keftriaksonin keskimääräisen huippupitoisuuden aivo-selkäydinnesteessä potilailla, joilla on bakteeriperäinen aivokalvotulehdus, on raportoitu olevan enimmillään 25 % pitoisuudesta plasmassa,

verrattuna 2 %:iin potilailla, joiden aivokalvot eivät ole tulehtuneet. Keftriaksonin huippupitoisuus aivo-selkäydinnesteessä saavutetaan noin 4–6 tuntia laskimoon annetun injektion jälkeen. Keftriaksoni läpäisee veri-istukkaesteen ja erittyy pieninä pitoisuuksina rintamaitoon (ks. kohta 4.6).

#### *Proteiineihin sitoutuminen*

Keftriaksoni sitoutuu palautuvasti albumiiniin. Plasman proteiineihin sitoutuminen on noin 95 %, kun keftriaksonin pitoisuus plasmassa on alle 100 mg/l. Sitoutuminen on saturoituvaa ja sitoutunut osuus pienenee pitoisuuden noustessa (enimmillään 85 %, kun pitoisuus plasmassa on 300 mg/l).

#### Biotransformaatio

Keftriaksoni ei metaboloitu systeemisesti vaan muuntuu suolistoflooran vaikutuksesta inaktiiviksi metaboliiteiksi.

#### Eliminaatio

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

#### *Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Keftriaksonin farmakokinetiikka muuttuu minimaalisesti potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, ja puoliintumisaika pitenee vain hieman (alle kaksinkertaiseksi) vaikeakin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Suhteellisen vähäinen puoliintumisajan piteneminen munuaisten vajaatoiminnassa selittyy muun kuin munuaisten kautta tapahtuvan puhdistuman kompensoivasta lisääntymisestä, joka johtuu proteiineihin sitoutumisen vähentymisestä ja vastaavasta kokonaiskeftriaksonin ei-renaalisen puhdistuman lisääntymisestä.

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla keftriaksonin eliminaation puoliintumisaika ei pitene, mikä johtuu munuaispuhdistuman kompensoivasta lisääntymisestä ja keftriaksonin vapaan fraktion lisääntymisestä. Näistä jälkimmäinen aiheuttaa osaltaan havaitun paradoksaalisen kokonaispuhdistuman lisääntymisen, johon liittyy jakautumistilavuuden vastaava suureneminen.

#### *Iäkkäät potilaat*

Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika yli 75-vuotiailla iäkkäillä potilailla on tavallisesti 2–3 kertaa pidempi kuin nuorilla aikuisilla.

#### *Pediatriset potilaat*

Keftriaksonin puoliintumisaika on pidempi vastasyntyneillä kuin lapsilla ja aikuisilla. Syntymän jälkeisten 14 vuorokauden aikana tekijät, kuten glomerulussuodatuksen vähentyminen ja proteiineihin sitoutumisen muutokset, saattavat suurentaa vapaan keftriaksonin pitoisuutta entisestään. Keftriaksonin puoliintumisaika lapsilla on lyhyempi kuin vastasyntyneillä ja aikuisilla.

Kokonaiskeftriaksonin plasmapuhdistuma ja jakautumistilavuus ovat suurempia vastasyntyneillä, imeväisillä ja lapsilla verrattuna aikuisiin.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Keftriaksonin farmakokinetiikka on ei-lineaarista. Kaikki keftriaksonin kokonaispitoisuuteen perustuvat farmakokineettiset perusparametrit, lukuun ottamatta eliminaation puoliintumisaikaa, ovat annosriippuvaisia ja suurenevät vähemmän kuin suhteessa annokseen. Ei-lineaarisuus johtuu plasman proteiineihin sitoutumisen saturoitumisesta, ja se on koskee näin ollen plasman kokonaiskeftriaksonin pitoisuutta, mutta ei vapaan (sitoutumattoman) keftriaksonin pitoisuutta.

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Kuten muillakin beetalaktaameilla, farmakokineettis-farmakodynaaminen indeksi, joka korreloi parhaiten tehon kanssa *in vivo*, on prosenttiosuus antovälistä, jolloin sitoutumattoman keftriaksonin pitoisuus ylittää pienimmän bakteerien kasvun estävän pitoisuuden (MIC) yksittäisten kohdelajien osalta (%T > MIC).

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa suurten keftriaksoni-kalsiumsuola-annosten havaittiin johtavan konkrementtien ja saostumien muodostumiseen koirien ja apinoiden sappirakoissa. Vaikutus oli korjautuva. Eläinkokeissa ei havaittu näyttöä lisääntymistoksisuudesta tai genotoksisuudesta. Keftriaksonilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

#### Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöriskien arviointitutkimukset ovat osoittaneet, että keftriaksoni saattaa olla myrkyllistä ympäristölle (ks. kohta 6.6).

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Ei ole.

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Kirjallisuudessa esitettyjen raporttien mukaan keftriaksoni ei ole yhteensopiva amsakriinin, vankomysiinin, flukonatsolin ja aminoglykosidien kanssa.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Etenkään kalsiumia sisältäviä laimentimia (esim. Ringerin liuosta tai Hartmannin liuosta) ei saa käyttää keftriaksoni-injektioipullojen kuiva-aineen käyttökuntoon saattamiseen tai käyttökuntoon saatetun sisällön edelleen laimentamiseen laskimoon antoa varten, sillä se voi aiheuttaa saostumista. Keftriaksonia ja kalsiumia sisältäviä liuoksia – mukaan lukien täydelliseen parenteraaliseen ravitsemukseen käytettävät liuoksia – ei saa sekoittaa keskenään tai antaa samanaikaisesti (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.4 ja 4.8).

Jos hoito koostuu keftriaksonin ja muiden antibioottien yhdistelmästä, lääkkeitä ei saa antaa samalla ruiskulla tai samassa infuusioliuoksessa.

### 6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Kun valmiste on saatettu käyttökuntoon 10 mg/ml (1 %) lidokaiinihydrokloridiliuoksella lihakseen annettavaa injektiota varten

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 6 tuntia 25 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologisesta näkökulmasta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei käyttökuntoon saattamiseen käytettävä menetelmä poissulje mikrobiologisen kontaminaation riskiä. Jos liuosta ei käytetä heti, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Kun valmiste on saatettu käyttökuntoon laskimoon annettavaa injektiota varten

Käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja 12 tuntia 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologisesta näkökulmasta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos liuosta ei käytetä heti, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne normaalisti saa



ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Kun valmiste on saatettu käyttökuntoon laskimoon annettavaa infuusiota varten  
Käyttökuntoon saatettu liuos on laimennettava heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Kun käyttökuntoon saatettu liuos on laimennettu laskimoon annettavaa infuusiota varten  
Käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja 12 tuntia 25 °C:n lämpötilassa.  
Mikrobiologisesta näkökulmasta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos laimennettua liuosta ei käytetä heti, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.  
Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

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

Ceftriaxone Kalceks 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
Jauhe värittömässä lasisessa injektiopullossa, joka on suljettu harmaalla bromobutyylimunitulpalla sekä alumiinikorkilla, jonka päällä on tummansininen muovinen flip-off-korkki.

Ceftriaxone Kalceks 2 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
Jauhe värittömässä lasisessa injektiopullossa, joka on suljettu harmaalla bromobutyylimunitulpalla sekä alumiinikorkilla, jonka päällä on oranssi muovinen flip-off-korkki.

Injektiopullot on pakattu pahvikoteloihin.

Pakkauskoot: 1 tai 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Vain kertakäyttöön.

Käyttökuntoon saatettujen ja laimennettujen liuosten säilytys, ks. kohta 6.3.

Yhteensopivuus seuraavien liuosten kanssa on osoitettu:

- injektionesteisiin käytettävä vesi;
- 10 mg/ml (1 %) lidokaiinihydrokloridiliuos (vain lihakseen);
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos;
- 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuos;
- 100 mg/ml (10 %) glukoosiliuos;
- 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi- ja 25 mg/ml (2,5 %) glukoosiliuos.

#### Injektio lihakseen

Lihakseen annettavaa injektiota varten 1 g keftriaksonia liuotetaan 3,5 ml:aan 1 % lidokaiinihydrokloridiliuosta, tai 2 g keftriaksonia liuotetaan 7 ml:aan 1 % lidokaiinihydrokloridiliuosta.

Liuos on annettava syvästi injektiona lihakseen. Jos annos on suurempi kuin 1 g, se on jaettava ja pistettävä useampaan kuin yhteen kohtaan (ks. kohta 4.2).

Ceftriaxone Kalceks -valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa samassa ruiskussa, lukuun ottamatta 1 % lidokaiinihydrokloridiliuosta (vain lihakseen annettavat injektiot). Koska liuottimena käytetään lidokaiinia, käyttövalmista liuosta ei saa antaa laskimoon.

#### Injektio laskimoon

Laskimoon annettavaa injektiota varten 1 g keftriaksonia liuotetaan 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä. Injektio annetaan joko suoraan laskimoon tai 5 minuutin kestoisena injektiona infuusioletkun kautta.

Keftriaksonin pitoisuus lopullisessa injektiona laskimoon annettavassa liuoksessa on 93 mg/ml.

#### Infuusio laskimoon

Laskimoon annettavaa infuusiota varten 1 g tai 2 g keftriaksonia liuotetaan ja tarvittaessa laimennetaan edelleen jollakin edellä luetelluista yhteensopivista, kalsiumia sisältämättömistä liuoksista (lukuun ottamatta lidokaiinihydrokloridiliuosta, koska lidokaiiniliuoksia ei saa koskaan antaa laskimoon).

Keftriaksonin pitoisuus lopullisessa infuusiona laskimoon annettavassa liuoksessa on 48 mg/ml:

Ceftriaxone Kalceks -kuiva-aine	Laimentimen määrä	Keftriaksonin pitoisuus lopullisessa liuoksessa
1 g	20 ml	48 mg/ml
2 g	40 ml*	48 mg/ml

\* Kuiva-aine saatetaan ensin käyttökuntoon 20 ml:lla yhteensopivaa laimenninta. Käyttökuntoon saatettu liuos laimennetaan sen jälkeen edelleen 20 ml:lla yhteensopivaa laimenninta 48 mg/ml:n pitoisuuteen käyttämällä asianmukaista antovälinettä (esim. infuusiopumppu, infuusiopussi).

Kunkin annoksen annon jälkeen infuusioletku on suositeltavaa huuhdella 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella, jotta potilas saa varmasti koko annoksen.

Infuusio on annettava vähintään 30 minuutin kestoisena.

Vastasyntyneillä laskimoon annettavat annokset on annettava 60 minuutin kestoisina infuusiona kernikteruksen riskin minimoimiseksi (ks. lisätiedot kohdassa 4.2).

Liuoksen väri käyttökuntoon saattamisen / laimentamisen jälkeen on hieman kellertävä tai ruskehtavan keltainen, säilytysajan, pitoisuuden ja käytetyn liuottimen mukaan, mutta tällä ei ole vaikutusta lääkevalmisteen tehoon.

Käyttökuntoon saatetut/laimennetut liuokset on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä näy hiukkasia. Käyttökuntoon saatettu valmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

Tämä lääkevalmiste saattaa olla vaarallinen ympäristölle (ks. kohta 5.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvia

Puh: +371 67083320

Sähköposti: kalceks@kalceks.lv

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

Ceftriaxone Kalceks 1 g: MTnr 39774

Ceftriaxone Kalceks 2 g: MTnr 39775

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.12.2022

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

01.05.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ceftriaxone Kalceks 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning  
Ceftriaxone Kalceks 2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ceftriaxone Kalceks 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning  
Varje injektionsflaska innehåller 1 g ceftriaxon (som ceftriaxonatrium).  
Natriuminnehåll per injektionsflaska: 83 mg (motsvarande 3,6 mmol).

Ceftriaxone Kalceks 2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning  
Varje injektionsflaska innehåller 2 g ceftriaxon (som ceftriaxonatrium).  
Natriuminnehåll per injektionsflaska: 166 mg (motsvarande 7,2 mmol).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.  
Nästan vitt till gulaktigt pulver.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ceftriaxone Kalceks 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;
- intraabdominella infektioner;
- komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit);
- infektioner i ben och leder;
- komplicerade infektioner i ben och leder;
- gonorré;
- syfilis;
- bakteriell endokardit.

Ceftriaxone Kalceks kan användas:

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

Ceftriaxone Kalceks 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, den orsakande mikroorganismens känslighet samt patientens ålder och lever- och njurfunktion.

Doserna som rekommenderas i tabellerna 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)

Ceftriaxon-dos*	Behandlingsfrekvens**	Indikationer
1-2 g	En gång dagligen	Samhällsförvärd pneumoni
		Akuta exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom
		Intraabdominella infektioner
		Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
2 g	En gång dagligen	Sjukhusförvärd pneumoni
		Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner
		Infektioner i ben och leder
2-4 g	En 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 ceftriaxon 1-2 g kan ges.  
Begränsade data tyder på att i de fall patienten är svårt sjuk eller tidigare behandling har misslyckats, kan ceftriaxon vara effektivt när det ges som en intramuskulär dos på 1-2 g dagligen under 3 dagar.
- Preoperativ profylax mot infektion i område för kirurgiskt ingrepp  
2 g som en enstaka preoperativ dos.
- Gonorré  
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 och lokala riktlinjer.

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

### Pediatrisk population

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

För barn med en kroppsvikt på 50 kg eller mer ska vuxendoserna ges.

Ceftriaxon-dos*	Behandlingsfrekvens**	Indikationer
50-80 mg/kg	En gång dagligen	Intraabdominella infektioner
		Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
		Samhällsförvärvad pneumoni
		Sjukhusförvärvad pneumoni
50-100 mg/kg (max 4 g)	En 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)	En gång dagligen	Bakteriell meningit
100 mg/kg (max 4 g)	En 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 specifika doseringsscheman:

- Akut otitis media  
För initial behandling av akut otitis media kan en enstaka intramuskulär dos av ceftriaxon 50 mg/kg ges. Begränsade data tyder på att i de fall barnet är svårt sjukt eller initial behandling har misslyckats, kan ceftriaxon vara effektivt när det ges som en intramuskulär dos på 50 mg/kg dagligen under 3 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 och lokala riktlinjer.
- Disseminerad borrelios (tidig [stadium II] och sen [stadium III])  
50-80 mg/kg en gång dagligen under 14-21 dagar. De rekommenderade behandlingstiderna varierar och hänsyn bör tas till nationella och lokala riktlinjer.

### *Nyfödda 0-14 dagar*

Ceftriaxon är kontraindicerat hos för tidigt födda upp till en postmenstruell ålder av 41 veckor (gestationsålder + kronologisk ålder).

Ceftriaxon-dos*	Behandlingsfrekvens	Indikationer
20-50 mg/kg	En gång dagligen	Intraabdominella infektioner
		Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner
		Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
		Samhällsförvärd pneumoni
		Sjukhusförvärd pneumoni
		Infektioner i ben och leder
		Behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion
50 mg/kg	En gång dagligen	Bakteriell meningit
		Bakteriell endokardit

\* Vid fastställd bakteriemi bör doser i den övre delen av det rekommenderade intervallet övervägas. En maximal daglig dos på 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 ceftriaxon 50 mg/kg 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 och 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 på patienter med gravt 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 rekommenderas.

#### Patienter med svårt nedsatt lever- och njurfunktion

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

## Administreringsätt

Intravenös, intramuskulär användning.

Ceftriaxone Kalceks 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning kan användas för i.m. injektion, långsam i.v. injektion och i.v. infusion.

Ceftriaxone Kalceks 2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning kan användas för i.m. injektion och i.v. infusion.

### Intramuskulär användning

Ceftriaxone Kalceks kan administreras som en djup intramuskulär injektion. Intramuskulära injektioner ska injiceras i en relativt stor muskel och bör inte överskrida 1 g per injektionsställe. Doser större än 1 g bör delas upp och injiceras på mer än en plats (se avsnitt 6.6). Doser högre än 2 g ska ges intravenöst. Intramuskulär administrering ska övervägas då intravenös administrering inte är möjlig eller mindre lämplig för patienten.

Då lidokain används som lösningsmedel ska den resulterande lösningen aldrig administreras intravenöst (se avsnitt 4.3). Informationen som finns i produktresumén för lidokain bör tas i beaktande.

### Intravenös användning

Ceftriaxone Kalceks 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning kan administreras som en intravenös infusion under minst 30 minuter (att föredra), eller som en långsam intravenös injektion under 5 minuter. Intravenös intermittent injektion ska ges under 5 minuter, företrädesvis i större vener.

Ceftriaxone Kalceks 2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning kan administreras som en intravenös infusion under minst 30 minuter.

Intravenösa doser på 50 mg/kg eller mer hos spädbarn och barn upp till 12 års ålder ska ges som infusion. Hos nyfödda ska intravenösa doser ges under 60 minuter för att minska risken för bilirubinencefalopati (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Ceftriaxon är kontraindicerat hos nyfödda ( $\leq 28$  dagar) om de kräver (eller förväntas kräva) behandling med kalciuminnehållande intravenösa lösningar, inklusive kontinuerliga kalciuminnehållande infusioner såsom parenteral nutrition, på grund av risken för utfällning av ett ceftriaxonkalcium (se avsnitt 4.3).

Spädningsmedel som innehåller kalcium (t.ex. Ringerlösning eller Hartmanns lösning) ska inte användas för att rekonstituera injektionsflaskor med ceftriaxon eller för att ytterligare späda ut en rekonstituerad injektionsflaska för intravenös administrering eftersom en fällning kan bildas. Utfällning av ceftriaxon-kalcium kan också uppstå när ceftriaxon blandas med lösningar som innehåller kalcium och ges i samma infusionsinfart. Lösningar innehållande ceftriaxon och kalcium får därför inte blandas eller administreras samtidigt (se avsnitt 4.3, 4.4 och 6.2).

För preoperativ profylax av infektioner på operationsstället bör ceftriaxon administreras 30-90 minuter före operation.

Färgen på lösningen efter beredning/spädning är svagt gulaktig till brungul, beroende på förvaringstid, koncentration och använda lösningsmedel, men detta påverkar inte läkemedlets effekt.

Anvisningar om beredning/spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

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



Anamnes med allvarlig överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion) mot någon annan typ av antibakteriella betalaktammedel (penicilliner, monobaktamer eller karbapenemer).

Ceftriaxon är kontraindicerat hos:

- för tidigt födda upp till en postmenstruell ålder av 41 veckor (gestationsålder + kronologisk ålder)\*;
- fullgångna nyfödda (upp till 28 dagars ålder):
  - med hyperbilirubinemi, gulsot, eller som är hypoalbuminemiska eller acidotiska eftersom dessa är tillstånd där det är troligt att bilirubinbindningen är försämrad\*;
  - om de kräver (eller förväntas kräva) intravenös kalciumbehandling eller kalciuminnehållande infusioner på grund av risken för utfällning av ett ceftriaxonkalciumsalt (se avsnitt 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.

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

Ceftriaxonlösningar som innehåller lidokain ska aldrig administreras intravenöst.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Överkänslighetsreaktioner

Som med alla betalaktamantibiotika, har allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner rapporterats (se avsnitt 4.8). Överkänslighetsreaktioner kan också utvecklas till Kounis syndrom, en allvarlig allergisk reaktion som kan leda till hjärtinfarkt (se avsnitt 4.8). Vid fall av överkänslighetsreaktioner ska behandling med ceftriaxon omedelbart sättas ut och lämpliga nödåtgärder måste initieras. Innan behandling inleds ska det fastställas huruvida patienten har allvarliga överkänslighetsreaktioner mot ceftriaxon i anamnesen, mot andra cefalosporiner eller mot någon annan typ av betalaktamantibiotikum. Försiktighet ska iakttas om ceftriaxon ges till patienter som tidigare haft icke-allvarliga överkänslighetsreaktioner mot andra betalaktamer.

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

##### 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.

##### Interaktioner med kalciuminnehållande produkter

Fall av dödliga reaktioner med utfällningar av kalciumceftriaxon i lungor och njurar hos prematurer och fullgångna nyfödda före 1 månads ålder har beskrivits. Åtminstone en av dem hade fått ceftriaxon och kalcium vid olika tidpunkter och via olika intravenösa infusionsinfarter. I tillgängliga vetenskapliga data finns det inga rapporter om bekräftade intravaskulära utfällningar hos patienter, annat än nyfödda, som behandlats med ceftriaxon och kalciuminnehållande lösningar eller några andra kalciuminnehållande produkter. *In vitro*-studier har visat 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 och olika infusionsställen används eller om

infusionsinfarterna byts ut eller spolats noggrant med fysiologisk koksaltlösning mellan infusionerna 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 spolning av infusionsinfarterna utföras mellan lösningarna (se avsnitt 4.3, 4.8, 5.2 och 6.2).

#### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av ceftriaxon hos nyfödda, spädbarn och barn har fastställts för de doser som beskrivs under Dosering och administreringssätt (se avsnitt 4.2). Studier har visat att ceftriaxon, liksom vissa andra cefalosporiner, kan tränga bort bilirubin från serumalbumin.

Ceftriaxon är kontraindicerat hos prematurer och fullgångna nyfödda som löper risk att utveckla bilirubinencefalopati (se avsnitt 4.3).

#### Immunmedierad hemolytisk anemi

En immunmedierad hemolytisk anemi har observerats hos patienter som fått cefalosporinantibiotika inklusive ceftriaxon (se avsnitt 4.8). Allvarliga fall av hemolytisk anemi, inklusive dödsfall, har rapporterats under ceftriaxonbehandling 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 *Clostridioides difficile* bör övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

Superinfektioner med icke mottagliga mikroorganismer kan förekomma, liksom för andra antibiotika.

#### 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.

#### Allvarlig njur- och leverinsufficiens

Vid allvarlig njur- och leversvikt rekommenderas noggrann klinisk monitorering av säkerhet och effekt (se avsnitt 4.2).

#### Påverkan på serologiska test

Påverkan på Coombs-test kan inträffa, då ceftriaxon kan resultera i falskt positiva testresultat.

Ceftriaxon 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. Glukosnivån i urinen under behandling med ceftriaxon bör bestämmas enzymatiskt (se avsnitt 4.8).

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

#### Antibakteriellt spektrum

Ceftriaxon har ett begränsat spektrum av antibakteriell aktivitet och är eventuellt inte lämpligt 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.

#### Användning av lidokain

Om lidokain används som lösningsmedel ska ceftriaxonlösningen endast användas för intramuskulär injektion. Kontraindikationer med lidokain, varningar och annan relevant information som anges i produktresumén för lidokain måste beaktas innan användning (se användning 4.3). Lidokainlösningen ska aldrig administreras intravenöst.

#### Biliär litiasis

Då skuggor observeras på ultraljud ska möjligheten av utfällningar av kalcium-ceftriaxon tas i beaktande. Skuggor, som har förväxlats med gallstenar, har upptäckts på ultraljud av gallblåsan, vanligtvis efter ceftriaxondoser på 1 g per dag eller mer. Försiktighet ska framför allt 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-/nyttabedömning (se avsnitt 4.8).

#### Gallstas

Fall av pankreatit, eventuellt med gallvägsobstruktionsetiologi, har rapporterats hos patienter som behandlats med ceftriaxon (se avsnitt 4.8). De flesta patienterna hade riskfaktorer för gallstas och inslamning, t.ex. föregående större behandling, svår sjukdom och total parenteral nutrition. En utlösande eller bidragande roll till ceftriaxonrelaterade gallutfällningar kan inte uteslutas.

#### Renal litiasis

Fall av renal litiasis har rapporterats, vilken är reversibel efter avbruten behandling med ceftriaxon (se avsnitt 4.8). I symtomatiska fall ska ultraljundsundersökning utföras. Beslut om användning hos patienter med tidigare renal litiasis eller med hyperkalciumi ska tas av läkaren baserat på specifik risk-/nyttabedömning.

#### Natrium

##### Ceftriaxone Kalceks 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 83 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 4,15 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

##### Ceftriaxone Kalceks 2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 166 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 8,3 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

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

Använd inte kalciuminnehållande lösningar, såsom Ringerlösning eller Hartmanns lösning, för att lösa upp ceftriaxonpulver i injektionsflaskor eller för att ytterligare späda ett rekonstituerat innehåll 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 ceftriaxon och kalciuminnehållande lösningar dock 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 kloramfenikol 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 administrerat 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.

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

##### 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. Risk för diarré och svampinfektion i slemhinnor kan dock inte uteslutas. Möjligheten för sensitivisering bör tas i beaktande. Moderns behov av behandling och fördelarna med amning måste beaktas när 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.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

#### **4.8 Biverkningar**

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

Data för att fastställa frekvensen av biverkningar för ceftriaxon är hämtade från kliniska studier.

Frekvenserna i tabellen nedan definieras enligt MedDRA enligt följande: vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem-klass	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
Immunsystem-sjukdomar				Anafylaktisk chock Anafylaktisk reaktion Anafylaktoid reaktion Överkänslighet <sup>b</sup> Jarisch-Herxheimer-reaktion <sup>b</sup>
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Yrsel	Encefalopati	Kramp
Sjukdomar i öron och balansorgan				Svindel
Hjärtat				Kounis syndrom
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar			Bronkospasm	
Magtarmkanalen	Diarré <sup>b</sup> Lös avföring	Illamående Kräkning		Pankreatit <sup>b</sup> Stomatit Glossit
Lever och gallvägar	Förhöjda leverenzymmer			Utfällningar i gallblåsan <sup>b</sup> Kärnikterus Leverinflammation <sup>c</sup> Kolestatisk hepatit <sup>b,c</sup>

Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Utslag	Klåda	Urtikaria	Stevens-Johnson-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>
Njur- och urinvägssjukdomar			Hematuri Glukosuri	Oliguri Utfällning i njurarna (reversibel)
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringställe		Flebit Smärta vid injektionsstället Pyrexia	Ödem Frossa	
Utredningar		Förhöjt blodkreatinin		Falskt positivt Coombs-test <sup>b</sup> Falskt positivt galaktosemi-test <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 valda biverkningar

#### Infektioner och infestationer

Rapporter om diarré efter användning av ceftriaxon kan vara associerade med *Clostridioides difficile*. Lämplig vätske- och elektrolytbehandling bör sättas in (se avsnitt 4.4).

#### Ceftriaxon-kalciumsalt-utfällningar

Sällsynta, allvarliga och i vissa fall dödliga biverkningar har rapporterats hos prematura och fullgångna nyfödda (< 28 dagars ålder) som behandlats med ceftriaxon och kalcium intravenöst. Utfällningar av ceftriaxon-kalcium-salter har observerats i lungor och njurar efter döden. Den höga risken för utfällningar hos nyfödda beror på deras låga blodvolym och längre halveringstid för ceftriaxon jämfört med vuxna (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Fall av ceftriaxonutfällningar i urinvägarna har rapporterats, främst hos barn som behandlas med antingen höga dagliga doser (t.ex.  $\geq 80$  mg/kg/dag) eller totala doser som överstiger 10 gram och som

har andra riskfaktorer (t.ex. uttorkning eller sängliggande). Utfällningen kan vara symtomatisk eller asymtomatisk, och kan leda till uretär obstruktion och postrenal akut njursvikt, men är vanligtvis reversibel efter utsättning 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, såsom smärta, illamående och kräkningar. Symtomatisk behandling rekommenderas i dessa fall. Utfällning är vanligtvis reversibel efter utsättning av ceftriaxon (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Verkningsmekanism

Ceftriaxon hämmar proteinsyntesen i uppbyggnaden av bakteriens cellvägg genom att binda till penicillinbindande proteiner (PBP). Detta resulterar i en störd cellväggsuppbyggnad (peptidoglykan), vilket leder till bakteriell cellys och celledöd.

#### Resistens

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

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

#### Brytpunkter för känslighetstestning

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) har fastställt brytpunkter för minsta hämmande koncentration (MIC). Dessa listas på European Medicines Agencys (EMA)

webbplats: [https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-\(mic\)-breakpoints-section](https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-(mic)-breakpoints-section)

### 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, framför allt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov ska expertråd sökas då den lokala resistensprevalensen är sådan att nyttan av ceftriaxon vid åtminstone vissa typer av infektioner är tveksam.

### Vanligtvis känsliga arter

#### Grampositiva aerober

*Staphylococcus aureus* (meticillinkänsliga)<sup>‡</sup>  
*Staphylococci* koagulasnegativa (meticillinkänsliga)<sup>‡</sup>  
*Streptococcus pyogenes* (grupp A)  
*Streptococcus agalactiae* (grupp B)  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococci* i viridans-gruppen

#### Gramnegativa aerober

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

### Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem

#### Grampositiva aerober

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

#### Gramnegativa aerober

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

#### Anaerober

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

### Naturligt resistenta organismer

#### Grampositiva aerober

*Enterococcus* spp.  
*Listeria monocytogenes*

#### Gramnegativa aerober

*Acinetobacter baumannii*  
*Pseudomonas aeruginosa*



*Stenotrophomonas maltophilia*

#### Anaerober

*Clostridioides 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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

#### *Intramuskulär användning*

Efter intramuskulär injektion är maximal plasmakoncentration ungefär hälften av den som observeras efter intravenös administrering av motsvarande dos. Maximal plasmakoncentration efter en intramuskulär engångsdos på 1 g ceftriaxon är cirka 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 motsvarande dos.

#### *Intravenös användning*

Efter intravenös bolusadministration av ceftriaxon 500 mg och 1 g är den maximala plasmakoncentrationen av ceftriaxon ungefär 120 mg/l respektive 200 mg/l. Efter intravenös infusion av ceftriaxon 500 mg, 1 g och 2 g är plasmakoncentrationen av ceftriaxon cirka 80, 150 respektive 250 mg/l.

### Distribution

Distributionsvolymen för ceftriaxon är 7-12 liter. Koncentrationer väl över minimala inhibitoriska koncentrationer för de mest relevanta patogenerna är detekterbara i vävnader inklusive lunga, hjärta, gallvägar/lever, tonsiller, mellanörat, nässlemhinnan, ben och i cerebrospinal-, pleura-, prostata- och synovialvätska. En 8-15 % ökning av den maximala plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ ) 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 cerebrospinalvätska (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 ungefär 4-6 timmar efter intravenös injektion. Ceftriaxon passerar placentabarriären 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 % 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. Hos barn 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, och ökar mindre än proportionerligt med dosen. Icke-linjäriteten beror på en mättad proteinbindning och observeras därför enbart för total plasmaceftriaxon men inte för fritt (obundet) ceftriaxon.

#### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Djurstudier visar att höga doser av 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.

#### Miljöriskbedömning

Miljöriskbedömningsstudier har visat att ceftriaxon har potential att vara giftigt för miljön (se avsnitt 6.6).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

## 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

## 6.2 Inkompatibiliteter

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

Detta läkemedel får inte blandas med 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 ceftriaxonpulver i injektionsflaskor eller ytterligare späda ett rekonstituerat innehåll för intravenös administrering, eftersom utfällning kan bildas. Ceftriaxon får inte blandas eller ges samtidigt med lösningar som innehåller kalcium inklusive total parenteral nutrition (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.4 och 4.8).

Om behandlingen består av en kombination av ett annat antibiotikum och ceftriaxon, administrera inte i samma spruta eller infusionslösning.

## 6.3 Hållbarhet

2 år.

### Efter beredning med lidokainhydroklorid 10 mg/ml (1 %) lösning för intramuskulär injektion

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i 6 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk perspektiv bör produkten användas omedelbart om inte beredningsmetoden utesluter risk för mikrobiologisk kontamination. Om den inte används omedelbart är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar.

### Efter beredning för intravenös injektion

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i 48 timmar vid 2 till 8 °C och 12 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologiskt perspektiv ska färdigblandad produkt användas direkt. Om den inte används direkt är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte blandningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### Efter beredning för intravenös infusion

Den rekonstituerade lösningen ska spädas omedelbart efter beredning.

### Efter spädning för intravenös infusion

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i 48 timmar vid 2 till 8 °C och 12 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologiskt perspektiv ska färdigblandad produkt användas direkt. Om den inte används direkt är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

### Ceftriaxone Kalceks 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Pulver fylls i en färglös injektionsflaska av glas försluten med grå propp av bromobutylgummi täckt med aluminiumlock och mörkblått lättöppnat plastlock.

### Ceftriaxone Kalceks 2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Pulver fylls i en färglös injektionsflaska av glas försluten med grå propp av bromobutylgummi täckt med aluminiumlock och orange lättöppnat plastlock.

Injektionsflaskor är förpackade i ytterkartonger.

Förpackningsstorlekar: 1 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Endast för engångsbruk.

Se avsnitt 6.3 för förvaringsvillkor för de rekonstituerade och utspädda lösningarna.

### Kompatibilitet med följande lösningar har visats:

- vatten för injektionsvätskor;
- lidokainhydrokloridlösning 10 mg/ml (1 %) (endast för intramuskulär injektion);
- natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %);
- glukoslösning 50 mg/ml (5 %);
- glukoslösning 100 mg/ml (10 %);
- natriumkloridlösning 4,5 mg/ml (0,45 %) och glukoslösning 25 mg/ml (2,5 %).

### Intramuskulär injektion

För intramuskulär injektion, 1 g ceftriaxon löses i 3,5 ml 1 % lidokainhydrokloridlösning, eller 2 g ceftriaxon löses i 7 ml 1 % lidokainhydrokloridlösning.

Lösningen ska ges genom djup intramuskulär injektion. Doser större än 1 g bör delas upp och injiceras på mer än en plats (se avsnitt 4.2).

Ceftriaxone Kalceks ska inte blandas med andra läkemedel i samma spruta, förutom 1 % lidokainhydrokloridlösning (endast för intramuskulär injektion).

Då lidokain används som lösningsmedel ska den resulterande lösningen aldrig administreras intravenöst.

### Intravenös injektion

För intravenös injektion löses 1 g ceftriaxon i 10 ml vatten för injektionsvätskor. Injektionen ges direkt i en ven eller via intravenös infusions slang under 5 minuter.

Koncentrationen av ceftriaxon i den slutliga lösningen för intravenös injektion är 93 mg/ml:

### Intravenös infusion

För intravenös infusion löses 1 g eller 2 g ceftriaxon och späds vid behov ytterligare med någon av de kompatibla kalciumfria lösningarna som anges ovan (förutom lidokainhydrokloridlösning eftersom lidokainlösningar aldrig ska administreras intravenöst).

Koncentrationen av ceftriaxon i den slutliga lösningen för intravenös infusion är 48 mg/ml:

Ceftriaxone Kalceks pulver	Volym spädningsmedel	Koncentration av ceftriaxon i den slutliga lösningen
1 g	20 ml	48 mg/ml
2 g	40 ml*	48 mg/ml

\* Först rekonstitueras pulvret i 20 ml kompatibelt spädningsmedel. Den rekonstituerade lösningen späds ytterligare med 20 ml kompatibelt spädningsmedel till koncentrationen 48 mg/ml med lämplig administreringsanordning (t.ex. infusionspump, infusionspåse).

Det rekommenderas att den intravenösa infusionsslangen spolas efter varje administrering med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning för att säkerställa administrering av hela dosen.

Infusionen ska administreras under minst 30 minuter.

Hos nyfödda ska intravenösa doser ges under 60 minuter för att minimera risken för bilirubinencefalopati (se avsnitt 4.2 för ytterligare information).

Färgen på lösningen efter beredning/spädning är svagt gulaktig till brungul, beroende på förvaringstid, koncentration och använda lösningsmedel, men detta påverkar inte läkemedlets effekt.

Rekonstituerade/utspädda lösningar bör inspekteras visuellt innan de används. Endast klara lösningar fria från synliga partiklar ska användas. Den färdigberedda produkten är endast avsedd för engångsbruk och oanvänd lösning ska kasseras.

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3).

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

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

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland

Tfn.: +371 67083320

E-post: kalceks@kalceks.lv

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Ceftriaxone Kalceks 1 g: MTnr 39774

Ceftriaxone Kalceks 2 g: MTnr 39775

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

Datum för det första godkännandet: 22.12.2022

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

01.05.2024