

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ceftriaxon MIP Pharma 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Ceftriaxon MIP Pharma 2 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ceftriaxon MIP Pharma 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten:
Kukin pullo sisältää keftriaksoninatriumia vastaten 1 000 mg:aa keftriaksonia.
Kukin pullo sisältää 83 mg (3,6 mmol) natriumia.

Ceftriaxon MIP Pharma 2 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten:
Kukin pullo sisältää keftriaksoninatriumia vastaten 2 000 mg:aa keftriaksonia.
Kukin pullo sisältää 166 mg (7,2 mmol) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

1 g: Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.
2 g: Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.
Valkea tai kellertävä, kiteinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ceftriaxon MIP Pharma on tarkoitettu alla lueteltujen infektioiden hoitoon aikuisille ja lapsille, myös vastasyntyneille (syntymästä alkaen):

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

Ceftriaxon MIP Pharma -valmistetta voidaan käyttää:

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

kuumeista neutropeniaa sairastavien potilaiden hoitoon, kun aiheuttajaksi epäillään bakteeri-infektiota

bakteremiaa sairastavien potilaiden hoitoon, kun se liittyy tai sen epäillään liittyvän johonkin edellä mainituista infektioista (ks. kohta 4.4).

Ceftriaxon MIP Pharma -valmistetta on annettava muiden bakteerilääkkeiden kanssa, jos infektion mahdollisesti aiheuttanut bakteeri ei kuulu sen vaikutuskirjoon.

Viralliset ohjeet bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

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

Keftriaksoni-annos*	Antotiheys**	Käyttöaiheet
1-2 g	Kerran vuorokaudessa	Avohoitopneumonia
		Keuhkohtaumataudin akuutit pahenemisvaiheet
		Vatsansisäiset infektiot
		Komplisoituneet virtsatieinfektiot (pyelonefriitti mukaan lukien)
2 g	Kerran vuorokaudessa	Sairaalapneumonia
		Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
		Luu- ja nivelinfektiot
2-4 g	Kerran vuorokaudessa	Kuumeista neutropeniaa sairastavien potilaiden hoito, kun aiheuttajaksi epäillään bakteeri-infektiota
		Bakteeriperäinen endokardiitti
		Bakteeriperäinen meningiitti

* Dokumentoidussa bakteremiassa on harkittava suurimpien suositusannosten käyttöä.

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

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

Akuutti välikorvatulehdus

Ceftriaxon MIP Pharma -valmistetta voidaan antaa 1-2 g:n kerta-annos lihakseen. Jos potilas on vaikea-asteisesti sairas tai aikaisemmin annettu hoito ei ole tehonnut, rajallisen tiedon mukaan Ceftriaxon MIP Pharma voi olla tehokas, kun sitä annetaan 1-2 g lihakseen 3 vuorokauden ajan.

Leikkauskohdan infektioiden estohoito ennen leikkausta
2 g kerta-annoksena ennen leikkausta.

Tippuri

500 mg kerta-annoksena lihakseen.

Syfilis

Yleinen suositusannos on 500 mg - 1 g kerran vuorokaudessa. Annos suurennetaan hermoston syfiliksen hoidossa 2 g:aan kerran vuorokaudessa 10-14 vuorokauden ajan. Annossuosituksot syfiliksen, hermoston syfilis mukaan lukien, hoitoon perustuvat hyvin rajalliseen tietoon. Kansalliset tai paikalliset ohjeet on otettava huomioon.

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

Pediatriset potilaat

Vastasyntyneet, imeväisikäiset ja 15 vrk:n - 12 vuoden ikäiset lapset (< 50 kg)
Jos lapsen paino on vähintään 50 kg, annetaan tavanomainen aikuisten annos.

Keftriaksoniannos*	Annostiheys**	Käyttöaiheet
50-80 mg/kg	Kerran vuorokaudessa	Vatsansisäiset infektiot
		Komplisoituneet virtsatieinfektiot (pyelonefriitti mukaan lukien)
		Avohoitopneumonia
		Sairaalapneumonia
50-100 mg/kg (enintään 4 g)	Kerran vuorokaudessa	Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
		Luu- ja nivelinfektiot
		Kuumeista neutropeniaa sairastavien potilaiden hoito, kun aiheuttajaksi epäillään bakteeri-infektiota
80-100 mg/kg (enintään 4 g)	Kerran vuorokaudessa	Bakteeriperäinen meningiitti
100 mg/kg (enintään 4 g)	Kerran vuorokaudessa	Bakteeriperäinen endokardiitti

* Dokumentoidussa bakteremiassa on harkittava suurimpien suositusannosten käyttöä.

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

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

Akuutti välikorvatulehdus

Akuutin välikorvatulehduksen hoidon aloitukseen voidaan Ceftriaxon MIP Pharma-valmistetta antaa kerta-annos 50 mg/kg lihakseen. Jos lapsen sairaus on vaikea-asteinen tai aluksi annettu hoito ei ole tehonnut, rajallisen tiedon mukaan Ceftriaxon MIP Pharma voi olla tehokas, kun sitä annetaan 50 mg/kg lihakseen 3 vuorokauden ajan.

Leikkauskohdan infektioiden estohoito ennen leikkausta
50-80 mg/kg kerta-annoksena ennen leikkausta.

Syfilis

Yleinen suositusannos on 75-100 mg/kg (enintään 4 g) kerran vuorokaudessa 10-14 vuorokauden ajan. Annossuosituksot syfiliksen, hermoston syfilis mukaan lukien, hoitoon perustuvat hyvin rajalliseen tietoon. Kansalliset tai paikalliset ohjeet on otettava huomioon.

Disseminoitunut Lymen borrelioosi (varhaisvaihe [aste II] ja myöhäisvaihe [aste III])
50-80 mg/kg kerran vuorokaudessa 14-21 vuorokauden ajan. Hoidon suositeltu kesto vaihtelee ja kansalliset tai paikalliset ohjeet on otettava huomioon.

0-14 päivän ikäiset vastasyntyneet

Ceftriaxon MIP Pharma on vasta-aiheista keskosille korjattuun viikon 41 ikään asti (raskausviikot + elinviikot).

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

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

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

Akuutti välikorvatulehdus

Akuutin välikorvatulehduksen hoidon aloitukseen voidaan Ceftriaxon MIP Pharma-valmistetta antaa kerta-annos 50 mg/kg lihakseen.

Leikkauskohdan infektioiden estohoito ennen leikkausta
20-50 mg/kg kerta-annoksena ennen leikkausta.

Syfilis

Yleinen suositusannos on 50 mg/kg kerran vuorokaudessa 10-14 vuorokauden ajan. Annossuosituksot syfiliksen, hermoston syfilis mukaan lukien, hoitoon perustuvat hyvin rajalliseen tietoon. Kansalliset tai paikalliset ohjeet on otettava huomioon.

Hoidon kesto

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

Iäkkäät

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, keftriaksoniannosta ei tarvitse muuttaa edellyttäen, että maksan toiminta ei ole heikentynyt. Vain silloin, jos potilas sairastaa preterminaalista munuaisten

vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min), keftriaksoniannos ei saa ylittää 2 g:aa vuorokaudessa.

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

Vaikeaa maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Antotapa

Ceftriaxon MIP Pharma voidaan antaa vähintään 30 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon (suositeltu antoreitti) tai hitaana 5 minuutin kestoisena injektiona laskimoon tai injektiona syväälle lihakseen. Jaksottaiset injektiot laskimoon pitää antaa 5 minuutin kestoisina mieluiten suurehkoon laskimoon. Laskimonsisäiset annokset imeväisikäisille ja enintään 12-vuotiaille lapsille on annettava infuusiona, jos annos on 50 mg/kg tai enemmän. Laskimonsisäiset annokset vastasyntyneille on annettava 60 minuutin kestoisena infuusiona mahdollisen bilirubiinienkefalopatian riskin vähentämiseksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Injektiot lihakseen annetaan syväälle johonkin suurehkoon lihakseen. Samalle puolelle ei suositella injisoitavaksi yli 1 g:aa. Antoa lihakseen pitää harkita, jos anto laskimoon ei ole mahdollista tai jos se soveltuu potilaalle huonommin. Yli 2 g:n annoksiin on käytettävä laskimon sisäistä antoa.

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

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

Kalsiumia sisältäviä laimennusliuoksia (esim. Ringerin liuosta tai Hartmannin liuosta) ei saa käyttää keftriaksoni-injektioipullojen käyttökuntoon saattamiseen eikä käyttökuntoon saatetun injektioipullon jatkolaimentamiseen laskimoon annettavaksi, koska liuos saattaa tällöin saostua. Keftriaksonin ja kalsiumin yhdistelmä voi myös saostua, jos keftriaksoni sekoitetaan kalsiumia sisältävään liukseen samassa laskimoreittiin käytettävässä antolaitteessa. Keftriaksonia ja kalsiumia sisältäviä liuoksia ei siksi saa sekoittaa eikä antaa samanaikaisesti (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 6.2).

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys keftriaksonille tai muille kefalosporiineille.

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

Keftriaksoni on vasta-aiheinen:

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

täysiaikaisilla vastasyntyneillä (28 päivän ikään saakka), seuraavissa tapauksissa

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

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

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

Lidokaiinia sisältäviä keftriaksoniliuoksia ei saa koskaan antaa laskimoon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysoireet

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

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

Jarisch-Herxheimerin reaktio (JHR)

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

Yhteisvaikutukset kalsiumia sisältävien valmisteiden kanssa

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

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

Pediatriset potilaat

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

Ceftriaxon MIP Pharma on vasta-aiheinen keskosilla ja täysiaikaisilla vastasyntyneillä, joilla on bilirubiinienkefalopatian riski (ks. kohta 4.3).

Immuunivälitteinen hemolyyttinen anemia

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

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

Pitkäaikaishoito

Täydellinen verenkiva on tutkittava säännöllisesti pitkittyneen hoidon aikana.

Koliitti/resistenttien mikrobien liikakasvu

Bakteerilääkkeisiin liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia on raportoitu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden käytön yhteydessä, keftriaksoni mukaan lukien, ja niiden vaikeusaste voi vaihdella lievistä hengenvaaralliseen. Tämä diagnoosi on syytä ottaa huomioon, jos keftriaksonihoidon aikana tai sen jälkeen ilmaantuu vaikeaa ripulia (ks. kohta 4.8). Keftriaksonihoidon keskeyttämistä ja *Clostridium difficile*n täsmähoitoa on harkittava. Peristaltiikkaa estäviä lääkevalmisteita ei saa antaa. Resistenttien mikrobien aiheuttamia superinfektioita voi esiintyä, kuten muidenkin bakteerilääkkeiden käytön yhteydessä.

Vaikea munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on vaikeaa munuaisten ja maksan vajaatoimintaa, turvallisuuden ja tehon tarkkaan kliinistä seuranta suositellaan (ks. kohta 4.2).

Enkefalopatia

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

Vaikutukset serologisiin testeihin

Vaikutuksia Coombsin kokeeseen saattaa esiintyä, koska Ceftriaxon MIP Pharma voi aiheuttaa virheellisiä positiivisia testituloksia. Ceftriaxon MIP Pharma voi aiheuttaa myös virheellisesti positiivisia galaktosemian testituloksia (ks. kohta 4.8). Ei-entsymaattinen glukoosimääritys virtsasta saattaa olla virheellisesti positiivinen. Virtsasta tehtäviin glukoosimäärityksiin on Ceftriaxon MIP Pharma-hoidon aikana käytettävä entsymaattista menetelmää (ks. kohta 4.8).

Natrium

Ceftriaxon MIP Pharma 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten:

Tämä lääkevalmiste sisältää 83 mg (3,6 mmol) natriumia per pullo , joka vastaa 4,15 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Ceftriaxon MIP Pharma 2 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten:

Tämä lääkevalmiste sisältää 166 mg (7,2 mmol) natriumia per pullo , joka vastaa 8,3 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Antibakteerikirjo

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

Lidokaiinin käyttö

Jos lidokaiinia käytetään keftriaksonin liuottimena, keftriaksoniliuoksen saa antaa ainoastaan injektiona lihakseen. Lidokaiinin vasta-aiheet, varoitukset ja muut valmisteyhteenvedossa mainitut olennaiset tiedot on huomioitava ennen sen käyttöä (ks. kohta 4.3). Lidokaiiniliuosta ei saa koskaan antaa laskimoon.

Sappikivitauti

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

Sappistaasi

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

Munuaiskivitauti

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ceftriaxon MIP Pharma -injektiopullojen käyttökuntoon saattamisessa tai käyttökuntoon saatetun valmisteen jatkolaimentamiseen ei saa käyttää kalsiumia sisältäviä liuottimia, kuten Ringerin liuosta

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

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

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

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

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

Keftriaksonia saaneiden potilaiden Coombsin testitulos voi olla virheellisesti positiivinen.

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

Ei-entsymaattisten glukoosimääritysten tulokset saattavat samoin olla virheellisesti positiivisia. Virtsasta keftriaksonihoidon aikana tehtävät glukoosipitoisuuden määrytykset on siksi tehtävä entsymaattisia menetelmiä käyttäen.

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

Probenesidin samanaikainen antaminen ei vähennä keftriaksonin eliminaatiota.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Keftriaksoni läpäisee istukan. Keftriaksonin turvallisuudesta ihmisen raskauden aikana on vähän tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria vaikutuksia alkion/sikiön, perinataaliseen ja postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Keftriaksonia saa käyttää raskauden aikana ja etenkin raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana vain, jos hyödyt ovat riskejä suuremmat.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Keftriaksonihoitoon liittyneiden haittavaikutusten yleisyys todettiin kliinisissä tutkimuksissa.

Haittavaikutusten yleisyys luokitellaan seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon ^a
Infektiot		Sukupuolielinten sieni-infektio	Pseudo-membranoottinen koliitti ^b	Superinfektio ^b
Veri ja imukudos	Eosinofilia Leukopenia Trombosytopenia	Granulosytopenia Anemia Koagulopatia		Hemolyyttinen anemia ^b Agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä				Anafylaktinen sokki Anafylaktinen reaktio Anafylaktoidinen reaktio Yliherkkyys ^b Jarisch-Herxheimerin reaktio ^b
Hermosto		Päänsärky Huimaus	Enkefalopatia	Kouristukset
Kuulo ja tasapainoelin				Kiertohuimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Bronkospasmi	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli ^b Löysät ulosteet	Pahoinvointi Oksentelu		Haimatulehdus ^b Stomatiitti Kielitulehdus

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon ^a
Maksa ja sappi	Suurentunut maksaentsyymipitoisuus			Saostuma sappirakossa ^b Kernikterus Hepatiitti ^c Kolestaattinen hepatiitti ^{b, c}
Iho ja ihonalainen kudokset	Ihottuma	Kutina	Nokkosihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ^b Toksinen epidermaalinen nekrolyysi ^b Erythema multiforme Akuutti yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) ^b
Munuaiset ja virtsatiet			Verivirtsaisuus Glykosuria	Oliguria Saostuma munuaisissa (korjautuva)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Flebiitti Injektiokohdan kipu Kuume	Turvotus Vilunväreet	
Tutkimukset		Suurentunut veren kreatiinipitoisuus		Virheellinen positiivinen tulos Coombsin kokeessa ^b Virheellinen positiivinen tulos galaktosemia-kokeessa ^b Virheellinen positiivinen tulos ei-entsyymaattisessa glukosimäärityksessä ^b

^a Perustuu markkinoille tulon jälkeiseen raportointiin. Koska nämä perustuvat spontaaniraportointiin potilasjoukossa, jonka kokoa ei tiedetä, niiden esiintyvyyttä ei voida arvioida luotettavasti, jolloin niiden esiintyvyysluokka on tuntematon.

^b Ks. kohta 4.4.

^c paranee yleensä keftriaksonin lopettamisen jälkeen.

Infektiot

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

Keftriaksonin kalsiumsuolan saostuminen

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

Saostumia munuaisiin on raportoitu, lähinnä yli 3-vuotiailla lapsilla, jotka ovat saaneet joko suuria vuorokausiannoksia (esim. ≥ 80 mg/kg/vrk) tai yli 10 gramman kokonaisannoksia, ja joilla oli muita riskitekijöitä (esim. nesterajoitus tai hoito vuodelevossa). Saostumien muodostumisen riski on suurempi potilailla, jotka eivät pääse liikkumaan tai joiden elimistö on kuivunut. Tällaiset tapahtumat voivat olla oireisia tai oireettomia, ne saattavat johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja anuriaan ja korjautuvat keftriaksonihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55, 00034 FIMEA

www-sivusto: www.fimea.fi

4.9 Yliannostus

Yliannoksen yhteydessä oireina voi esiintyä pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Hemodialyysi tai peritoneaalidialyysi ei pienennä keftriaksonin pitoisuuksia. Spesifistä antidootia ei ole. Hoidon tulee olla oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Resistenssi

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

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

Herkkyytestauksen raja-arvot

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

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

- a. Herkkyys päätelty herkkyudesta kefoksitiinille.
- b. Herkkyys päätelty herkkyudesta penisilliinille.
- c. Isolaatit, joiden MIC-raja-arvo keftriaksonille on herkän kannan raja-arvon yläpuolella, ovat harvinaisia ja jos sellaisia todetaan, ne on testattava uudelleen. Jos testaustulos varmistuu, näyte on lähetettävä viitelaboratorioon.
- d. Raja-arvot koskevat laskimoon annettavaa vuorokausiannosta 1 g x 1 ja suurempaa annosta, joka on vähintään 2 g x 1.

Kliininen teho tiettyjä patogeeneja kohtaan

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

Tarvittaessa on syytä kysyä neuvoa asiantuntijoilta, mikäli paikallinen resistenssitilanne tunnetaan ja lääkkeen hyöty on kyseenalainen ainakin joidenkin infektioyppien hoidossa.

Yleisesti herkkä lajit

Grampositiiviset aerobit

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

Gramnegatiiviset aerobit

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

Lajit, joiden hankittu resistenssi voi aiheuttaa ongelmia

Grampositiiviset aerobit

Staphylococcus epidermidis⁺
Staphylococcus haemolyticus⁺
Staphylococcus hominis⁺

Gramnegatiiviset aerobit

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

Anaerobit

Bacteroides spp
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp
Clostridium perfringens

Luontaisesti resistentit mikrobit

Grampositiiviset aerobit

Enterococcus spp
Listeria monocytogenes

Gramnegatiiviset aerobit

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobiset bakteerit

Clostridium difficile

Muut:

Chlamydia-lajit
Chlamydophila-lajit
Mycoplasma-lajit
Legionella-lajit
Ureaplasma urealyticum

- £ Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä keftriaksonille.
+ Resistenssin esiintyvyys > 50 % vähintään yhdellä alueella
% Laajakirjoista beetalaktamaasia (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) erittävät kannat ovat aina resistenttejä

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Laskimoon annettujen keftriaksonibolusannosten 500 mg ja 1 g jälkeen keftriaksonin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa on noin 120 mg/l 500 mg:n annoksen yhteydessä ja 200 mg/l 1 g:n annoksen jälkeen. Laskimoon infuusiona annettujen keftriaksoniannosten 500 mg, 1 g ja 2 g jälkeen keftriaksonipitoisuudet plasmassa ovat noin 80 mg/l annoksen 500 mg jälkeen, 150 mg/l annoksen 1 g jälkeen ja 250 mg/l annoksen 2 g jälkeen. Lihakseen annetun injektion jälkeen keftriaksonin keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa ovat noin puolet laskimoon annetun vastaavan suuruisen annoksen jälkeen todettavasta huippupitoisuudesta. Lihakseen annetun kerta-annoksen 1 g jälkeen maksimipitoisuus plasmassa on noin 81 mg/l, joka saavutetaan 2–3 tunnissa. Pitoisuus-aikakäyrän alle jäävät pinta-alat (AUC) ovat lihakseen tapahtuneen annon jälkeen vastaavat kuin samansuuruisen laskimoon annetun annoksen jälkeen.

Jakautuminen

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

Kulkeutuminen tiettyihin kudoksiin

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

Sitoutuminen proteiineihin

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

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

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

Iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

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

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeista on saatu näyttöä, että suuret keftriaksonikalsiumsuola-annokset johtavat kovettumien ja saostumien muodostumiseen koirien ja apinoiden sappirakkoon. Tämän vaikutuksen osoitettiin olevan

korjautuva. Eläinkokeissa ei todettu näyttöä lisääntymistoksisuudesta eikä geenitoksisuudesta. Keftriaksonilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

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

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Valmistetun liuoksen kesto aika

Valmistetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on 24 tuntia 25 °C:ssa ja 48 tuntia 2-8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne yleensä saa ylittää 24 tuntia 2-8 °C:ssa, ellei käyttövalmiiksi saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3. Mikrobiologiselta kannalta käyttövalmiiksi saatettu liuos tulee käyttää välittömästi.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Ceftriaxon MIP Pharma toimitetaan 50 ml:n värittömissä lasipulloissa, jotka on suljettu bromobutyylikumitulpalla ja sinetöity alumiinisella suojakorkilla, ja ne sisältävät valkeaa tai kellertävää kiteistä jauhetta.

Ceftriaxon MIP Pharma 1 g:n pullot sisältävät 1 193 mg keftriaksoninatriumia kuiva-aineena, mikä vastaa 1 000 mg keftriaksonia.

Ceftriaxon MIP Pharma 2 g:n pullot sisältävät 2 386 mg keftriaksoninatriumia kuiva-aineena, mikä vastaa 2 000 mg keftriaksonia.

Pakkauskoot: Pakkaus, jossa on 1, 5 tai 10 pulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitte lyohjeet

Pullojen sisältö täytyy saattaa käyttövalmiiksi ennen potilaalle antoa. Käyttövalmiiksi saattamiseen käytetyn laimentimen tilavuus riippuu antotavasta.

Laskimonsisäisesti annettavia liuoksia ei saa antaa käyttäen letkua, joka sisältää tai on sisältänyt kalsiumia sisältäviä nesteitä.

Lihaksensisäinen injektio

Ceftriaxon MIP Pharma 1 g tulee liuottaa 3,5 ml:aan 1-prosenttista lidokaiinihydrokloridiliuosta. Liuos tulee antaa lihaksensisäisellä injektioilla syvälle isoon pakaralihakseen. Lidokaiiniliuoksia ei saa antaa laskimonsisäisesti.

Liuoksen valmistus injektiota varten

Ceftriaxon MIP Pharma 1 g liuotetaan 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä. Injektio tulee antaa vähintään 2-4 minuutin kuluessa, suoraan laskimoon.

Liuoksen valmistus infuusiota varten

Yhden Ceftriaxon MIP Pharma 1 g/2 g pullon sisältö liuotetaan 40 ml:aan jäljempänä lueteltua yhteensopivaa liuosta. Infuusio tulee antaa vähintään 30 minuutin kuluessa. Keskosille ja täysiaikaisille vastasyntyneille ja vauvoille tarvittava annos voidaan antaa lyhytkestoisena infuusiona. Tätä varten pieniannoksinen liuos injektiota varten valmistetaan 5 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä ja laimennetaan edelleen fysiologisella natriumkloridiliuoksella (9 mg/ml).

Yhteensopivuus laskimoon annettavien nesteiden kanssa

Seuraavat liuottimet ovat sopivia liuoksen valmistamiseksi:

- injektionesteisiin käytettävävesi
- 5-prosenttinen glukoosiliuos
- fysiologinen natriumkloridiliuos.

Käyttövalmiiksi saattaminen/laimennus on suoritettava aseptisissä olosuhteissa. Lisää suositeltu tilavuus laimennusliuosta ja ravista varovasti, kunnes pullon sisältö on liennut kokonaan.

Käyttövalmiina valkea tai kellertävä kiteinen jauhe muuttuu vaalean keltaiseksi tai ruskehtavaksi liuokseksi.

Kuten kaikki parenteraaliset lääkevalmisteet, käyttövalmis liuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasmuodostuksen ja värinmuutosten varalta ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkas eikä siinä käytännössä ole hiukkasia.

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
66440 Blieskastel
Saksa
Puhelin 0049 (0) 6842 9609 0
Faksi 0049 (0) 6842 9609 355

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

1 g: 30027
2 g: 30028

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.9.2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.11.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.11.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ceftriaxon MIP Pharma 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Ceftriaxon MIP Pharma 2 g pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ceftriaxon MIP Pharma 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning:
Varje injektionsflaska innehåller Ceftriaxonatrium motsvarande 1000 mg Ceftriaxon.
Varje injektionsflaska innehåller 83 mg (3,6 mmol) natrium.

Ceftriaxon MIP Pharma 2 g pulver till infusionsvätska, lösning:
Varje injektionsflaska innehåller Ceftriaxonatrium motsvarande 2000 mg Ceftriaxon.
Varje injektionsflaska innehåller 166 mg (7,2 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

1 g: Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.
2 g: Pulver till infusionsvätska, lösning.
Vitt till gulaktigt, kristallint pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

Ceftriaxon MIP Pharma kan användas:

- För behandling av akuta exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom hos vuxna
- För behandling av disseminerad Lyme-borreliosis (tidig (stadium II) och sen (stadium III)) hos vuxna och barn inklusive nyfödda från 15 dagars ålder
- För preoperativ profylax vid kirurgiska ingrepp

Vid behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion
Vid behandling av patienter med bakteriemi som förekommer i association med, eller är misstänkt vara associerad med, någon av de infektioner som anges ovan.

Ceftriaxon MIP Pharma ska administreras tillsammans med andra antibakteriella läkemedel när tänkbara orsakande bakterier inte omfattas av dess spektrum (se avsnitt 4.4).

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen styrs av infektionens svårighetsgrad, lokalisering och typ av infektion, den orsakande mikroorganismens känslighet samt patientens ålder, lever- och njurfunktion.

Doserna som rekommenderas i tabellen nedan är de doser som generellt rekommenderas vid dessa indikationer. I särskilt svåra fall, bör doser i den övre delen av det rekommenderade intervallet övervägas.

Vuxna och barn över 12 år (≥ 50 kg)

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

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

** Administrering två gånger dagligen (var 12:e timme) kan övervägas då doser över 2 g dagligen ges.

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

Akut otitis media

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

Preoperativ profylax mot infektion i område för kirurgiskt ingrepp

2 g som en enstaka preoperativ dos.

Gonorréinfektion

500 mg som en enstaka intramuskulär dos.

Syfilis

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

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

Pediatrisk population

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

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

Ceftriaxon-dos*	Behandlingsfrekvens**	Indikation
50-80 mg/kg	1 gång dagligen	Intra-abdominala infektioner
		Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
		Samhällsförvärvad pneumoni
		Sjukhusförvärvad pneumoni
50-100 mg/kg (max 4 g)	1 gång dagligen	Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner
		Infektioner i ben och leder
		Behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion
80-100 mg/kg (max 4 g)	1 gång dagligen	Bakteriell meningit
100 mg/kg (max 4 g)	1 gång dagligen	Bakteriell endokardit

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

** Administrering två gånger dagligen (var 12:e timme) kan övervägas då doser över 2 g dagligen ges.

Indikationer för nyfödda, spädbarn och barn 15 dagar till 12 års ålder (< 50 kg) som kräver specifikt doseringsschema:

Akut otitis media

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

Preoperativ profylax mot infektion i område för kirurgiskt ingrepp

50-80 mg/kg som en enstaka preoperativ dos.

Syfilis

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

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

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

Nyfödda 0-14 dagar

Ceftriaxon MIP Pharma är kontraindicerat hos för tidigt födda upp till en postmenstrual ålder av 41 veckor (gestationsålder + kronologisk ålder)

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

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

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

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

Akut otitis media

För initial behandling av akut otitis media, kan en enstaka intramuskulär dos av 50 mg/kg Ceftriaxon MIP Pharma ges.

Preoperativ profylax mot infektion i område för kirurgiskt ingrepp

20-50 mg/kg som en enstaka preoperativ dos.

Syfilis

Den dos som generellt rekommenderas är 50 mg/kg en gång dagligen under 10-14 dagar.

Doseringsrekommendationerna vid syfilis, inklusive neurosyfilis, är baserade på mycket begränsade data. Hänsyn bör tas till nationella eller lokala riktlinjer.

Behandlingstid

Behandlingstiden varierar beroende på sjukdomsförloppet. Som med antibiotikabehandling i allmänhet, bör administrering av ceftriaxon fortsätta under 48-72 timmar efter att patienten blivit feberfri eller efter att bevis på att inga bakterier kvarstår har erhållits.

Äldre

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

Tillgängliga data indikerar inget behov av dosjustering vid mild till måttligt nedsatt leverfunktion förutsatt att njurfunktionen inte är nedsatt.

Det finns inga studiedata för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Det finns det inget behov av att minska dosen av ceftriaxon hos patienter med nedsatt njurfunktion, förutsatt att leverfunktionen inte är nedsatt. Enbart i fall av preterminal njursvikt (kreatininclearance < 10 ml/min) får ceftriaxondosen inte överstiga 2 g dagligen.

Hos patienter som genomgår dialys krävs ingen ytterligare extra dosering efter dialysen. Ceftriaxon avlägsnas inte genom peritoneal- eller hemodialys. Noggrann klinisk monitorering för säkerhet och effekt är rekommenderat.

Patienter med svårt nedsatt lever- och njurfunktion

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

Administreringssätt

Ceftriaxon MIP Pharma kan administreras som en intravenös infusion under minst 30 minuter (att föredra), som en långsam intravenös injektion under 5 minuter, eller som djup intramuskulär injektion. Intravenös intermitterande injektion ska ges under 5 minuter, företrädesvis i större vener. Intravenösa doser på 50 mg/kg eller mer hos spädbarn och barn upp till 12 års ålder ska ges som infusion. Hos nyfödda ska intravenösa doser ges under 60 minuter för att minska risken för bilirubinencefalopati (se avsnitt 4.3 och 4.4). Intramuskulära injektioner ska injiceras i en relativt stor muskel och bör inte överskrida 1 g per injektionsställe. Intramuskulär administrering ska övervägas då intravenös administrering inte är möjlig eller mindre lämplig för patienten. Doser högre än 2 g ska ges intravenöst.

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

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

Spädningsvätskor som innehåller kalcium (t ex Ringers lösning eller Hartmanns lösning) ska inte användas för beredning av ceftriaxon injektionsflaskor eller för att ytterligare späda en beredd lösning för intravenös administrering, på grund av att en utfällning kan bildas. En utfällning av ceftriaxonkalcium kan också bildas när ceftriaxon blandas med kalciuminnehållande lösningar i samma intravenösa administreringslinje. Därför får inte ceftriaxon och kalciuminnehållande lösningar blandas eller administreras samtidigt (se avsnitt 4.3, 4.4 och 6.2).

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

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot ceftriaxon eller mot någon annan cefalosporin.

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

Ceftriaxon är kontraindicerat hos:

Prematurer upp till en postmenstrual ålder av 41 veckor (gestationsålder plus kronologisk ålder)*

Fullgångna nyfödda (upp till 28 dagars ålder):

- Med hyperbilirubinemi, gulsot, eller som är hypoalbuminemiska eller acidotiska eftersom dessa är tillstånd där det är troligt att bilirubinbindningen är försämrade*

- Om de kräver (eller förväntas kräva) intravenös kalciumbehandling, eller kalciuminnehållande infusioner, på grund av risken för utfällning av ett ceftriaxonkalciumsalt (se avsnitt 4.4, 4.8 och 6.2).

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

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

Ceftriaxonlösningar innehållandes lidokain ska aldrig administreras intravenöst.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Som med alla betalaktamantibiotika, har allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner rapporterats (se avsnitt 4.8). Vid fall av överkänslighetsreaktioner, ska behandling med ceftriaxon omedelbart sättas ut och lämpliga nödgärder måste initieras. Innan behandling inleds, ska det fastställas huruvida patienten har allvarliga överkänslighetsreaktioner mot ceftriaxon i anamnesen, mot andra cefalosporiner eller mot någon annan typ av betalaktamantibiotikum. Försiktighet ska iakttagas om ceftriaxon ges till patienter som tidigare haft icke-allvarliga överkänslighetsreaktioner mot andra betalaktamer.

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

Jarisch-Herxheimer-reaktion (JHR)

Vissa patienter med spirokret-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 en månads ålder har beskrivits. Åtminstone en av dem hade fått ceftriaxon och kalcium vid olika tidpunkter och via olika intravenösa infusionsinfarter. I tillgänglig vetenskaplig data finns det inga rapporter av bekräftade intravaskulära utfällningar hos patienter, annat än nyfödda, behandlade med ceftriaxon och kalciuminnehållande lösningar eller några andra kalciuminnehållande produkter. *In vitro* studier visade att nyfödda har en ökad risk för utfällningar av ceftriaxonkalcium jämfört med andra åldersgrupper.

Hos patienter oavsett ålder ska ceftriaxon inte blandas eller administreras samtidigt med någon kalciuminnehållande intravenös lösning, inte ens via olika infusionsinfarter eller vid olika administrationsställen. Till patienter äldre än 28 dagar kan dock ceftriaxon och kalciuminnehållande lösningar ges efter varandra om olika infusionsinfarter används eller om infusionsinfarten byts ut eller spolats noggrant med fysiologisk koksaltlösning för att undvika utfällning. Till patienter som får näring tillförd via kontinuerlig infusion av kalciuminnehållande total parenteral nutrition (TPN) bör annan antibiotikabehandling övervägas som inte medför risk för utfällning. Om användning av ceftriaxon anses nödvändig hos patienter som kräver kontinuerlig nutrition kan TPN och ceftriaxon ges samtidigt men via olika infusionsinfarter på olika ställen. Alternativt kan infusionen av TPN avbrytas under tiden ceftriaxon ges, och noggrann spolning av infusionsinfarterna utföras mellan lösningarna (se avsnitt 4.3, 4.8, 5.2 och 6.2).

Pediatriisk population

Säkerhet och effekt av Ceftriaxon MIP Pharma 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 MIP Pharma 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 MIP Pharma (se avsnitt 4.8). Allvarliga fall av hemolytisk anemi, inklusive dödsfall, har rapporterats under Ceftriaxon MIP Pharma behandling hos både vuxna och barn.

Om en patient utvecklar anemi under behandling med ceftriaxon, bör diagnosen cefalosporinassocierad anemi övervägas och ceftriaxon sättas ut till dess att orsaken är fastställd.

Långtidsbehandling

Under långvarig behandling bör en komplett blodstatus genomföras regelbundet.

Kolit/Överväxt av icke mottagliga mikroorganismer

Antibiotikarelaterad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats för nästan alla antibiotika, inklusive ceftriaxon, och kan variera i allvarlighetsgrad från mild till livshotande. Det är därför viktigt att överväga den diagnosen hos patienter med diarré under eller efter administrering av ceftriaxon (se avsnitt 4.8). Avbrytande av behandling med ceftriaxon och administrering av specifik behandling mot *Clostridium difficile* bör övervägas.

Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

Superinfektioner med icke mottagliga mikroorganismer kan, som med andra antibiotika, förekomma.

Allvarlig njur- och leverinsufficiens

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

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.

Påverkan på serologiska test

Påverkan på Coombs-test kan inträffa, då Ceftriaxon MIP Pharma kan resultera i falskt positiva test. Ceftriaxon MIP Pharma kan även resultera i falska positiva test för galaktosemi (se avsnitt 4.8). Icke-enzymatiska metoder för bestämning av glukos i urinen ge falskt positiva resultat. Av denna anledning bör glukosnivån i urinen under behandling med Ceftriaxon MIP Pharma bestämmas enzymatiskt (se avsnitt 4.8).

Natrium

Ceftriaxon MIP Pharma 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning:

Detta läkemedel innehåller 83 mg (3,6 mmol) natrium per injektionsflaska, motsvarande 4,15 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Ceftriaxon MIP Pharma 2 g pulver till infusionsvätska, lösning:
Detta läkemedel innehåller 166 mg (7,2 mmol) natrium per injektionsflaska, motsvarande 8,3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta ska tas i beaktande om patienten står på en natriumkontrollerad diet.

Antibakteriellt spektrum

Ceftriaxon har ett begränsat spektrum av antibakteriell aktivitet och är eventuellt inte lämplig som monoterapi för behandling av vissa typer av infektioner om inte patogenen redan har bekräftats (se avsnitt 4.2). Vid polymikrobiella infektioner, där misstänkta patogener inkluderar organismer resistenta mot ceftriaxon, bör administrering av ytterligare ett antibiotikum övervägas.

Användning av lidokain

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

Gallvägslithiasis

Då skuggor observeras på sonogram, ska möjligheten av utfällningar av kalcium-ceftriaxon tas i beaktande. Skuggor, som har förväxlats med gallsten, har upptäckts på sonogram av gallblåsan, vanligtvis efter ceftriaxondoser på 1 g per dag eller mer. Försiktighet ska framförallt iakttas i den pediatrika populationen. Dessa utfällningar försvinner efter avbruten ceftriaxonbehandling. Dessa resultat förknippas sällan med symtom. I symtomatiska fall rekommenderas traditionell icke-kirurgisk behandling och utsättande av behandling med ceftriaxon bör övervägas av läkaren baserat på specifik risk-/nytta-bedömning (se avsnitt 4.8).

Gallstas

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

Renal litiasis

Fall av renal litiasis har rapporterats, vilket är reversibelt efter avbruten behandling med ceftriaxon (se avsnitt 4.8). Vid symtomatiska fall ska sonografi utföras. Beslut om användning hos patienter med tidigare renal litiasis eller med hyperkalciumi ska tas av läkaren baserat på specifik risk-/nytta-bedömning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

att nyfödda barn har en ökad risk för utfällning av ceftriaxon-kalcium (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 och 6.2).

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

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

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

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

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

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

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

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

Samtidig administration av probenecid reducerar inte eliminationen av ceftriaxon.

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. En risk för diarré och svampinfektion i mukösa membran kan dock inte uteslutas. Möjligheten för sensitivisering bör tas i beaktande. Moderns behov av behandling med Ceftriaxon MIP Pharma med lidokain och fördelarna med amning måste vägas mot de potentiella riskerna för barnet och beslut fattas om amning ska avbrytas eller om behandling med ceftriaxon ska avbrytas/avstås ifrån.

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 ökning av leverenzzymer.

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

Följande konvention har använts för att klassificering av frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ^a
Infektioner och infestationer		Genital svampinfektion	Pseudomembranös kolit ^b	Superinfektion ^b
Blodet och lymfsystemet	Eosinofili Leukopeni Trombocytopeni	Granulocytopeni Anemi Koagulopati		Hemolytisk anemi ^b Agranulocytos
Immunsystemet				Anafylaktisk chock Anafylaktisk reaktion Anafylaktoid reaktion Överkänslighet ^b Jarisch-Herxheimer-reaktion ^b
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Yrsel	Encefalopati	Kramp
Öron och balansorgan				Vertigo
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Bronkospasm	
Magtarmkanalen	Diarré ^b Lös avföring	Illamående Kräkning		Pankreatit ^b Stomatit Glossit
Lever och gallvägar	Ökning av leverenzzymer			Utfällningar i gallblåsan ^b Kärnikterus Leverinflammation ^c Kolestatisk hepatit ^{b,c}

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

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

^b Se avsnitt 4.4.

^c Vanligtvis reversibel vid utsättning av ceftriaxon.

Infektioner och infestationer

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

Ceftriaxon-kalciumsalt-utfällningar

Sällsynta, allvarliga och i vissa fall dödliga biverkningar har rapporterats hos prematura och fullgångna nyfödda (< 28 dagar ålder) som behandlats med ceftriaxon och kalcium intravenöst. Utfällningar av ceftriaxon-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 utfällningar i njurarna har rapporterats, främst hos barn äldre än 3 år som behandlats med antingen höga dagliga doser (t.ex. ≥ 80 mg/kg/dag) eller totala doser som överstiger 10 gram och som har andra riskfaktorer (t.ex. vätskebegränsningar eller sängliggande). Risken för utfällningar är förhöjd hos immobiliserade eller dehydrerade patienter. Utfällningen kan vara symtomatisk eller asymtomatisk, kan leda till njurinsufficiens och anuri, och är 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 så som 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 via webbplats: 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 bakteriens cellväggsuppbyggnad genom att binda till penicillinbindande proteiner (PBPs). Detta resulterar i en störd cellväggsuppbyggnad (peptidoglykan), vilket leder till bakteriell cellys och celdöd.

Resistens

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

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

Brytpunkter för känslighetstestning

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

Patogen	Spädnings test (MIC, mg/L)	
	Känslig	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	a.	a.
<i>Streptococcus</i> spp. (Grupper A, B, C och G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 ^c	> 2

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

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

Klinisk effekt mot specifika patogener

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

Vanligt känsliga arter
<u>Grampositiva aerober</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänsliga) £ <i>Staphylococci koagulasnegativ</i> (meticillinkänsliga) £ <i>Streptococcus pyogenes</i> (grupp A) <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupp B) <i>Streptococcus pneumoniae</i> Viridansgruppen <i>Streptococci</i>
<u>Gramnegativa aerober</u> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Treponema pallidum</i>
Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem
<u>Grampositiva aerober</u> <i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ <i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<u>Gramnegativa aerober</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> [%] <i>Klebsiella pneumoniae</i> [%] <i>Klebsiella oxytoca</i> [%]

Morganella M. morganii
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Anaerober

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Clostridium perfringens

Naturligt resistenta organismer

Grampositiva aerober

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Gramnegativa aerober

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerober

Clostridium difficile

Övriga

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

‡ Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistenta mot ceftriaxon.

+ Resistens >50% i åtminstone en region

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Arean under plasmakoncentration-tid-kurvan efter intramuskulär administrering är likvärdig med den efter intravenös administrering av en ekvivalent dos.

Distribution

Distributionsvolymen för ceftriaxon är 7-12 l. Koncentrationer väl över minimala inhibitoriska koncentrationer för de mest relevanta patogenerna är detekterbara i vävnader inkluderande lunga,

hjärta, gallvägar/lever, tonsiller, mellanörat, den nasala mukosan, ben och i cerebrospinal-, prostata- och synovialvätska. En 8 – 15 % ökning av de maximala plasmakoncentrationerna (C_{max}) ses vid upprepad administrering; steady state nås i de flesta fall inom 48 – 72 timmar beroende på administreringsväg.

Penetration av särskilda vävnader

Ceftriaxon penetrerar meningerna. Penetrationen är som störst då meningerna är inflammerade. Maximal plasmakoncentration i CSF hos patienter med bakteriell meningit rapporteras vara upp till 25 % av plasmakoncentrationerna jämfört med 2 % hos patienter utan inflammerade meninger. Maximal plasmakoncentration i CSF uppnås efter ungefär 4-6 timmar efter intravenös injektion. Ceftriaxon passerar placentarriären och utsöndras i bröstmjölk i låga koncentrationer (se avsnitt 4.6).

Proteinbindning

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

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

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

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

Äldre

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

Pediatrisk population

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

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

Lösningar innehållande ceftriaxon bör inte blandas med eller tillsättas till andra läkemedel, förutom de som nämns i avsnitt 6.6. I synnerhet ska inte spädningsvätskor innehållande kalcium, (t ex Ringer-lösning, Hartmanns-lösning) användas för att lösa upp ceftriaxon injektionsflaskor eller ytterligare späda en upplöst injektionsflaska för intravenös administrering, eftersom utfällning kan bildas. Ceftriaxon får inte blandas eller ges samtidigt med lösningar som innehåller kalcium inklusive total parenteral nutrition (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.4 och 4.8).

6.3 Hållbarhet

3 år

Beredd lösnings hållbarhet

Den kemiska och fysikaliska stabiliteten för användning av den framställda lösningen har påvisats för 24 timmar vid 25° C och i 48 timmar vid 2-8 ° C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 ° C, om inte beredningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3. Ur mikrobiologisk synpunkt bör den färdigberedda lösningen användas omedelbart.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ceftriaxon MIP Pharma levereras i 50 ml färglösa glasflaskor förslutna med en propp av brombutylgummi som är förseglad med avrivbar kapsyl i aluminium, innehållande ett vitt till gulaktigt pulver.

Ceftriaxon MIP Pharma 1 g injektionsflaskor innehåller 1193 mg ceftriaxon natrium som torrt pulver, motsvarande 1000 mg ceftriaxon.

Ceftriaxon MIP Pharma 2 g injektionsflaskor innehåller 2386 mg ceftriaxon natrium som torrt pulver, motsvarande 2000 mg ceftriaxon.

Förpackningsstorlekar: Kartong med 1, 5 eller 10 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Innehållet i flaskorna måste beredas före administrering till patienten. Volymen av utspädningsmedel som skall användas vid beredningen är beroende på administreringsmetoden.

Lösningar som skall administreras intravenöst får inte ges via en slang som innehåller eller har innehållit kalciumhaltiga vätskor.

Intramuskulär injektion

Ceftriaxon MIP Pharma 1 g löses upp i 3,5 ml 1 % lidokainhydroklorid-lösning. Lösningen ska administreras genom djup intramuskulär injektion i gluteus maximus muskeln. Lösningar i lidokain ska inte administreras intravenöst.

Beredning av injektionslösning

Ceftriaxon 1 g löses i 10 ml vatten för beredning av injektionslösning. Injektionen ska ges under minst 2-4 minuter, direkt i venen.

Beredning av infusionslösning

Innehållet i en injektionsflaska Ceftriaxon MIP Pharma 1 g/2 g löses i 40 ml av de kompatibla lösningar som anges nedan. Infusionen ska administreras under minst 30 minuter.

Till för tidigt födda och fullgångna nyfödda och spädbarn kan den nödvändiga dosen ges som kortvarig infusion. För detta ändamål bereds en lågdos-injektionslösning i 5 ml vatten för injektionsvätskor vilken späds ytterligare med fysiologisk natriumkloridlösning (9 mg/ml).

Kompatibilitet med intravenösa vätskor

Följande lösningsmedel är lämpliga för framställning av lösningen:

- Vatten för injektionsvätskor
- 5% glukoslösning
- Fysiologisk natriumkloridlösning.

Beredningen/spädningen ska göras under aseptiska förhållanden. Tillför den rekommenderade mängden beredningslösning och skaka försiktigt tills innehållet i injektionsflaskan har lösts upp sig fullständigt.

Efter beredningen ger det vita till gulfärgade kristallina pulvret en ljusgul till bärnstensfärgad lösning. Som för alla parenterala läkemedel, kontrollera den beredda lösningen visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen ska endast användas om den är klar och praktiskt taget fri från partiklar.

Endast för engångsbruk. Eventuell överbliven lösning måste kasseras. Icke förbrukat läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLNING

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
66440 Blieskastel
Tyskland
Telefon 0049 (0) 6842 9609 0
Fax 0049 (0) 6842 9609 355

8. NUMMER FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 g: 30027
2 g: 30028

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2013-09-02/2017-11-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMEN

2021-11-22