

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ceftriaxon Stragen 500 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
Ceftriaxon Stragen 1 g injektiokuiva-aine, liuosta varten
Ceftriaxon Stragen 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Ceftriaxon Stragen 2 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Keftriaksoninatrium vastaten 500 mg keftriaksonia.
Keftriaksoninatrium vastaten 1 g keftriaksonia.
Keftriaksoninatrium vastaten 1 g keftriaksonia.
Keftriaksoninatrium vastaten 2 g keftriaksonia.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.
Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten.
Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai kellertävä kuiva-aine.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ceftriaxon Stragen 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 Stragen -valmistetta voidaan käyttää:

- keuhkohtaumataudin akuuttien pahenemisvaiheiden hoito aikuisilla
- disseminoituneen Lymen borreliosin (varhaisvaihe [aste II] ja myöhäisvaihe [aste III]) hoito aikuisilla ja lapsilla, vähintään 15 vuorokauden ikäiset vastasyntyneet mukaan lukien.
- ennen leikkausta leikkauksen infektioiden estohoitoon.
- kuumeista neutropeniaa sairastavien potilaiden hoitoon, kun aiheuttajaksi epäillään bakteerinfektiota
- bakteremiaa sairastavien potilaiden hoitoon, kun se liittyy tai sen epäillään liittyvän johonkin edellä mainituista infektioista (ks. kohta 4.4).

Ceftriaxon Stragen -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, herkkyudesta, 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 Stragen -valmistetta voidaan antaa 1–2 g:n kerta-annos lihakseen. Jos potilas on vaikeasteisesti sairas tai aikaisemmin annettu hoito ei ole tehonnut, rajallisen tiedon mukaan Ceftriaxon Stragen 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 grammaan 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 myöhäsvaihe [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.

Keftriaksi-annos*	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 bakteerinfektiota
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 Stragen -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 Stragen 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 myöhäsvaihe [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 Stragen on vasta-aiheista keskosille korjattuun viikon 41 ikään asti (raskausviikot + elinviikot).

Keftriaksi-annos*	Antotiheys	Käyttöaiheet
20–50 mg/kg	Kerran vuorokaudessa	Vatsansisäiset infektiot
		Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot

		Komplisoituneet virtsatieinfektiot (pyelonefriitti mukaan lukien)
		Avohoitopneumonia
		Sairaalapneumonia
		Luu- ja nivelinfektiot
		Kuumeista neutropeniaa sairastavien potilaiden hoito, kun aiheuttajaksi epäillään bakteeri-infektiota
50 mg/kg	Kerran vuorokaudessa	Bakteeriperäinen meningiitti
		Bakteeriperäinen endokardiitti

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

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

Akuutti välikorvatulehdus

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

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

Syfilis

Yleinen suositusannos on 50 mg/kg kerran vuorokaudessa 10–14 vuorokauden ajan. Annossuositukset syfiliksen, 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.

Äikkäät potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

Käytävissä 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 vajaatoiminta

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

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

Vaikea maksan ja munuaisten vajaatoiminta

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

Antotapa

Injektio lihakseen

Ceftriaxon Stragen voidaan antaa injektiona syvälle lihakseen. Injektiot lihakseen annetaan syvälle johonkin suurehkoon lihakseen. Samaan kohtaan ei tule pistää yli yhden gramman annosta.

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

Antaminen laskimoon

Ceftriaxon Stragen voidaan antaa vähintään 30 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon (suositeltu antoreitti) tai hitaana 5 minuutin kestoisena injektiona laskimoon. 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). Antoa lihakseen pitää harkita, jos anto laskimoon ei ole mahdollista tai jos se soveltuu potilaalle huonommin. Yli 2 g:n annokseen on käytettävä laskimon sisäistä antoa. 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-injektiopullojen käyttökuntoon saattamiseen eikä käyttökuntoon saatetun injektiopullon 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, kefalosporiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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 valmisteyhteenvedo, etenkin vasta-aiheet.

Lidokaiinia sisältäviä keftriaksoniliuoksia ei saa koskaan antaa laskimoon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

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

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

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 infuusioletkujen kautta tai eri infuusiokohtaan. Yli 28 päivän ikäisille potilaille keftriaksonia ja kalsiumia sisältäviä liuoksia voidaan kuitenkin antaa peräkkäin, jos käytetään letkuja eri infuusiokohdissa, jos infuusioletku 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 vaihtoehtoisista bakteerilääkitystä, johon ei liity vastaavaa saostumariskiä. Jos keftriaksonin käyttöä jatkuvaa ravitsemushoitoa tarvitsevalle potilaalle pidetään välttämättömänä, TPN-liuos ja keftriaksoni voidaan antaa samanaikaisesti, mutta eri infuusioletkujen kautta ja eri antokohtiin. Vaihtoehtoisesti TPN-infuusio voidaan keskeyttää keftriaksoni-infuusion ajaksi, ja infuusioletkut huuhdellaan liuosten annon välillä (ks. kohdat 4.3, 4.8, 5.2 ja 6.2)

Pediatriset potilaat

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

Immuunivälitteinen hemolyyttinen anemia

Kefalosporiinien luokkaan kuuluvia bakteerilääkkeitä, kuten Ceftriaxon Stragen -valmistetta, 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 Stragen -hoidon aikana.

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

Pitkäaikaishoito

Täydellinen verenkuva 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).

Vaikutukset serologisiin testeihin

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

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

Natrium

Tämä valmiste sisältää 82,8 mg natriumia grammaan kohde, mikä vastaa 4,14 % WHO:n aikuisille suosittelemasta päivittäisestä natriumin maksimimäärästä 2 g.

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 Stragen -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 ravitsemus. Ceftriaxon Stragen -hoitoon liittyvien sappisaostumien mahdollista osuutta haimatulehduksen laukaisijana tai sen kehittymistä edistävänä tekijänä ei voida sulkea pois.

Munuaiskivitauti

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

Jarisch-Herxheimerin reaktio (JHR)

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

Enkefalopatia

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ceftriaxon Stragen -injektiopullojen käyttökuntoon saattamisessa tai käyttökuntoon saatetun valmisteiden jatkolaimentamiseen ei saa käyttää kalsiumia sisältäviä liuottimia, kuten Ringerin liuosta tai Hartmannin liosta, koska liuos voi tällöin saostua. Keftriaksonin ja kalsiumin saostuminen voi tapahtua myös, jos keftriaksoni sekoitetaan kalsiumia sisältäviin liuoksiin samassa antolaitteessa. Keftriaksonia ei saa antaa samanaikaisesti kalsiumia sisältävien laskimoon annettavien liuosten kanssa, mukaan lukien jatkuva kalsiumia sisältävä infuusio, kuten Y-hanan kautta annettava parenteraalinen ravitsemus. Potilaille voidaan kuitenkin vastasyntyneitä lukuun ottamatta antaa keftriaksonia ja kalsiumia sisältävät liuokset peräkkäin, jos infuusioletku huuhdellaan huolellisesti 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-entsyymaattisten glukoosimääritysten tulokset saattavat samoin olla virheellisesti positiivisia. Virtsasta keftriaksonihoidon aikana tehtävät glukoosipitoisuuden määritykset on siksi tehtävä entsyymaattisia menetelmiä käyttäen.

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

Probenesidin samanaikainen antaminen ei vähennä keftriaksonin eliminaatiota.

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 sieni-infektion 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, trombosytopeania, ripuli, ihottuma ja suurentunut maksaentsyymipitoisuus.

Keftriaksonihoitoon liittyneiden haittavaikutusten yleisyys todettiin kliinisissä tutkimuksissa.

Haittavaikutusten yleisyys luokitellaan seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tunte maton^a
Infektiot		Sukupuolielinten sieni-infektio	Pseudo-membraanoottinen	Superinfektio ^b
Veri ja imukudos	Eosinofilia Leukopenia Trombosytopeania	Granulosytopenia Anemia Koagulopatia		Hemolyyttinen anemia ^b Agranulosytoosi

Immuuni-järjestelmä				Anafylaktinen sokki Anafylaktinen reaktio Anafylaktoidinenreaktio Yliherkkyys ^b Jarisch-Herxheimerin reaktio (esiintymistiheys tuntematon) (ks. kohta 4.4)
Hermosto		Päänsärky Huimaus	Enkefalopatia	Kouristukset
Kuulo ja tasapainoelin				Kiertohuimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Bronkospasmi	
Ruoansulatus-elimistö	Ripuli ^b Löysät ulosteet	Pahoinvointi Oksentelu		Haimatulehdus ^b Stomatiitti Kielitulehdus
Maksa ja sappi	Suurentunut maksaentsyymipitoisuus			Saostuma sappirakossa ^b Kernikerus Hepatiitti ^c Kolestaattinen hepatiitti ^{b, c}
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Kutina	Nokkosihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ^b Toksinen epidermaalinen nekrolyysi ^b Erythema multiforme Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi. Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4).
Munuaiset ja virtsatiet			Verivirtsaisuus Glykosuria	Oliguria Saostuma munuaisissa (korjautuva)

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit		Flebiitti Injektiokohdan kipu Kuume	Turvotus Vilunväreet	
Tutkimukset		Suurentunut veren kreatiniini- pitoisuus		Virheellinen positiivinen tulos Coombsin kokeessa ^b Virheellinen positiivinen tulos galaktosemia- kokeessa ^b Virheellinen positiivinen tulos ei-entsyymaattisessa glukoosimäärityksessä ^b

- ^a Perustuu markkinoille tulon jälkeiseen raportointiin. Koska nämä perustuvat spontaaniraportointiin potilasjoukossa, jonka kokoa ei tiedetä, niiden esiintyvyyttä ei voida arvioida luotettavasti, jolloin niiden esiintyvyyden luokka on tuntematon.
- ^b Ks. kohta 4.4
- ^c paranee yleensä keftriaksonin lopettamisen jälkeen

Eräiden haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

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

Keftriaksonin kalsiumsuolan saostuminen

Keskosina ja täysiaikaisina syntyneillä vastasyntyneillä (< 28 päivän ikäisillä), jotka ovat saaneet hoitona keftriaksonia ja kalsiumia laskimoon, on raportoitu harvinaisina tapauksina vaikea-asteisia ja toisinaan kuolemaan johtaneita 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 kliinisiä 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannoksen yhteydessä oireina voi esiintyä pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Hemodialyysi tai peritoneaalidialyysi ei pienennä keftriaksonin pitoisuuksia. Spesifistä antidoottia 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 indusoida tai derepressoitua pysyvästi tietyissä aerobisissa gramnegatiivisissa bakteerilajeissa
- penisilliiniä sitovien proteiinien heikentynyt affiniteetti keftriaksoniin
- gramnegatiivisten bakteerien soluseinämän läpäisemättömyys
- bakteerien ulospumppausmekanismit (effluksimekanismit).

Herkkyystestauksen raja-arvot

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

Patogeeni	Diluutiotesti (MIC, mg/l)	
	Herkkä	Resistentti
<i>Enterobacteriaceae</i>	< 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	a.	a.
<i>Streptococcus</i> spp. (ryhmät A, B, C ja G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 ^c	> 2
Viridans-ryhmän streptokokokit	≤ 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

- Herkkyys päätelty herkkyudesta kefoksitiinille.
- Herkkyys päätelty herkkyudesta penisilliinille.
- 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.
- Raja-arvot koskevat laskimoon annettavaa vuorokausiannosta 1 g x 1 ja suurempaa annosta, joka on vähintään 2 g x 1.

Klininen 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.

<p><u>Yleisesti herkät lajit</u></p> <p><u>Grampositiiviset aerobit</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkkä)[‡] Koagulaasinegatiiviset stafylokokit (metisilliinille herkkä)[‡] <i>Streptococcus pyogenes</i> (ryhmä A) <i>Streptococcus agalactiae</i> (ryhmä B) <i>Streptococcus pneumoniae</i> Viridans-ryhmän streptokokit</p> <p><u>Gramnegatiiviset aerobit</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></p>
<p><u>Lajit, joiden hankittu resistenssi voi aiheuttaa ongelmia</u></p> <p><u>Grampositiiviset aerobit</u> <i>Staphylococcus epidermidis</i>⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i>⁺ <i>Staphylococcus hominis</i>⁺</p> <p><u>Gramnegatiiviset aerobit</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>[%] <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i></p> <p><u>Anaerobit</u> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp.</p>

<i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Clostridium perfringens</i>
Luontaisesti resistentit mikrobit
<u>Grampositiiviset aerobit</u> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i>
Gramnegatiiviset aerobit <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobiset bakteerit <i>Clostridium difficile</i>
<u>Muut:</u> <i>Chlamydia</i> -lajit <i>Chlamydophila</i> -lajit <i>Mycoplasma</i> -lajit <i>Legionella</i> -lajit <i>Ureaplasma urealyticum</i>

£ 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

Antaminen lihakseen

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.

Antaminen laskimoon

Laskimonsisäisen boluksen antamisen jälkeen

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.

Jakautuminen

Keftriaksonin jakautumistilavuus on 7–12 l. Useimpien infektoita aiheuttavien patogeenien MIC-arvoja suurempia pitoisuuksia on havaittavissa kudoksissa, kuten keuhkoissa, sydämessä, sappitehjeissä/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 bakteerimeningiittia sairastavan

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

Sitoutuminen proteiineihin

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on munuaisten tai maksan toimintahäiriö, keftriaksonin farmakokineetiikka muuttuu vain vähän, kun puoliintumisaika pitenee hieman (alle kaksinkertaiseksi), vaikka potilaalla olisi vaikeasteisestikin 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.

Ikäkkäät potilaat

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

Pediatriiset 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 farmakokineetiikka 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 proteiiniin 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

Tämä lääkevalmiste ei sisällä apuaineita.

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).

6.3 Kesto aika

30 kuukautta

Lääkevalmiste tulee käyttää välittömästi liuottamisen ja laimentamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

10 x 500 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

10 x 1 g injektiokuiva-aine, liuosta varten

Väritön, (tyypin III (15 ml)) lasista valmistettu injektiopullo, jossa butyylikumitulppa ja alumiinikorkki, jossa muovinen (PP) repäisyosa.

10 x 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

Väritön, (tyypin II (50 ml)) lasista valmistettu injektiopullo, jossa butyylikumitulppa ja alumiinikorkki, jossa muovinen (PP) repäisyosa.

10 x 2 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Väritön, (tyypin II (20 ml)) lasista valmistettu injektiopullo, jossa butyylikumitulppa ja alumiinikorkki, jossa muovinen (PP) repäisyosa tai

Väritön, (tyypin II (50 ml)) lasista valmistettu injektiopullo, jossa butyylikumitulppa ja alumiinikorkki, jossa muovinen (PP) repäisyosa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektio- ja infuusioliuosten valmistaminen.

Ceftriaxon Stragen on liuotettava juuri ennen lääkkeen antoa.

Käyttövalmis liuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa.

Käyttövalmis liuos on kirkas ja väritön.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttökuntoon saatetun valmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Laskimoon annettava infuusio:

IV-infuusiota varten 1–2 grammaa keftriaksonia liuotetaan 20 millilitraan (20 millilitran injektiopullo) tai 20–40 millilitraan (50 millilitran injektiopullo) jotakin seuraavista infuusionesteistä, jotka eivät sisällä kalsiumia:

- natriumkloridi 9 mg/ml
- natriumkloridi 4,5 mg/ml + glukoosi 2,5 %
- glukoosi 5 %
- glukoosi 10 %
- injektionesteisiin käytettävä vesi.

Laskimoon annettavan infuusion pitoisuus: 50 mg/ml

Infuusio tulee antaa vähintään 30 minuutin aikana. Katso tiedot myös kohdasta 6.2.

Laskimonsisäiset annokset vastasyntyneille on annettava 60 minuutin kestoisena mahdollisen bilirubiinienkefalopatian riskin pienentämiseksi.

Laskimoon annettava injektio:

IV-injektiota varten 500 mg Ceftriaxon Stragenia liuotetaan 5 millilitraan injektionesteisiin käytettävää vettä tai 1 gramma Ceftriaxon Stragenia liuotetaan 10 millilitraan injektionesteisiin käytettävää vettä. Injektio tulee antaa viiden minuutin aikana suoraan laskimoon tai laskimonsisäiseen infuusioon käytettävän letkuston kautta. Katso tiedot myös kohdasta 6.2.

Laskimoon annettavan injektion pitoisuus: 100 mg/ml

Lihakseen annettava injektio:

Lihakseen annettavaa injektiota varten 500 mg Ceftriaxon Stragenia liuotetaan 2 millilitraan 1-prosenttista lidokaiinihydrokloridiliuosta tai 1 gramma Ceftriaxon Stragenia liuotetaan 3,5 millilitraan 1-prosenttista lidokaiinihydrokloridiliuosta.

Liuos tulee antaa injektiona syväälle lihakseen.

Yli yhden gramman annokset tulee jakaa ja injektoida useampaan kuin yhteen kohtaan.

Kun Ceftriaxon Stragenia annetaan injektiona lihakseen sitä ei saa sekoittaa samaan ruiskuun minkään muun kuin 1-prosenttisen lidokaiinihydrokloridiliuoksen kanssa.

Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

(Lisätietoja kohdassa 4.2)

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stragen Nordic A/S

Helsingørsgade 8C
3400 Hillerød
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

500mg	19656
1g	19657
1 g:	19658
2 g:	19659

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.06.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.06.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.10.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ceftriaxon Stragen 500 mg pulver till injektionsvätska, lösning
Ceftriaxon Stragen 1 g pulver till injektionsvätska, lösning
Ceftriaxon Stragen 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Ceftriaxon Stragen 2 g pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ceftriaxonatrium motsvarande 500 mg ceftriaxon.
Ceftriaxonatrium motsvarande 1 g ceftriaxon.
Ceftriaxonatrium motsvarande 1 g ceftriaxon.
Ceftriaxonatrium motsvarande 2 g ceftriaxon.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning
Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Pulver till infusionsvätska, lösning

Vitt till gulaktigt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ceftriaxon Stragen 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
- Komlicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
- Infektioner i ben och leder
- Komlicerade hud- och mjukdelsinfektioner
- Gonorré
- Syfilis
- Bakteriell endokardit

Ceftriaxon Stragen kan användas:

- För behandling av akuta exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom hos vuxna
- För behandling av disseminerad Lyme-borrelios (tidig (stadium II) och sen (stadium III)) hos vuxna och barn inklusive nyfödda från 15 dagars ålder.
- För preoperativ profylax 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 misstänks vara associerad med, någon av de infektioner som anges ovan.

Ceftriaxon Stragen 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 lokala 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 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 (≥ 50 kg)

Ceftriaxon-dos*	Behandlingsfrekvens**	Indikationer
1-2 g	1 gång dagligen	Samhällsförvärvad pneumoni
		Akuta exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom
		Intra-abdominala infektioner
		Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
2 g	1 gång dagligen	Sjukhusförvärvad 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 Stragen kan ges. Begränsade data tyder på att i de fall patienten är svårt sjuk eller då tidigare behandling har misslyckats, kan Ceftriaxon Stragen 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 utökat 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*	Behandlings-frekvens**	Indikationer
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 50 mg/kg Ceftriaxon Stragen ges. Begränsade data tyder på att i de fall barnet är svårt sjukt eller då initial behandling har misslyckats, kan Ceftriaxon Stragen 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 Stragen är kontraindicerat hos för tidigt födda upp till en postmenstrual ålder av 41 veckor (gestationsålder + kronologisk ålder).

Ceftriaxon-dos*	Behandlings-frekvens	Indikationer
20-50 mg/kg	1 gång dagligen	Intra-abdominala infektioner
		Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner

		Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
		Samhällsförvärd pneumoni
		Sjukhusförvärd pneumoni
		Infektioner i ben och leder
		Vid behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion
50 mg/kg	1 gång dagligen	Bakteriell meningit
		Bakteriell endokardit

* Vid fastställd bakteriemi bör doser i den övre delen av det rekommenderade intervallet övervägas. En maximal daglig dos av 50 mg/kg bör inte överskridas.

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

Akut otitis media

För initial behandling av akut otitis media kan en enstaka intramuskulär dos av 50 mg/kg Ceftriaxon Stragen 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 patienter

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

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).

Nedsatt njurfunktion

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

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

Svårt nedsatt lever- och njurfunktion

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

Administreringssätt

Intramuskulär administrering

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

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

Intravenös administrering

Ceftriaxon Stragen kan administreras som en intravenös infusion under minst 30 minuter (att föredra), som en långsam intravenös injektion under 5 minuter. Intravenös intermittent 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 bilirubincefalopati (se avsnitt 4.3 och 4.4). Intramuskulär administrering ska övervägas då intravenös administrering inte är möjlig eller mindre lämplig för patienten. Doser högre än 2 g ska ges intravenöst.

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 ceftriaxoninjektionsflaskor 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.

För instruktioner om spädnings av läkemedlet före administrering, se 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 eller 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 lösningsmedel (se avsnitt 4.4). Se produktresumén för lidokain, speciellt om 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). Vid fall av överkänslighetsreaktioner ska behandling med ceftriaxon

omedelbart sättas ut och lämpliga nödgärder måste initieras. Innan behandling inleds ska det fastställas huruvida patientens anamnes innefattar allvarliga överkänslighetsreaktioner mot ceftriaxon, mot andra cefalosporiner eller mot någon annan typ av betalaktamantibiotikum. Försiktighet ska iakttagas om ceftriaxon ges till patienter som tidigare haft icke-allvarliga överkänslighetsreaktioner mot andra betalaktamer.

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

Interaktioner med kalciuminnehållande produkter

Fall av dödliga reaktioner med utfällningar av kalciumceftriaxon i lungor och njurar hos prematurer och fullgångna nyfödda före en månads ålder har beskrivits. Åtminstone en av dem hade fått ceftriaxon och kalcium vid olika tidpunkter och via olika intravenösa infusionsinfarter. I tillgängliga vetenskapliga 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).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Ceftriaxon Stragen 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 Stragen 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 Stragen (se avsnitt 4.8). Allvarliga fall av hemolytisk anemi, inklusive dödsfall, har rapporterats under Ceftriaxon Stragen-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).

Påverkan på serologiska test

Påverkan på Coombs-test kan förekomma, då Ceftriaxon Stragen kan ge falskt positiva testresultat. Ceftriaxon Stragen kan även resultera i falskt positiva testresultat för galaktosemi (se avsnitt 4.8).

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

Natrium

Detta läkemedel innehåller 82,8 mg natrium per gram, motsvarande 4,14 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

Antibakteriellt spektrum

Ceftriaxon har ett begränsat spektrum av antibakteriell aktivitet och är eventuellt inte lämplig som monoterapi för behandling av vissa typer av infektioner om inte patogenen redan har bekräftats (se avsnitt 4.2). Vid polymikrobiella infektioner, där misstänkta patogener inkluderar organismer som är 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 avsnitt 4.3). Lidokainlösningen ska aldrig administreras intravenöst.

Gallväglithiasis

Då skuggor observeras på sonogram, ska möjligheten för utfällningar av kalciumceftriaxon tas i beaktande. Skuggor som har förväxlats med gallsten har upptäckts på sonogram av gallblåsan, vanligtvis efter ceftriaxondoser på 1 g per dag eller mer. Försiktighet ska framförallt iakttagas i den pediatrika populationen. Dessa utfällningar försvinner efter 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-etiologi, har rapporterats hos patienter som behandlats med Ceftriaxon Stragen (se avsnitt 4.8). De flesta patienter hade riskfaktorer för gallstas och inslamning, t.ex. föregående större behandling, svår sjukdom och total parenteral nutrition. En utlösande eller bidragande roll för Ceftriaxon Stragen-relaterade gallutfällningar kan inte uteslutas.

Renal litiasis

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

Jarisch-Herxheimer-reaktion (JHR)

Vissa patienter med spiroket-infektioner kan uppleva en Jarisch-Herxheimer-reaktion (JHR) kort efter att behandlingen med ceftriaxon har påbörjats. JHR är vanligtvis ett övergående tillstånd eller kan hanteras med symtomatisk behandling. Den antibiotiska behandlingen ska inte avslutas om en sådan reaktion uppstår.

Encefalopati

Encefalopati har rapporterats vid användning av ceftriaxon (se avsnitt 4.8), särskilt hos äldre patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2) eller sjukdomar i centrala nervsystemet. Vid misstanke om ceftriaxonassocierad encefalopati (t.ex. sänkt medvetandegrad, förändrad mental status, myoklonus, kramper) ska utsättning av ceftriaxon övervägas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Använd inte kalciuminnehållande lösningar, såsom Ringers lösning eller Hartmanns lösning, för att lösa upp Ceftriaxon Stragen-injektionsflaskor eller för att ytterligare späda en upplöst injektionsflaska för intravenös administrering, eftersom utfällning kan bildas. Utfällning av ceftriaxonkalcium 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 nyfödda (från navelsträngsblod) har visat att nyfödda barn har en ökad risk för utfällning av ceftriaxonkalcium (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-läkemedlet 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 antibiotika, 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 utveckling, fosterutveckling, perinatal eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Ceftriaxon ska enbart användas under graviditet om nyttan överväger risken (detta gäller särskilt under den första trimestern).

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 Stragen 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

Reproduktionstoxikologiskastudier 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 leverenzymmer.

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

Följande konvention har använts för klassificering av frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)

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

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ^a
Infektioner och infestationer		Genital svampinfektion	Pseudo-membranös kolit ^b	Superinfektion ^b
Blodet och lymfsystemet	Eosinofili Leukopeni Trombocytopeni	Granulocytopeni Anemi Koagulopati		Hemolytisk anemi ^b Agranulocytos
Immunsystemet				Anafylaktisk chock Anafylaktisk reaktion Anafylaktoid reaktion Överkänslighet ^b Jarisch-Herxheimer-reaktion (ingen känd frekvens) (se avsnitt 4.4).
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Yrsel	Encefalopati	Kramper
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}
Hud och subkutan vävnad	Utslag	Pruritus	Urtikaria	Stevens-Johnsonsyndrom ^b Toxisk epidermal nekrolys ^b Erytema multiforme Akut generaliserad exantematös pustulos Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS) (se avsnitt 4.4)
Njurar och urinvägar			Hematuri Glykosuri	Oliguri Utfällning i njurarna (reversibel)
Allmänna symptom och/eller symptom 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 under "Ingen känd frekvens".

^b Se avsnitt 4.4

^c Vanligtvis reversibel vid utsättning av ceftriaxon

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner och infestationer

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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 celllys och celledöd.

Resistens

- Bakteriell resistens mot ceftriaxon kan bero på en eller flera av följande mekanismer:
- hydrolys av betalaktamaser, inklusive bredspektrumbetalaktamaser, karbapenamaser och Amp C-enzymen som kan vara inducerade eller stabilt hämmade hos vissa gramnegativa bakteriearter.
- minskad affinitet hos penicillinbindande proteiner för ceftriaxon.

- impermeabilitet i yttermembranet hos gramnegativa organismer.
- bakteriella effluxpumpar.

Brytpunkter för känslighetstestning

Följande brytpunkter för minsta inhibitoriska koncentrationen (MIC) har etablerats av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST):

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

- Känslighet härrörd från cefoxitinkänslighet.
- Känslighet härrörd från penicillinkänslighet.
- Isolat med en MIC för ceftriaxon över brytpunkten för känslighet är sällsynta. Om de påträffas ska de omtestas och (om bekräftade) 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
Grampositiva aerobes
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänsliga) ^f
Staphylococci koagulasnegativa (meticillinkänsliga) ^f
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupp A)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (grupp B)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Viridansgruppen Streptococci
Gramnegativa aerobes
<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
Grampositiva aerobes

Staphylococcus epidermidis⁺
Staphylococcus haemolyticus⁺
Staphylococcus hominis⁺

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

Anaerober
Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Clostridium perfringens

Naturligt resistentia 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 meticillinresistentia stafylokocker är resistentia mot ceftriaxon.

+ Resistens >50 % i åtminstone en region

% Stamar som producerar betalaktamaser med utvidgat spektrum (ESBL) är alltid resistentia

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Intramuskulär administrering

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 ungefär 81 mg/l och uppnås 2-3 timmar efter administrering. Areal under plasmakoncentration-tid-kurvan efter intramuskulär administrering är likvärdig med den efter intravenös administrering av en ekvivalent dos.

Intravenös administrering

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 plasmakoncentrationen av ceftriaxon ungefär 80 mg/l, för ceftriaxon 1 g ungefär 150 mg/l och för 2 g ungefär 250 mg/l.

Distribution

Distributionsvolymen för ceftriaxon är 7–12 l. Koncentrationer väl över minimala inhibitoriska koncentrationer för de mest relevanta patogenerna är detekterbara i vävnader inklusive lunga, hjärta, gallvägar/lever, tonsiller, mellanörat, den nasala mukosan, ben och i cerebrospinal-, prostata- och synovialvätska. En 8–15 % ökning av de maximala plasmakoncentrationerna (C_{max}) ses vid upprepad administrering; steady state nås i de flesta fall inom 48–72 timmar beroende på administreringsväg.

Penetration av särskilda vävnader

Ceftriaxon penetrerar meningerna. Penetrationen är som störst då meningerna är inflammerade. 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

Plasmaclearance för totalt ceftriaxon (bundet och obundet) 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

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 något förlängd halveringstid (mindre än tvåfaldigt).

Den relativt måttliga ökningen av halveringstiden vid nedsatt njurfunktion förklaras av en kompensatorisk ökning av icke-renal 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 renal clearance. Det beror även på en ökning av den obundna delen ceftriaxon i plasma, vilket bidrar till den observerade paradoxala ökningen av total läkemedelsclearance, med en ökning av distributionsvolym parallellt med ökningen av total clearance .

Äldre patienter

Hos äldre patienter (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 obundet 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 de baseras på totala läkemedelskoncentrationer, och ökar mindre än proportionerligt med dos. Icke-linjäriteten beror på att proteinbindningen är mättnadsbar och observeras därför enbart för total plasmaceftriaxon men inte för obundet ceftriaxon.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

I likhet med andra betalaktamer är det farmakokinetiska-farmakodynamiska index som uppvisar störst korrelation med *in vivo*-effekten den andel av doseringsintervallet där den obundna koncentrationen förblir över minsta inhibitoriska koncentration (MIC) för ceftriaxon 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

Detta läkemedel innehåller inga hjälpämnen

6.2 Inkompatibiliteter

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

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

6.3 Hållbarhet

30 månader

Efter upplösning och spädning skall läkemedlet användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar efter beredning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 x 500 mg pulver till injektionsvätska, lösning

10 x 1 g pulver till injektionsvätska, lösning

En färglös (typ III (15 ml) Ph.Eur.) injektionsflaska av glas med en butylgummipropp, aluminiumlock med ett plastskydd (PP) av flip-off-typ.

10 x 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

En färglös (typ II (50ml) Ph.Eur.) injektionsflaska av glas med en butylgummipropp, aluminiumlock med ett plastskydd (PP) av flip off-typ.

10 x 2 g pulver till infusionsvätska, lösning

En färglös (typ II (20ml) Ph.Eur.) injektionsflaska av glas med en butylgummipropp, aluminiumlock med ett plastskydd (PP) av flip off-typ

eller

En färglös (typ II (50ml) Ph.Eur.) injektionsflaska av glas med en butylgummipropp, aluminiumlock med ett plastskydd (PP) av flip off-typ.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av lösningar för injektion och infusion.

Ceftriaxon måste lösas upp omedelbart innan injektion. Den beredda lösningen bör inspekteras visuellt för partiklar och missfärgning innan administrering.

Den beredda lösningen är klar och färglös.

Endast för engångsbruk.

Förvaringsanvisningar för den beredda läkemedelslösningen finns i avsnitt 6.3.

Intravenös infusion:

För intravenös infusion löses 1-2 g ceftriaxon i 20 ml (20 ml injektionsflaska) eller 20-40 ml (50 ml injektionsflaska) av någon av de följande kalciumfria lösningarna för infusion:

- 9 mg/ml natriumklorid,
- 4,5 mg/ml natriumklorid + 2,5 % glukos,
- 5 % glukos
- 10 % glukos
- vatten för injektionsvätskor.

Koncentration för intravenös infusion: 50 mg/ml

Infusionen bör administreras över minst 30 minuter. Se även informationen i avsnitt 6.2.

Hos nyfödda patienter ska intravenösa doser ges under 60 minuter för att minska risken för bilirubinencefalopati.

Intravenös injektion:

För intravenös injektion löses 500 mg Ceftriaxon Stragen upp i 5 ml vatten för injektionsvätskor, eller så löses 1 g Ceftriaxon Stragen upp i 10 ml vatten för injektionsvätskor. Injektionen ska ges under 5 minuter, antingen direkt i en ven eller i en intravenös infusions slang. Se även informationen i avsnitt 6.2.

Koncentration för intravenös injektion: 100 mg/ml

Intramuskulär injektion:

För intramuskulär injektion löses 500 mg Ceftriaxon Stragen upp i 2 ml 1 % lidokain-hydrokloridlösning, eller så löses 1 g Ceftriaxon Stragen upp i 3,5 ml 1 % lidokain-hydrokloridlösning.

Lösningen ska administreras som djup intramuskulär injektion.

Högre doser än 1 g ska delas upp och injiceras på olika platser.

När Ceftriaxon Stragen administreras via intramuskulär injektion får den inte blandas i samma spruta med något annat läkemedel än 1 % lidokainhydrokloridlösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

(Mer information finns i avsnitt 4.2.)

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C
3400 Hillerød
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500mg	19656
1g	19657
1 g:	19658
2 g:	19659

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.06.2005

Datum för den senaste förnyelsen: 14.06.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-10-25