

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, katso 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 tyyppistä sekä potilaan iästä ja maksan ja munuaisten toiminnasta.

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

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat (≥ 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.

Erytyistä 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 vaikeasteisesti 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. Annossuositukset syfiliksen, hermoston syfilis mukaan lukien, hoitoon perustuvat hyvin rajalliseen tietoon. Kansalliset tai paikalliset ohjeet on otettava huomioon.

Disseminoitunut Lymen borrelioosi (varhaisvaihe [aste II] ja 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.

Keftriaksoniannos*	Annostiheys**	Käyttöaiheet
50-80 mg/kg	Kerran vuorokaudessa	Vatsansisäiset infektiot
		Komplisoituneet virtsatieinfektiot (pyelonefriitti mukaan lukien)
		Avohoitopneumonia
		Sairaalanpneumonia
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. Annossuositukset syfiliksen, hermoston syfilis mukaan lukien, hoitoon perustuvat hyvin rajalliseen tietoon. Kansalliset tai paikalliset ohjeet on otettava huomioon.

Disseminoitunut Lymen borrelioosi (varhaisvaihe [aste II] ja 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 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
		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 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. 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.

Iäkkäät

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

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 lisäannosta. Keftriaksoni ei poistu elimistöstä peritoneaali- eikä hemodialyysillä. Turvallisuuden ja tehon tarkkaa kliinistä seuranta suositellaan.

Vaikeaa maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Jos potilaalla on vaikea maksan ja munuaisten vajaatoiminta, turvallisuuden ja tehon tarkkaa kliinistä seuranta 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-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 liuokseen 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 + elinvuorot)*

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

Yliherkkyysoireet

Kuten kaikkien beetalaktaamiantibioottien 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 beetalaktaamiantibiooteille. Varovaisuutta on noudatettava, jos keftriaksonia annetaan potilaille, joilla on aikaisemmin ollut ei-vaikeaksi katsottu yliherkkyysoire muille beetalaktaamiantibiooteille.

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

Jarisch-Herxheimerin reaktio (JHR)

Joillekin potilaille, joilla on spirokeetta-infektio, 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.

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 infuusioputkien kautta tai eri infuusiokohtaan. Yli 28 päivän ikäisille potilaille keftriaksonia ja kalsiumia sisältäviä liuoksia voidaan kuitenkin antaa peräkkäin, jos käytetään letkuja eri infuusiokohdissa, jos infuusioputki 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 infuusioputkien kautta ja eri antokohtiin. Vaihtoehtoisesti TPN-infuusio voidaan keskeyttää keftriaksoni-infuusion ajaksi, ja infuusioputket 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 Pharmia, 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 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 MIP Pharma voi aiheuttaa virheellisiä positiivisia testituloksia. Ceftriaxon MIP Pharma voi aiheuttaa myös virheellisesti positiivisia galaktosemian testituloksia (ks. kohta 4.8).

Ei-entsyymaattinen glukoosimääritys virtsasta saattaa olla virheellisesti positiivinen. Virtsasta tehtäviin glukoosimäärityksiin on Ceftriaxon MIP Pharma-hoidon aikana käytettävä entsyymaattista menetelmää (ks. kohta 4.8).

Natrium

Yksi gramma Ceftriaxon MIP Pharma-valmistetta sisältää 3,6 mmol natriumia. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Antibakteerikirjo

Keftriaksonin antibakteerikirjo on suppea, joten se ei välttämättä sovellu ainoaksi lääkkeeksi joidenkin infektiotyypin hoitoon, ellei taudinaiheuttajaa ole varmistettu (ks. kohta 4.2). Sekainfektioissa on harkittava lisäantibiootin antamista, jos epäiltyjen patogeeneiden 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 mikrokooppisiin 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 hyperkalsuria.

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 soveltuvalle nesteelle. Aikuisilla ja vastasyntyneiden napanuoraveren plasmasta tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että vastasyntyneillä on suurempi keftriaksonin kalsiumsuolujen 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 testitulokset voi olla virheellisesti positiivinen.

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

Ei-entsymaattisten glukoosimääritysten tulokset saattavat samoin olla virheellisesti positiivisia. Virtsaista keftriaksonihoidon aikana tehtävät glukoosipitoisuuden määritykset 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 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, 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 ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)

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		Kouristukset
Kuulo ja tasapainoelin				Kiertohuimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Bronkospasmi	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli ^b Löysät ulosteet	Pahoinvointi Oksentelu		Haimatulehdus ^b Stomatiitti Kielitulehdus
Maksa ja sappi	Suurentunut maksaentsyymipitoisuus			Saostuma sappirakossa ^b Kernikterus
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) ^b
Munuaiset ja virtsatiet			Verivirtsaisuus Glykosuria	Oliguria Saostuma munuaisissa (korjautuva)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Flebiitti Injektiokohdan kipu Kuume	Turvotus Vilunväreet	

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon ^a
Tutkimukset		Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus		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

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. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. 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 antidoottia ei ole. Hoidon tulee olla oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset 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 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 infektiotyyppien hoidossa.

Yleisesti herkät 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

<i>Clostridium perfringens</i>
Luontaisesti resistentit mikrobit
<u>Grampositiiviset aerobit</u> <i>Enterococcus</i> spp <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Gramnegatiiviset aerobit</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobiset bakteerit</u> <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 Farmakokinetiikka

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 % lääkaineesta. 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 inaktiivisiksi 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 puoliintumisajan 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 kokonaislääkaineen 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 farmakokineetiikka on ei-lineaarinen ja kaikki farmakokineettiset perusparametrit eliminaation puoliintumisaikaa lukuun ottamatta ovat annosriippuvia, 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 Erityiset säilytysolosuhteet

Säilytä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytys, katso 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.

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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 luottaa 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 natriumkloridiliuksella (9 mg/ml).

Yhteensopivuus laskimoon annettavien nesteiden kanssa

Seuraavat luottimet 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 luennut 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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.05.2019