

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ceftriaxon Fresenius Kabi 2 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi infuusiokuiva-ainepullo sisältää keftriaksoninatriumia vastaten 2 g keftriaksonia. Sisältää natriumia 166 mg (vastaten 7,2 mmol)/pullo.

Valmiste ei sisällä apuaineita eikä säilöntäaineita.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Injektiopullo sisältää valkoista tai kellertävää jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ceftriaxon Fresenius Kabi on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon aikuisille ja lapsille, myös vastasyntyneille (syntymästä alkaen):

- Bakterimeningiitti
- Avohoitopneumonia
- Sairaalapneumonia
- Akuutti välikorvatulehdus
- Vatsansisäiset infektiot
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot (pyelonefriitti mukaan lukien)
- Luu- ja nivelinfektiot
- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
- Tippuri
- Kупpa
- Bakteriendokardiitti.

Ceftriaxon Fresenius Kabi -valmistetta voidaan käyttää

- keuhkohtaumataudin akuuttien pahenemisvaiheiden hoitoon aikuisille
- disseminoituneen Lymen borreliosisin (varhaisvaihe [aste II] ja myöhäisvaihe [aste III]) hoitoon aikuisille ja lapsille, myös vähintään 15 vuorokauden ikäisille vastasyntyneille
- ennen leikkausta leikkauksen infektioiden estohoitoon
- kuumeista neutropeniaa sairastavien potilaiden hoitoon, kun aiheuttajaksi epäillään bakteerinfektiota
- bakteremiaa sairastavien potilaiden hoitoon, kun bakteremia liittyy tai sen epäillään liittyvän johonkin edellä mainituista infektioista.

Ceftriaxon Fresenius Kabi -valmiste on annettava muiden bakteerilääkkeiden kanssa aina silloin, kun infektion mahdollisesti aiheuttanut bakteeri ei kuulu sen vaikutuskirjoon (ks. kohta 4.4).

Paikalliset viralliset ohjeistot antibioottien asianmukaisesta käytöstä tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos riippuu infektion vaikeusasteesta, herkkyudesta, 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 lapset (≥ 50 kg)

Keftriaksoniannostus*	Antotiheys**	Käyttöaiheet
1–2 g	Kerran vuorokaudessa	Avohoitopneumonia
		Keuhkohtaumataudin akuutit pahenemisvaiheet
		Vatsansisäiset infektiot
		Komplisoituneet virtsatieinfektiot (myös pyelonefriitti)
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 bakteerinfektiota
		Bakteerlendokardiitti
		Bakteerimeningiitti

*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 lapsilla (≥ 50 kg):

- Akuutti välikorvatulehdus:
Ceftriaxon Fresenius Kabi -valmistetta voidaan antaa 1–2 g:n kerta-annos lihakseen. Jos potilas on vaikeasti sairas tai aikaisemmin annettu hoito ei ole tehonnut, saatavilla olevat vähäiset tiedot viittaavat siihen, että Ceftriaxon Fresenius Kabi voi olla tehokas, kun sitä annetaan 1–2 g/vrk 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, myös hermoston syfiliksen, hoitoon perustuvat vähäiseen tietoon. Kansalliset tai paikalliset ohjeet on otettava huomioon.

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

Pediatriset potilaat

Vastasyntyneet, imeväisikäiset ja 15 vrk:n – 12 vuoden ikäiset lapset (< 50 kg)

Jos lapsen paino on vähintään 50 kg, annetaan tavanomainen aikuisten annostus.

Keftriaksoniannos*	Antotiheys**	Käyttöaiheet
50–80 mg/kg	Kerran vuorokaudessa	Vatsansisäiset infektiot
		Komplisoituneet virtsatieinfektiot (myös pyelonefriitti)
		Avohoitopneumonia
		Sairaalapneumonia
50–100 mg/kg (enintään 4 g)	Kerran vuorokaudessa	Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
		Luu- ja nivelinfektiot
		Kuumeista neutropeniaa sairastavien potilaiden hoito, kun aiheuttajaksi epäillään bakteeri-infektiota
80–100 mg/kg (enintään 4 g)	Kerran vuorokaudessa	Bakteerimeningiitti
100 mg/kg (enintään 4 g)	Kerran vuorokaudessa	Bakteerlendokardiitti

*Dokumentoidussa bakteremiassa on harkittava suurimpien suositusten käyttöä.

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

Erityistä annostusta edellyttävät käyttöaiheet vastasyntyneillä, imeväisikäisillä ja 15 vrk:n-12 vuoden ikäisillä lapsilla (< 50 kg):

- **Akuutti välikorvatulehdus**
Akuutin välikorvatulehduksen hoidon aloitukseen voidaan Ceftriaxon Fresenius Kabi -valmistetta antaa kerta-annos 50 mg/kg lihakseen. Jos lapsen sairaus on vaikea tai aluksi annettu hoito ei ole tehonnut, saatavilla olevat vähäiset tiedot viittaavat siihen, että Ceftriaxon Fresenius Kabi voi olla tehokas, kun sitä annetaan 50 mg/kg/vrk 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, myös hermoston syfiliksen, hoitoon perustuvat hyvin vähäiseen tietoon. Kansalliset tai paikalliset ohjeet on otettava huomioon.
- **Disseminoitunut Lymen borrelioosi (varhaisvaihe [aste II] ja myöhäisvaihe [aste III])**
50–80 mg/kg kerran vuorokaudessa 14–21 vuorokauden ajan. Hoidon suositeltu kesto vaihtelee, ja kansalliset tai paikalliset ohjeet on otettava huomioon.

0–14 päivän ikäiset vastasyntyneet

Ceftriaxon Fresenius Kabi -valmisteen käyttö on vasta-aiheista keskosille korjattuun viikon 41 ikään asti (raskausviikot + elinvuikot).

Keftriaksoniannostus*	Antotiheys	Käyttöaiheet
20–50 mg/kg	Kerran vuorokaudessa	Vatsansisäiset infektiot
		Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
		Komplisoituneet virtsatieinfektiot (myös pyelonefriitti)
		Avohoitopneumonia
		Sairaalapneumonia
		Luu- ja nivelinfektiot
		Kuumeista neutropeniaa sairastavien potilaiden hoito, kun aiheuttajaksi epäillään bakteeri-infektiota
50 mg/kg	Kerran vuorokaudessa	Bakteerimeningiitti
		Bakteeriendokardiitti

*Dokumentoidussa bakteremiassa on harkittava suurimpien suositusannosten käyttöä.

Enimmäisvuorokausiannosta 50 mg/kg ei saa ylittää.

Erytyistä annostusta edellyttävät käyttöaiheet vastasyntyneille (0–14 vrk):

- Akuutti välikorvatulehdus
Akuutin välikorvatulehduksen hoidon aloitukseen voidaan Ceftriaxon Fresenius Kabi -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, myös hermoston syfiliksen, hoitoon perustuvat hyvin vähäiseen tietoon. Kansalliset tai paikalliset ohjeet on otettava huomioon.

Hoidon kesto

Hoidon kesto määräytyy sairauden kulun perusteella. Kuten antibioottihoitoja yleensä, myös keftriaksonin antoa on jatkettava vielä 48–72 tunnin ajan sen jälkeen, kun potilas on kuumeeton tai kun bakteriologinen löydös on negatiivinen.

Äikkäät

Aikuisten suositusannostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäälle potilaalle edellyttäen, että munuaisten ja maksan toiminta on tyydyttävä.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, keftriaksoniannostusta ei tarvitse muuttaa edellyttäen, että maksan toiminta ei ole heikentynyt. Vain silloin, jos potilas sairastaa preterminaalista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min), keftriaksoniannostus ei saa ylittää 2 grammaa 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.

Vaikeaa maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Jos potilaalla on sekä vaikea munuaisten että maksan toimintahäiriö, turvallisuuden ja tehon tarkkaa kliinistä seurantaa suositellaan.

Antotapa

Ceftriaxon Fresenius Kabi voidaan antaa vähintään 30 minuutin infuusiona laskimoon (suositeltu antoreitti) tai hitaana 5 minuutin injektiona laskimoon tai injektiona syväälle lihakseen. Jaksoittaiset injektiot laskimoon on annettava 5 minuutin kestoisina mieluiten suurehkoon laskimoon. Jos imeväisikäiselle ja enintään 12-vuotiaalle lapselle annettava annos laskimoon on 50 mg/kg tai enemmän, annos on annettava infuusiona. Laskimonsisäiset annokset vastasyntyneelle on annettava 60 minuutin infuusiona mahdollisen bilirubiinienkefalopatian riskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Injektiot lihakseen annetaan syväälle johonkin suurehkoon lihakseen. Samaan kohtaan ei saa injisoida yli 1 grammaa. Antoa lihakseen on harkittava, jos anto laskimoon ei ole mahdollinen tai soveltuu potilaalle huonommin. Yli 2 g:n annos on annettava laskimoon.

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

Keftriaksonin käyttö on vasta-aiheista vastasyntyneelle (≤ 28 vuorokauden ikäiselle), joka tarvitsee (tai oletettavasti tarvitsee) laskimonsisäistä hoitoa, mukaan lukien jatkuvaa infuusiota, kalsiumia sisältävillä liuoksilla, esimerkiksi parenteraalista ravitsemusta. Tällainen hoito on vasta-aiheista, koska keftriaksonin ja kalsiumin yhdistelmään liittyy saostumisriski (ks. kohta 4.3).

Keftriaksonia sisältävien injektioipullojen käyttövalmiiksi saattamiseen tai käyttövalmiiksi saatetun laskimoon annettavan valmisteen jatkolaimentamiseen ei saa käyttää kalsiumia sisältäviä liuottimia (esim. Ringerin liuosta tai Hartmannin liuosta), koska tällöin voi muodostua saostumia. Keftriaksoni ja kalsium voivat saostua myös, jos keftriaksoni sekoitetaan kalsiumia sisältäviin liuoksiin samassa valmisteen laskimoon antamiseen käytettävässä infuusioletkussa. 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, muille kefalosporiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisempi vaikea yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio) muuntyyppisille beetalaktaamiantibioteille (penisilliinit, monobaktaamit ja karbapeneemit).

Keftriaksonihoito on vasta-aiheista:

- keskosille 41 viikon korjattuun ikään asti (raskausviikot + elinvuodet)*
- täysiaikaisille vastasyntyneille (28 päivän ikään asti)
 - joilla on hyperbilirubinemia, ikterusta tai hypoalbuminemia tai asidoosi, koska bilirubiinin sitoutuminen on näissä tiloissa todennäköisesti heikentynyt
 - jos he tarvitsevat (tai heidän odotetaan tarvitsevan) laskimoon annettavaa kalsiumhoitoa tai kalsiumia sisältäviä infuusioita, sillä keftriaksonin kalsiumsuola saattaa saostua (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 6.2).

**In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että keftriaksoni voi syrjäyttää seerumin albumiiniin sitoutunutta bilirubiinia ja siten aiheuttaa bilirubiinienkefalopatian riskin näille potilaille.

Kun liuottimena käytetään lidokaiiniliuosta, lidokaiinin vasta-aiheet on poissuljettava ennen keftriaksoni-injektiota lihakseen (ks. kohta 4.4). Katso lidokaiinin valmisteyhteenveto, 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 toisinaan kuolemaan johtaneita yliherkkyysoireita on raportoitu (ks. kohta 4.8). Vaikeiden yliherkkyysoireiden ilmetessä keftriaksonihoito on lopetettava heti ja aloitettava riittävät hätätilanteen hoitotoimet. Ennen hoidon aloittamista on selvittävä, onko potilaalla aikaisemmin ollut vaikeita yliherkkyysoireita keftriaksonille, muille kefalosporiineille tai muuntotyypiselle beetalaktaamiantibiootille. Varovaisuutta on noudatettava keftriaksonin annossa potilaalle, jolle jokin muu beetalaktaamiantibiootti on aikaisemmin aiheuttanut lievää tai keskivaikeaa yliherkkyyttä.

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 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, antibioottiloitoa ei saa lopettaa.

Yhteisvaikutukset kalsiumia sisältävien valmisteiden kanssa

Alle 1 kuukauden ikäisillä keskosilla ja täysiaikaisilla vastasyntyneillä on kuvattu keuhkoissa ja munuaisissa kalsiumin ja keftriaksonin saostumiseen liittyneitä kuolemaan johtaneita reaktioita. Ainakin yhdessä näistä tapauksista lapsi oli saanut keftriaksonia ja kalsiumia eri ajankohtina ja eri infuusioletkujen kautta laskimoon. Käytettävissä olevissa tieteellisissä tiedoissa ei ole raportoitu vahvistettuja laskimonsisäisiä saostumatapauksia muilla potilailla kuin vastasyntyneillä, kun he ovat saaneet keftriaksonia ja kalsiumia sisältäviä liuoksia tai jotakin muuta kalsiumia sisältävää lääkevalmistetta. Tutkimukset *in vitro* osoittivat, että keftriaksonin ja kalsiumin saostumariski on vastasyntyneillä suurempi muihin ikäryhmiin verrattuna.

Mihinkään ikäryhmään kuuluville potilaille ei saa antaa keftriaksonia kalsiumia sisältäviin laskimoon annettaviin liuoksiin sekoitettuna eikä samanaikaisesti niiden kanssa, ei myöskään eri infuusioletkun kautta eikä eri antokohtaan. Keftriaksonia ja kalsiumia sisältäviä liuoksia voidaan kuitenkin antaa yli

28 päivän ikäisille potilaille, kun ne annetaan peräkkäin, jos infuusioletkut on kiinnitetty eri antokohtiin tai jos infuusioletku vaihdetaan tai huuhdellaan huolellisesti fysiologisella keittosuolaliuoksella infuusioiden välillä saostumisen välttämiseksi. Jos potilas tarvitsee jatkuvia infuusioita kalsiumia sisältävillä täydellisillä parenteraalisilla ravitsemusliuksilla (TPN-liuksilla), terveydenhuollon ammattilaisten voi olla syytä harkita muiden antibakteeristen hoitovaihtoehtojen käyttöä, joihin ei liity samanlaista saostumariskiä. Jos keftriaksonin käyttö katsotaan välttämättömäksi jatkuvaa ravitsemushoitoa tarvitsevalle potilaalle, TPN-liuksia ja keftriaksonia voidaan antaa samanaikaisesti, mutta eri infuusioletkujen kautta ja eri antokohtiin. TPN-liuosinfuusio voidaan vaihtoehtoisesti keskeyttää keftriaksoni-infuusion antamisen ajaksi ja huuhdella infuusioletkut liosten antamisen välillä (ks. kohdat 4.3, 4.8, 5.2 ja 6.2).

Pediatriset potilaat

Ceftriaxon Fresenius Kabi -hoidon turvallisuus ja tehokkuus vastasyntyneille, imeväisikäisille ja lapsille on varmistettu kohdassa Annostus ja antotapa (ks. kohta 4.2) kuvatuilla annostuksilla. Tutkimukset ovat osoittaneet, että keftriaksoni voi joidenkin muiden kefalosporiinien tavoin syrjäyttää bilirubiinin seerumin albumiinista.

Ceftriaxon Fresenius Kabi -valmisteen käyttö on vasta-aiheista keskosille ja täysiaikaisille vastasyntyneille, joilla on bilirubiinienkefalopatian riski (ks. kohta 4.3).

Immuunivälitteinen hemolyyttinen anemia

Kefalosporiinien luokkaan kuuluvia bakteerilääkkeitä, kuten Ceftriaxon Fresenius Kabi -valmistetta, saaneilla potilailla on havaittu immuunivälitteistä hemolyyttistä anemiaa (ks. kohta 4.8). Ceftriaxon Fresenius Kabi -hoidon aikana on raportoitu vaikeita hemolyyttisen anemian tapauksia, myös kuolemantapauksia, niin aikuisilla kuin lapsillakin.

Jos potilaalle kehittyy keftriaksonihoidon aikana anemia, diagnosoinnissa on harkittava kefalosporiiniin liittyvää anemiaa ja lopetettava keftriaksonihoito, kunnes anemian syy on selvillä.

Pitkäaikaishoito

Täydellinen verenkuva on tutkittava säännöllisesti pitkittyneen hoidon aikana.

Koliitti/resistenttien mikrobien liikakasvu

Bakteerilääkkeisiin liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia on raportoitu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös keftriaksonin, käytön yhteydessä. Näiden tilojen vaikeusaste voi vaihdella lievästä henkeä uhkaavaan. Siksi diagnosoinnissa on tärkeää harkita tätäkin, 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 vaikea munuaisten ja maksan vajaatoiminta, suositellaan turvallisuuden ja tehon tiivistä kliinistä seurantaa (ks. kohta 4.2).

Vaikutukset serologisiin testeihin

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

Ei-entsyymaattinen glukoosimääritys virtsasta saattaa antaa virheellisesti positiivisen tuloksen. Virtsasta tehtäviin glukoosimäärityksiin on Ceftriaxon Fresenius Kabi -hoidon aikana käytettävä entsyymaattista menetelmää (ks. kohta 4.8).

Joitakin verensokerin seurantamenetelmiä käytettäessä keftriaksoni saattaa virheellisesti pienentää mitattuja verensokeriarvoja. Tarkista asia kunkin menetelmän käyttöohjeista. Tarvittaessa on käytettävä vaihtoehtoisia mittausmenetelmiä.

Natrium

Yksi gramma Ceftriaxon Fresenius Kabi -valmistetta sisältää 3,6 mmol natriumia. Tämä on huomioitava, jos potilaan on noudatettava vähäsuolaista ruokavaliota.

Antibakteerikirjo

Keftriaksoni on kapeakirjoinen bakteerilääke, joten se ei välttämättä sovellu ainoaksi lääkkeeksi joidenkin infektiotyyppeihin hoitoon, ellei patogeeniä ole varmistettu (ks. kohta 4.2). Sekainfektioissa on harkittava lisäantibiootin antoa, jos epäiltyjen patogeenien joukossa on keftriaksonille resistenttejä organismeja.

Lidokaiinin käyttö

Kun lidokaiinia käytetään liuottimena, keftriaksoniliuoksen saa antaa vain injektiona lihakseen. Lidokaiinin vasta-aiheet, varoitukset ja muut valmisteyhteenvedossa mainitut merkitykselliset tiedot on huomioitava ennen lidokaiinin käyttöä (ks. kohta 4.3). Lidokaiiniliuosta ei saa koskaan antaa laskimoon.

Sappikivitauti

Kun ultraäänitutkimuksessa havaitaan varjostumia, on otettava huomioon kalsiumin ja keftriaksonin yhdistelmästä johtuvan saostuman mahdollisuus. Sappirakon ultraäänitutkimuksissa on havaittu varjostumia, jotka on virheellisesti tulkittu sappikiviksi. Varjostumia on havaittu useammin silloin, kun keftriaksonin vuorokausiannos on ollut vähintään 1 grammaa. Varovaisuutta on noudatettava etenkin pediatrien potilaiden hoidossa. Saostumat häviävät keftriaksonihoidon lopettamisen jälkeen. Joissakin harvinaisissa tapauksissa kalsiumin ja keftriaksonin saostumalöydöksiin on liittynyt oireita. Oireisissa tapauksissa suositellaan konservatiivista ei-kirurgista hoitoa ja lääkärin on harkittava lääkityksen lopettamista erityisen riski-hyötyarvioinnin perusteella (ks. kohta 4.8).

Sappistaasi

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

Munuaiskivitauti

Munuaiskivitautia, joka häviää keftriaksonilääkityksen lopettamisen jälkeen, on raportoitu (ks. kohta 4.8). Oireisissa tapauksissa on tehtävä ultraäänitutkimus. Lääkärin on harkittava erityisen riski-hyötyarvioinnin perusteella, voiko valmistetta käyttää potilaalle, jolla on aiemmin ollut munuaiskivitauti tai jolla on hyperkalsiuria.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ceftriaxon Fresenius Kabi -injektiopullojen käyttökuntoon saattamiseen tai käyttökuntoon saatetun valmisteen jatkolaimentamiseen laskimoon antoa varten ei saa käyttää kalsiumia sisältäviä liuottimia (kuten Ringerin liuosta tai Hartmannin liuosta) liuksen saostumisriskin vuoksi. Keftriaksonin ja kalsiumin yhdistelmä voi saostua myös, jos keftriaksoni sekoittuu kalsiumia sisältäviin liuksiin samassa laskimoinfuusiolekkussa. Keftriaksonia ei saa antaa samanaikaisesti kalsiumia sisältävien, laskimoon annettavien liuosten kanssa, ei myöskään kalsiumia sisältävässä jatkuvassa infuusiossa, kuten parenteraalisessa ravitsemushoidossa Y-liittimen kautta. Keftriaksonin ja kalsiumia sisältävät liuokset voi kuitenkin antaa peräkkäin (pois lukien vastasyntyneet), jos infuusioletku huuhdellaan infuusioliuosten välillä perusteellisesti jollakin yhteensopivalla nesteellä. *In vitro* -tutkimuksissa, joissa tutkittiin aikuisten ja vastasyntyneiden napanuoraveren plasmaa, keftriaksonin kalsiumsuolojen saostumisriskin todettiin suurentuneen vastasyntyneissä (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 ja 6.2).

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

Näyttö aminoglykosidien munuaistoksisuuden mahdollisesta lisääntymisestä yhteiskäytössä kefalosporiinien kanssa on ristiriitaista. Tällaisessa yhteiskäytössä on suositusta aminoglykosidipitoisuuden (ja munuaisten toiminnan) seurannasta kliinisessä hoidossa noudatettava tarkoin.

Kloramfenikolin ja keftriaksonin yhdistelmällä on todettu antagonistisia vaikutuksia yhdessä *in vitro* -tutkimuksessa. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Yhteisvaikutusta ei ole raportoitu keftriaksonin ja suun kautta otettavien 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.

Muiden antibioottien tavoin myös keftriaksoni voi aiheuttaa virheellisen positiivisen tuloksen galaktosemiakoikeessa.

Samoin ei-entsyymaattisten menetelmien glukoosimääritysten tulokset virtsasta saattavat olla virheellisesti positiivisia. Keftriaksonihoidon aikana tehtävät virtsan glukoosipitoisuuden määritykset on siksi tehtävä entsyymaattisella menetelmällä.

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

Probenesidin samanaikainen anto ei vähennä keftriaksonin eliminaatiota.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Keftriaksoni läpäisee istukan. On vain vähän tietoja keftriaksonin käytöstä raskaana oleville naisille. 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 ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana vain, jos hoidosta saatava hyöty on riskiä suurempi.

Imetys

Keftriaksoni erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä pitoisuuksina mutta ei terapeuttisina annoksina oletettavasti vaikuta rintaruokittuun lapseen. Ripulin ja limakalvojen sieni-infektion riskiä ei kuitenkaan voida poissulkea. Herkistymisen mahdollisuus on otettava huomioon. Päätös rintaruokinnan tai keftriaksonihoidon lopettamisesta tai keftriaksonihoidosta pidättäytymisestä on tehtävä lapsen rintaruokinnasta ja äidille hoidosta saaman hyödyn perusteella.

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 varovaisuuteen autoa ajaessaan tai koneita käyttäessään.

4.8 Haittavaikutukset

Keftriaksonilla yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat eosinofilia, leukopenia, trombosytopenia, ripuli, ihottuma ja maksaentsyymiarvojen suureneminen.

Keftriaksonin haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritetty kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet taulukossa ovat: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmän luokka	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	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 (ks. kohta 4.4)
Hermosto		Päänsärky Huimaus		Kouristukset

Elinjärjestelmän luokka	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon ^a
Kuulo ja tasapainoelin				Kiertohuimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Bronkospasmi	
Ruoansulatus-elimistö	Ripuli ^b Löysät ulosteet	Pahoinvointi Oksentelu		Haimatulehdus ^b Suutulehdus Kielitulehdus
Maksa ja sappi	Maksaentsyymi- pitoisuuden suureneminen			Saostuma sappirakossa ^b Kernikterus
Iho ja ihonalainen kudokset	Ihottuma	Kutina	Nokkosihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ^b Toksinen epidermaalinen nekrolyysi ^b <i>Erythema multiforme</i> Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4)
Munuaiset ja virtsatiet			Verivirtsaisuus Glukosuria	Oliguria Saostuma munuaisissa (korjautuva)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Flebiitti Injektiokohdan kipu Kuume	Turvotus Vilunväreet	
Tutkimukset		Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen		Virheellinen positiivinen tulos Coombsin kokeessa ^b Virheellinen positiivinen tulos galaktosemia- kokeessa ^b Virheellinen positiivinen tulos ei-entsymaattisessa glukoosimäärityksessä ^b

^a Perustuu markkinoille tulon jälkeiseen raportointiin. Koska nämä reaktiot on raportoitu vapaaehtoisesti kooltaan tuntemattomassa joukossa, reaktioiden esiintymistiheyttä ei voida arvioida luotettavasti ja siksi se on luokiteltu tuntemattomaksi.

^b Ks. kohta 4.4

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Keftriaksonin käytön jälkeen on raportoitu ripulia, joka saattaa liittyä *Clostridium difficile* -bakteeriin. Asianmukainen neste- ja elektrolyyttikorvaushoito on aloitettava (ks. kohta 4.4).

Keftriaksonin kalsiumsuolan saostuminen

Keskosilla ja täysiaikaisilla vastasyntyneillä (alle 28 päivän ikäisillä) on raportoitu harvoin vaikeasteisia, toisinaan kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia, kun heille on annettu keftriaksonia ja kalsiumia laskimoon. Saostunutta keftriaksonia ja kalsiumsuolaa on todettu kuoleman jälkeen keuhkoissa ja munuaisissa. Vastasyntyneillä esiintyvä suuri saostumariski johtuu heidän pienestä veritilavuudestaan ja keftriaksonin pidemmästä puoliintumisajasta aikuisiin verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Keftriaksonin saostumista virtsateihin on raportoitu, enimmäkseen lapsilla, jotka ovat saaneet suuria annoksia (esim. ≥ 80 mg/kg/vrk tai yli 10 gramman kokonaisannoksia), ja joilla on muita riskitekijöitä (esim. dehydraatio tai hoito vuodelevossa). Saostuma voi olla oireeton tai oireinen, ja se voi aiheuttaa virtsaputken tukkeutumista tai postrenaalista akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Tila tavallisesti kuitenkin korjautuu, kun keftriaksonihoito lopetetaan (ks. kohta 4.4).

Keftriaksonin kalsiumsuolojen saostumista sappirakkoon on havaittu, pääasiassa tavanomaista suositusannosta suuremmilla annoksilla hoidetuilla potilailla. Lapsille tehdyt prospektiiviset tutkimukset ovat osoittaneet, että laskimonsisäiseen antoon liittyvä saostumien ilmaantuvuus vaihtelee; joissakin tutkimuksissa ilmaantuvuus oli yli 30 %. Ilmaantuvuus näyttää olevan pienempi hitaan infuusion (20–30 minuuttia) yhteydessä. Saostuma on tavallisesti oireeton, mutta joissakin harvinaisissa tapauksissa saostumiin on liittynyt kliinisiä oireita, kuten kipua, pahoinvointia ja oksentelua. Tällöin suositellaan oireenmukaista hoitoa. Saostumat häviävät yleensä, kun keftriaksonihoito lopetetaan (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen mahdollisia oireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Hemodialyysi tai peritoneaaldialyysi ei pienennä keftriaksonin pitoisuuksia. Spesifistä antidootia ei ole. Yliannostusta on hoidettava oireenmukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Keftriaksoni kiinnittyy penisilliiniä sitoviin proteiineihin (PBP) ja estää siten bakteeriseinämän synteesiä. Tällöin soluseinän (peptidoglykaanin) biosynteesi keskeytyy, mikä johtaa bakteerisolun hajoamiseen ja kuolemaan.

Resistenssi

Bakteerien keftriaksoniresistenssi voi johtua yhdestä tai useammasta seuraavasta mekanismista:

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

Herkkyytestauksen raja-arvot

EUCAST-komitean (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) asettamat pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) herkkyysrajat:

Patogeeni	Laimennustesti (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 herkkyydestä kefoksitiinille.

b. Herkkyys päätelty herkkyydestä penisilliinille.

c. Isolaatit, joiden MIC-raja-arvo keftriaksonille ylittää herkän kannan raja-arvon, ovat harvinaisia. Jos sellainen isolaatti todetaan, se on testattava uudelleen. Jos testitulokset varmistuu, näyte on lähetettävä viitelaboratorioon.

d. Raja-arvot koskevat annostusta 1 g kerran päivässä laskimoon ja suuria annoksia (vähintään 2 g kerran päivässä).

Kliininen teho tiettyjä patogeenejä kohtaan

Kunkin lajin hankitun resistenssin yleisyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti ja paikallinen tieto resistenssistä on suotavaa, varsinkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on pyydettävä asiantuntija-apua, jos paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että keftriaksonin hyödyllisyys ainakin joissain infektiotyypeissä on epäselvää.

Yleisesti herkkät lajit

Grampositiiviset aerobit

Staphylococcus aureus (metisilliinille herkkä)^f

Koagulaasinegatiiviset stafylokokit (metisilliinille herkkät)^f

Streptococcus pyogenes (ryhmä A)

Streptococcus agalactiae (ryhmä B)

Streptococcus pneumoniae

*Streptococcus pyogenes**

Viridans-ryhmän streptokokit

Gramnegatiiviset aerobit

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

Lajit, joilla hankittu resistenssi voi olla ongelma

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 fragilis

Luonnostaan resistentit organismit

Grampositiiviset aerobit

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Gramnegatiiviset aerobit

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobit

Clostridium difficile

Muut

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Laskimoon annettujen keftriaksonin bolusannosten jälkeen keftriaksonin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa on 500 mg:n annoksella noin 120 mg/l ja 1 gramman annoksella noin 200 mg/l. Laskimoon annetun keftriaksoni-infuusion jälkeen plasman keftriaksonipitoisuus on 500 mg:n annoksella noin 80 mg/l, 1 g:n annoksella noin 150 mg/l ja 2 g:n annoksella noin 250 mg/l.

Lihakseen annetun injektion jälkeen keftriaksonin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa on noin puolet huippupitoisuudesta, joka todetaan vastaavan suuruisen annoksen laskimoon annon jälkeen. Lihakseen annetun 1 gramman kerta-annoksen jälkeen maksimipitoisuus plasmassa on noin 81 mg/l, ja se saavutetaan 2–3 tunnissa lääkkeen annosta.

Plasman pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) on lääkkeen lihakseen annon jälkeen vastaava kuin samansuuruisen laskimoon annetun annoksen jälkeen.

Jakautuminen

Keftriaksonin jakautumistilavuus on 7–12 litraa. Useimpia merkityksellisiä patogeenejä on todettavissa MIC-arvoja selvästi suurempina pitoisuuksina kudoksissa, kuten keuhkoissa, sydämessä, sappitiehyissä/maksassa, nielurisoissa, välikorvassa, nenän limakalvoissa, luissa sekä aivo-selkäydinnesteessä, keuhkopussinesteessä, prostatanesteessä ja nivelvoiteessa. Plasman keskimääräisen huippupitoisuuden (C_{max}) on havaittu suurenevan toistuvassa annossa 8–15 %; tasapainotila saavutetaan useimmissa tapauksissa 48–72 tunnin kuluessa antoreitin mukaan.

Penetraatio tiettyihin kudoksiin

Keftriaksoni läpäisee aivokalvot. Läpäisevyys on suurinta tulehtuneissa aivokalvoissa. Keftriaksonin keskimääräisen huippupitoisuuden on raportoitu olevan bakteerimeningiittiä sairastavan potilaan aivo-selkäydinnesteessä enimmillään 25 % pitoisuudesta plasmassa verrattuna 2 %:n pitoisuuteen potilaalla, jonka aivokalvot eivät ole tulehtuneet. Keftriaksonin huippupitoisuus aivo-selkäydinnesteessä saavutetaan noin 4–6 tunnin kuluttua injektioista laskimoon.

Keftriaksoni läpäisee veri-istukkaesteen ja erittyy pieninä pitoisuuksina rintamaitoon (ks. kohta 4.6).

Sitoutuminen proteiineihin

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

Biotransformaatio

Keftriaksoni ei metaboloidu systeemisesti vaan muuntuu suolistoflooran vaikutuksesta inaktiiviseksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio

Keftriaksonin kokonaispuhdistuma (sitoutunut ja sitoutumaton fraktio) plasmasta on 10–22 ml/min. Munuaispuhdistuma on 5–12 ml/min. Keftriaksoniannoksesta 50–60 % erittyy pääasiassa glomerulussuodatuksen kautta muuttumattomana virtsaan, ja 40–50 % erittyy muuttumattomana sappeen. Koko keftriaksonin eliminaation puoliintumisaika on aikuisilla noin 8 tuntia.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Jos potilaalla on munuaisten tai maksan toimintahäiriö, keftriaksonin farmakokinetiikka muuttuu vain vähän puoliintumisaajan pidentyessä hieman (alle kaksinkertaiseksi). Tämä koskee myös vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita.

Puoliintumisaajan suhteellisen vähäinen piteneminen munuaisten vajaatoimintaan selittyy sillä, että kompensoiva puhdistuma muualla kuin munuaisissa suurenee, kun kokonaiskeftriaksonin proteiiniin sitoutuminen vähenee ja puhdistuma muualla kuin munuaisissa suurenee vastaavan asteisesti.

Maksan vajaatoiminta ei pidennä keftriaksonin eliminaation puoliintumisaikaa, koska munuaispuhdistuma suurenee kompensatorisesti. Tähän vaikuttaa myös keftriaksonin vapaan fraktion suureneminen plasmassa, mikä osaltaan edistää havaittua kokonaislääkeaineen puhdistuman paradoksaalista suurenemista, jonka yhteydessä jakautumistilavuus suurenee vastaavasti kuin kokonaispuhdistuma.

Iäkkäät

Yli 75-vuotiailla iäkkäillä potilailla keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on tavallisesti kaksin- tai kolminkertainen nuoriin aikuisiin verrattuna.

Pediatriiset potilaat

Keftriaksonin puoliintumisaika on pidentynyt vastasyntyneissä. Vapaan keftriaksonin pitoisuutta syntymästä 14 päivän ikään saakka saattavat suurentaa lisää esimerkiksi glomerulussuodatuksen väheneminen tai proteiiniin sitoutumisen muuttuminen. Puoliintumisaika on lapsuusiässä lyhyempi kuin vastasyntyneillä tai aikuisilla. Kokonaiskeftriaksonin puhdistuma plasmasta ja jakautumistilavuus ovat vastasyntyneissä, imeväisikäisissä ja lapsissa suuremmat kuin aikuisissa.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Keftriaksonin farmakokinetiikka ei ole lineaarinen, ja kaikki farmakokineettiset perusparametrit (pois lukien eliminaation puoliintumisaika) riippuvat annoksesta, jos ne perustuvat lääkeaineen kokonaispitoisuuteen, ja suurenevat vähemmän kuin annokseen suhteutettuina. Ei-lineaarisuus johtuu saturoituvasta sitoutumisesta plasman proteiineihin ja on siksi todettavissa plasman kokonaiskeftriaksonin mutta ei vapaan (sitoutumattoman) keftriaksonin osalta.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Kuten muilla beetalaktaameilla, *in vivo* -tehon kanssa parhaiten korreloiva farmakokineettinen/farmakodynaaminen indeksi on se annosvälin prosenttiosuus, jolla sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuus pysyy suurempana kuin bakteerien kasvun estävä keftriaksonipitoisuus (MIC) yksittäisen kohdelajin osalta (eli % T > MIC).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeista saadun näytön mukaan suuret keftriaksonikalsiumsualet aiheuttivat kivetymien ja saostumien muodostumista koirien ja apinoiden sappirakossa. Tämän vaikutuksen osoitettiin olevan korjautuva. Eläinkokeissa ei saatu näyttöä lisääntymistoksisuudesta eikä geenitoksisuudesta. Keftriaksonilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Julkaistujen raporttien perusteella keftriaksoni ei ole yhteensopiva amsakriinin, vankomysiinin, flukonatsolin, aminoglykosidien eikä labetalolin kanssa.

Keftriaksonia sisältäviä liuoksia ei saa sekoittaa tai lisätä muihin lääkeaineisiin, lukuun ottamatta niitä, jotka on mainittu kohdassa 6.6. Etenkään kalsiumia sisältäviä liuottimia (esim. Ringerin liuosta, Hartmannin liuosta) ei saa saostumisriskin vuoksi käyttää keftriaksoni-injektiopullojen käyttökuntoon saattamiseen eikä käyttökuntoon saatetun injektiopullon jatkolaimentamiseen laskimoon antoa varten. Keftriaksonia ei saa sekoittaa kalsiumia sisältäviin liuoksiin, ei myöskään täydelliseen parenteraaliseen ravitsemukseen tarkoitettuihin liuoksiin, tai antaa samanaikaisesti tällaisten liuosten kanssa (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.4 ja 4.8).

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käyttövalmis liuos:

Käytön aikainen kemiallis-fysikaalinen säilyvyys on 12 tuntia 25 °C:ssa ja 2 vuorokautta 2–8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saisi olla yli 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei valmistusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

50 ml lasinen (hydrolyyttinen, luokan 2 tai 3 lasi, Ph. Eur.) injektiopullo, jossa butyylikumikorkki ja alumiinisuojaus.

Pakkauskoot: 5, 7, 10 injektiopulloa.

Yksi gramma Ceftriaxon Fresenius Kabi -valmistetta sisältää noin 3,6 mmol natriumia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttökuntoon saatettua liuosta on ravistettava jopa 60 sekunnin ajan, jotta varmistetaan keftriaksonin täydellinen liukeneminen.

Yhteensopivuus on osoitettu seuraavien infuusioliuosten kanssa:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridiliuos
- 5 % (50 mg/ml) glukoosiliuos

Infuusio laskimoon:

Laimennin	Keftriaksoni-kuiva-aine	Laimentimen määrä	Keftriaksoni-pitoisuus lopullisessa liuoksessa noin
9 mg/ml NaCl-liuos	2 g	40 ml	50 mg/ml
50 mg/ml glukoosiliuos	2 g	40 ml	50 mg/ml

Infuusio on annettava vähintään 30 minuutin kestoisena.

(Katso lisätietoja kohdasta 4.2.)

Käyttökuntoon saatettu liuos on tarkastettava ennen antoa silmämääräisesti hiukkasten varalta. Vain kirkkaita liuoksia, joissa ei ole näkyviä hiukkasia, saa käyttää. Käyttövalmis valmiste on tarkoitettu vain kerta-antoon, ja mahdollisesti käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
SE-751 74 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23454

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.6.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.8.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.5.2019