

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ceftriaxon Villerton 1 g injektiokuiva-aine, liuosta varten  
Ceftriaxon Villerton 2 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää: 1 g tai 2 g keftriaksonia (dinatriumkeftriaksonihemiheptahydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai melkein valkoinen kiteinen jauhe.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

Keftriaksonia voidaan käyttää:

- keuhkohtaumataudin akuuttien pahenemisvaiheiden hoitoon aikuisilla
- disseminoituneen Lymen borreliosin (varhaisvaihe [aste II] ja myöhäisvaihe [aste III]) hoitoon aikuisilla ja lapsilla, vähintään 15 vuorokauden ikäiset vastasyntyneet mukaan lukien
- ennen leikkausta leikkauskohdan 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 infektiosta.

Keftriaksonia on annettava muiden bakteerilääkkeiden kanssa, jos infektion mahdollisesti aiheuttanut bakteeri ei kuulu sen vaikutuskirjoon (ks. kohta 4.4).

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 ( $\geq 50$  kg:n painoiset) lapset

<b>Keftriaksoniannos*</b>	<b>Antotiheys**</b>	<b>Käyttöaiheet</b>
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 ( $\geq 50$  kg:n painoiset) lapsilla:

**Akuutti välikorvatulehdus**

Keftriaksonia voidaan antaa 1–2 g:n kerta-annos lihakseen. Jos potilas on vaikea-asteisesti sairas tai aikaisemmin annettu hoito ei ole tehonnut, rajallisen tiedon mukaan keftriaksoni 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 myöhäisvaihe [aste III])**

2 g kerran vuorokaudessa 14–21 vuorokauden ajan. Hoidon suositeltu kesto vaihtelee ja kansalliset tai paikalliset ohjeet on otettava huomioon.

### Pediatriset potilaat

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

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

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

\* Dokumentoidussa bakteremiassa on harkittava suurimpien suositusannosten käyttöä.

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

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

#### Akuutti välikorvatulehdus

Akuutin välikorvatulehduksen hoidon aloitukseen keftriaxonia voidaan antaa kerta-annos 50 mg/kg lihakseen. Jos lapsen sairaus on vaikea-asteinen tai aluksi annettu hoito ei ole tehonnut, rajallisen tiedon mukaan keftriaxoni 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. Annossuosituksat syfiliksen, hermoston syfilis mukaan lukien, hoitoon perustuvat hyvin rajalliseen tietoon. Kansalliset tai paikalliset ohjeet on otettava huomioon.

#### Disseminoitunut Lymen borrelios (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

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

<b>Keftriaksoni-annos*</b>	<b>Antotiheys</b>	<b>Käyttöaiheet</b>
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 keftriaksonia 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

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

#### Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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 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

##### Laskimoon

Keftriaksoni voidaan antaa vähintään 30 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon (suositeltu antoreitti) tai hitaana 5 minuutin kestoisena injektiona laskimoon tai injektiona syvälle 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). Antoa lihakseen pitää harkita, jos anto laskimoon ei ole mahdollista tai jos se soveltuu potilaalle huonommin. Yli 2 g:n annoksiin on käytettävä laskimonsisäistä antoa.

##### Lihakseen

Injektiot lihakseen annetaan syvälle johonkin suurehkoon lihakseen. Samaan kohtaan ei suositella injisoitavaksi yli 1 g:aa.

Jos luottimena 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 ( $\leq 28$  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 + 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 bilirubinienkefalopatia.

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

Lidokaiinia sisältäviä keftriaksoniliuoksia ei saa koskaan antaa laskimoon.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### Yliherkkyyshäiriöt

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

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

##### Jarisch-Herxheimerin häiriö (JHR)

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

##### Yhteisvähäiriöt kalsiumia sisältävien valmistehien 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 intravaskulaarisäostumia muilla kuin vastasyntyneillä potilailla, jotka ovat saaneet keftriaksonihoitoa ja kalsiumia sisältäviä liuoksia tai muita kalsiumia sisältäviä valmistehiä. *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 infuusioretken kautta tai eri infuusiokohdasta. Yli 28 päivän ikäisille potilaille keftriaksonia ja kalsiumia sisältäviä liuoksia voidaan kuitenkin antaa peräkkäin, jos käytetään letkuja eri infuusiokohdissa, jos infuusioretku vaihdetaan tai jos letku huuhdellaan huolellisesti fysiologisella suolaliuoksella infuusioiden välillä säostumisen välttämiseksi. Jos kalsiumia sisältävä täydellinen parenteraalinen ravitsemushoito (TPN) jatkuvana infuusiona on tarpeen, voi olla syytä harkita vaihtoehtoista bakteerilääkitystä, johon ei liity vastaavaa säostumariskiä.

Jos keftriaksonin käyttöä jatkuvaa ravitsemushoitoa tarvitsevalle potilaalla pidetään välttämättömänä, TPN-liuos ja keftriaksoni voidaan antaa samanaikaisesti, mutta eri infuusioretken kautta ja eri antokohtiin. Vaihtoehtoisesti TPN-infusio voidaan keskeyttää keftriaksoni-infusion ajaksi, ja infuusioretkut huuhdellaan liuosten annon välillä (ks. kohdat 4.3, 4.8, 5.2 ja 6.2).

##### Pediatriset potilaat

Keftriaksonihoidon 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.

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

#### Immuunivälitteinen hemolyyttinen anemia

Kefalosporiinien luokkaan kuuluvia bakteerilääkkeitä, kuten keftriaksonia, 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 keftriaksonihoidon aikana.

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

#### Pitkäaikaishoito

Täydellinen verenkuvat 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 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 tarkkaa kliinistä seuranta suositellaan (ks. kohta 4.2).

#### Vaikutukset serologisiin testeihin

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

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

#### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 82,8 mg natriumia per gramma, joka vastaa 4 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäisannoksesta aikuisille.

#### Antibakteerikirjo

Keftriaksonin antibakteerikirjo on suppea, joten se ei välttämättä sovellu ainoaksi lääkkeeksi joidenkin infektiotyyppien 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

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 ravitsemus. Keftriaksonihoitoon liittyvien sappisaostumien mahdollista osuutta haimatulehduksen laukaisijana tai sen kehittymistä edistävänä tekijänä ei voida sulkea pois.

#### Munuaiskivitauti

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

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

Keftriaksoni-injektiopullojen käyttökuntoon saattamisessa tai käyttökuntoon saatetun valmisteeseen 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 infuusio-liuosten välillä tähän soveltuvalla nesteellä. 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 (ks. kohta 4.8).

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-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 käytöstä raskaana oleville naisille on rajoitetusti tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia alkion/sikiön perinataaliseen ja postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Keftriaksonia saa käyttää raskauden aikana ja etenkin raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana vain, jos hyödyt ovat riskejä suuremmat.

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

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

Keftriaksonihoitoon liittyneiden haittavaikutusten yleisyys todettiin kliinisissä tutkimuksissa.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

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

Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$  ja  $<1/100$ )

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

Hyvin harvinainen ( $<1/10\,000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tuntematon<sup>a</sup></b>
Infektiot		Sukupuolielinten sieni-infektio	Pseudomembraanoittinen koliitti <sup>b</sup>	Superinfektio <sup>b</sup>
Veri ja imukudos	Eosinofilia Leukopenia Trombosytopenia	Granulosytopenia Anemia Koagulopatia		Hemolyyttinen anemia <sup>b</sup> Agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä				Anafylaktinen sokki Anafylaktinen reaktio Anafylaktoidinen reaktio Yliherkkyys <sup>b</sup> Jarisch-Herxheimerin reaktio (ks. kohta 4.4)
Hermosto		Päänsärky Huimaus		Kouristukset
Kuulo ja tasapainoelin				Kiertohuimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Bronkospasmi	
Ruansulatuselimistö	Ripuli <sup>b</sup> Löysät ulosteet	Pahoinvointi Oksentelu		Haimatulehdus <sup>b</sup> Stomatiitti Kielitulehdus
Maksa ja sappi	Suurentunut maksaentsyymipitoisuus			Saostuma sappirakossa <sup>b</sup> Kernikterus
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Kutina	Nokkosihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä <sup>b</sup> Toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>b</sup> Erythema multiforme Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4)

Munuaiset ja virtsatiet			Verivirtsaisuus Glykosuria	Oliguria Saostuma munuaisissa (korjautuva)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Flebiitti Injektiokohdan kipu Kuume	Turvotus Vilunväreet	
Tutkimukset		Suurentunut veren kreatiinipitoisuus		Virheellinen positiivinen tulos Coombsin kokeessa <sup>b</sup> Virheellinen positiivinen tulos galaktosemia kokeessa <sup>b</sup> Virheellinen positiivinen tulos ei-entsyymaattisessa glukoosimäärityksessä <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Perustuu markkinoille tulon jälkeiseen raportointiin. Koska nämä perustuvat spontaaniraportointiin potilasjoukossa, jonka kokoa ei tiedetä, niiden esiintyvyyttä ei voida arvioida luotettavasti, jolloin niiden esiintyvyyssluokka on tuntematon.

<sup>b</sup> 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. Vastasyntyneillä 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.  $\geq 80$  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 tavanomaisia 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 seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

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>	≤ 0.5c	>2
Viridans group <i>Streptococci</i>	≤ 0.5	>0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.12c	>0.12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	>2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.12	>0.12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0.12c	>0.12
Lajeihin liittymättömät	≤ 1d	>2

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

**Kliininen teho tiettyjä patogeeneja kohtaan**

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

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

<b>Yleisesti herkät lajit</b>
<p><b><u>Grampositiiviset aerobit</u></b>  <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkkä) <sup>£</sup>  <i>Staphylococci coagulase-negative</i> (metisilliinille herkkä) <sup>£</sup>  <i>Streptococcus pyogenes</i> (ryhmä A)  <i>Streptococcus agalactiae</i> (ryhmä B)  <i>Streptococcus pneumoniae</i>  Viridans-ryhmän streptokokit</p> <p><b><u>Gramnegatiiviset aerobit</u></b>  <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 spp.</i>  <i>Treponema pallidum</i></p>
<b>Lajit joiden hankittu resistenssi voi aiheuttaa ongelmia</b>
<p><b><u>Grampositiiviset aerobit</u></b>  <i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>  <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <sup>+</sup>  <i>Staphylococcus hominis</i> <sup>+</sup></p> <p><b><u>Gramnegatiiviset aerobit</u></b>  <i>Citrobacter freundii</i>  <i>Enterobacter aerogenes</i>  <i>Enterobacter cloacae</i>  <i>Escherichia coli</i> <sup>%</sup>  <i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>%</sup>  <i>Klebsiella oxytoca</i> <sup>%</sup>  <i>Morganella morganii</i>  <i>Proteus vulgaris</i>  <i>Serratia marcescens</i></p> <p><b><u>Anaerobit</u></b>  <i>Bacteroides spp.</i>  <i>Fusobacterium spp.</i></p>

<p><i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Clostridium perfringens</i></p>
<p><b>Luontaisesti resistentit mikrobit</b></p>
<p><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></p> <p><u>Anaerobit</u> <i>Clostridium difficile</i></p> <p><u>Muut</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp. <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>

£ Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä keftriaksonille.

+ Resistenssin esiintyvyys > 50 % vähintään yhdellä alueella

% Laajakirjoista beetalaktamaasia (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) erittävät kannat ovat aina resistenttejä

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

#### *Laskimoon*

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*

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, sappitehjeissä/maksassa, nielurisoissa, keskikorvassa, nenän limakalvoissa, luissa sekä aivoselkäydinnesteessä, keuhkopussinesteessä, prostata- ja nivelnesteissä. Keskimääräisen huippupitoisuuden (C<sub>max</sub>) 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 aivoselkäydinnesteessä saavutetaan noin 4–6 tuntia laskimoon annetun injektion jälkeen. Keftriaksoni läpäisee istukkaesteen ja erittyy pieninä pitoisuuksina rintamaitoon (ks. kohta 4.6).

### Sitoutuminen proteiineihin

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

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

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

### Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Jos potilaalla on munuaisten tai maksan toimintahäiriö, keftriaksonin farmakokinetiikka muuttuu vain vähän, kun puoliintumisaika pitenee hieman (alle kaksinkertaiseksi), vaikka potilaalla olisi vaikeasteisestikin 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 kokonaislääkeaineen puhdistuman paradoksaalista lisääntymistä, jolloin jakautumistilavuus suurenee vastaavasti kuin kokonaispuhdistuma.

### Ikäkkäät

Yli 75-vuotiailla iäkkäillä potilailla 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 farmakokinetiikka on ei-lineaarinen ja kaikki farmakokineettiset perusparametrit eliminaation puoliintumisaikaa lukuun ottamatta ovat annosriippuvaisia, jos ne perustuvat lääkeaineen kokonaispitoisuuksiin, ja suurenevät 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 yksittäisen kohdelajin 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 on kemiallisesti yhteensopimaton amsakriinin, vankomysiinin, flukonatsolin, aminoglykosidien kanssa.

Keftriaksonia sisältäviä liuoksia ei saa sekoittaa muiden lääkeaineiden kanssa eikä lisätä niihin, poislukien ne, 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 mukaan lukien täydellinen parenteraalinen ravitsemushoitoliuos (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.4 ja 4.8).

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

Käyttövalmis liuos: Käyttövalmiin liuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti 6 tuntia 25 °C:ssa ja 24 tuntia 2 - 8 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä käyttövalmis liuos tulisi käyttää välittömästi. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 6 tuntia 25 °C:ssa tai 24 tuntia lämpötilassa 2 - 8 °C.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Injektiokuiva-aine: kirkas lasinen (tyyppi III) injektiopullo, tilavuus 10 ml tai 50 ml.

Pakkauskoko: 10 x 1 g  
5 x 2 g



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

Laskimonsisäinen injektio:

1 g keftriaksonia liuotetaan 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä.

Laskimonsisäinen infuusio:

2 g keftriaksonia liuotetaan 40 ml:aan infuusionestettä, joka ei sisällä kalsiumia, esim. natriumkloridiliuokseen (9 mg/ml) tai glukoosiliuokseen (50 mg/ml tai 120 mg/ml).

Injektio/infuusioneste on väritön tai vaikuttavasta aineesta johtuen hieman kellertävä. Keftriaksoni ja muut antibiootit tulee antaa erikseen.

Injektio/infuusioneste tulee tarkistaa ennen käyttöä. Vain kirkas liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, on käyttökelpoinen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Villerton Invest SA  
Rue Edward Steichen 14  
2540 Luxembourg

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

20156

20157

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4.11.2005

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9.6.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08.05.2019