

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ceftriaxon Qilu 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten
Ceftriaxon Qilu 2 g injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g: Yksi injektio- tai infuusiokuiva-aine liuosta varten sisältää keftriaksoninatriumia vastaten 1 g keftriaksonia.
2 g: Yksi injektio- tai infuusiokuiva-aine liuosta varten sisältää keftriaksoninatriumia vastaten 2 g keftriaksonia.

1 g keftriaksoninatriumia sisältää noin 3,6 mmol (82,8 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- tai infuusiokuiva-aine liuosta varten
Lähes valkoinen tai kellertävä 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 välikorvatulehdus
- vatsansisäiset infektiot
- komplisoituneet virtsatieinfektiot (pyelonefriitti mukaan lukien)
- luu- ja nivelinfektiot
- komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
- tippuri
- syfilis
- bakteeriperäinen endokardiitti.

Ceftriaxon Qilua 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 leikkauksen infektioiden estohoitoon
- Kuumeista neutropeniaa sairastavien potilaiden hoitoon, kun aiheuttajaksi epäillään bakteerinfektiota
- Bakteremiaa sairastavien potilaiden hoitoon, kun se liittyy tai sen epäillään liittyvän johonkin edellä mainituista infektioista

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

Viralliset ohjeet bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

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

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

Keftriaksoni-annos*	Antotiheys**	Käyttöaiheet
50–80 mg/kg	Kerran vuorokaudessa	Vatsansisäiset infektiot
		Komplisoituneet virtsatieinfektiot (pyelonefriitti mukaan lukien)
		Avohoitopneumonia
		Sairaalapneumonia
50–100 mg/kg (enintään 4 g)	Kerran vuorokaudessa	Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
		Luu- ja nivelinfektiot
		Kuumeista neutropeniaa sairastavien potilaiden hoitoon, kun aiheuttajaksi epäillään bakteeri-infektiota
80–100 mg/kg (enintään 4 g)	Kerran vuorokaudessa	Bakteerimeningiitti
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 keftriaksonia antaa kerta-annos 50 mg/kg lihakseen. Jos lapsen sairaus on vaikea-asteinen tai aluksi annettu hoito ei ole tehonnut, rajallisen tiedon mukaan keftriaksoni voi olla tehokas, kun sitä annetaan 50 mg/kg lihakseen kerran vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan.

Leikkauskohdan infektioiden estohoito ennen leikkausta

50–80 mg/kg kerta-annoksena ennen leikkausta.

Syfilis

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

Disseminoitunut Lymen borrelioosi (varhaisvaihe [aste II] ja myöhäsvaihe [aste III])

50–80 mg/kg kerran vuorokaudessa 14–21 vuorokauden ajan. Hoidon suositeltu kesto vaihtelee ja kansalliset tai paikalliset ohjeet on otettava huomioon.

0–14 päivän ikäiset vastasyntyneet

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

Keftriaksoni-annos*	Antotiheys**	Käyttöaiheet
20–50 mg/kg	Kerran vuorokaudessa	Vatsansisäiset infektiot
		Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
		Komplisoituneet virtsatieinfektiot (pyelonefriitti mukaan lukien)
		Avohoitopneumonia
		Sairaalapneumonia
		Luu- ja nivelinfektiot
		Kuumeista neutropeniaa sairastavien potilaiden hoitoon, kun aiheuttajaksi epäillään bakteerinfektiota
50 mg/kg	Kerran vuorokaudessa	Bakteerimeningiitti
		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.

Iäkkäät

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

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

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

Anto lihakseen

Keftriaksoni voidaan antaa syväinä injektiona lihakseen, Injektiot lihakseen annetaan syvälle johonkin suurehkoon lihakseen. Samaan injektiokohtaan ei suositella injisoitavaksi yli 1 grammaa.

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

Anto laskimoon

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

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

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

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

Liuoksen väri käyttökuntoon saattamisen jälkeen on vaaleankeltaisesta keltaiseen, riippuen säilytyksen kestosta, pitoisuudesta ja käytetystä liuottimesta, mutta tämä ei vaikuta vaikuttavan aineen tehoon. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole hiukkasia, saa käyttää.

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 (penisilliinit, monobaktaamit tai karbapeneemit).

Keftriaksoni on vasta-aiheinen:

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

täysiaikaisilla vastasyntyneillä (28 päivän ikään saakka), seuraavissa tapauksissa:

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

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

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

Lidokaiinia sisältäviä keftriaksoniliuoksia ei saa koskaan antaa laskimoon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysoireet

Kuten kaikkien beetalaktaamiantibiottien käytön yhteydessä, vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita yliherkkyysoireita on raportoitu (ks. kohta 4.8). Vaikean yliherkkyysoireiden ilmaantuessa keftriaksonihoito on keskeytettävä välittömästi ja tarvittavat ensiaputoimenpiteet aloitettava. Ennen hoidon aloittamista on selvítettävä, onko potilaalla aikaisemmin ollut vaikeita yliherkkyysoireita keftriaksonille, muille kefalosporiineille tai muille beetalaktaamiantibiooteille. Varovaisuutta on noudatettava, jos keftriaksonia annetaan potilaille, joilla on aikaisemmin ollut ei-vaikeaksi katsottu yliherkkyysoireita 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 spirokeettainfektio, voi ilmaantua pian keftriaksonihoidon aloittamisen jälkeen Jarisch-Herxheimerin reaktio. Jarisch-Herxheimerin reaktio paranee tavallisesti itsestään tai siihen voidaan antaa oireenmukaista hoitoa. Jos tällainen reaktio ilmaantuu, antibioottihoitoa ei saa lopettaa.

Yhteisvaikutukset kalsiumia sisältävien valmisteiden kanssa

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

Potilaan iästä riippumatta keftriaksonia ei saa sekoittaa eikä antaa samanaikaisesti laskimoon annettavan kalsiumia sisältävän liuoksen kanssa edes eri infuusioletkujen kautta tai eri infuusiolehteen. Yli 28 päivän ikäisille potilaille keftriaksonia ja kalsiumia sisältäviä liuoksia voidaan kuitenkin antaa peräkkäin, jos käytetään letkuja eri infuusiolehteen, jos infuusiolehtu vaihdetaan tai jos letku huuhdellaan huolellisesti fysiologisella suolaliuoksella infuusiolehtien välillä saostumisen välttämiseksi. Jos kalsiumia sisältävä täydellinen parenteraalinen ravitsemushoito (TPN) jatkuvana

infuusiona on tarpeen, voi olla syytä harkita vaihtoehtoista bakteerilääkitystä, johon ei liity vastaavaa saostumariskiä. Jos keftriaksonin käyttöä jatkuvaa ravitsemushoitoa tarvitsevalla potilaalla pidetään välttämättömänä, TPN-liuos ja keftriaksoni voidaan antaa samanaikaisesti, mutta eri infuusioletkujen kautta ja eri antokohtiin. Vaihtoehtoisesti TPN-infuusio voidaan keskeyttää keftriaksoni-infuusion ajaksi, ja infuusioletkut huuhdellaan liuosten annon välillä (ks. kohdat 4.3, 4.8, 5.2 ja 6.2).

Pediatriset potilaat

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 jotkin muutkin kefalosporiinit, voi 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 keftriaksoni, 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 verenkuvaa 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. Siksi 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-entsyymaattinen glukoosimääritys virtsasta saattaa olla virheellisesti positiivinen. Virtsasta tehtäviin glukoosimäärityksiin on keftriaksoni-hoidon aikana käytettävä entsyymaattista menetelmää (ks. kohta 4.8).

Keftriaksoni voi virheellisesti alentaa tietyillä verensokerin seurantalaitteilla arvioituja verisokeriarvoja. Katso kunkin laitteen käyttöohje. Vaihtoehtoisia testimenetelmiä tulee käyttää tarvittaessa.

Natrium

1 g:n injektiopullo: Tämä lääkevalmiste sisältää 82,8 mmol natriumia per injektiopullo, mikä vastaa 4,14 %:a aikuisen WHO:n suosituksen mukaisesta 2 g:n päivittäisestä natriumin saannista.

2 gramman injektiopullo: Tämä lääkevalmiste sisältää 165,6 mmol natriumia per injektiopullo, joka vastaa 8,28 %:a aikuisen WHO:n suosituksen mukaisesta 2 g:n päivittäisestä natriumin saannista.

Vähänatriumista ruokavaliota noudattavien potilaiden 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 patogeenien joukossa on keftriaksonille resistenttejä organismeja.

Lidokaiinin käyttö

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

Sappikivitauti

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

Sappistaasi

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

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

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

Ei-entsymaattisten glukoosimääritysten tulokset saattavat samoin olla virheellisesti positiivisia. Virtsasta 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 He delmällisyys, raskaus ja ime tys

Raskaus

Keftriaksoni läpäisee istukan. Keftriaksonin turvallisuudesta ihmisen raskauden aikana on vähän tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria vaikutuksia alkion/sikiön kehitykseen tai 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 yleisimmän 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		Kouristus
Kuulo ja tasapainoelin				Kiertohuimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Bronkospasmi	
Ruoansulatuselimi- stö	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 Glukosuria	Oliguria Saostuma munuaisissa (korjautuva)

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon ^a
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Laskimotulehdus Injektiokohdan kipu Kuume	Edeema Vilunväristykset	
Tutkimukset		Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus		Virheellinen positiivinen tulos Coombsin kokeessa ^b Virheellinen positiivinen tulos galaktosemiakokeessa ^b Virheellinen positiivinen tulos ei-entsymaattisessa 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.

Kuvaus joistakin haittavaikutuksista

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 vuorokauden ikäisillä), jotka ovat saaneet hoitona keftriaksonia ja kalsiumia laskimoon, on raportoitu harvinaisina tapauksina vaikeasteisia ja toisinaan kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia. Ruumiinavauksessa keuhkoissa ja munuaisissa on havaittu keftriaksonin kalsiumsuolan saostumia. Vastasyntyneiden suuri saostumien riski johtuu heidän pienemmästä veritilavuudestaan ja keftriaksonin pidemmästä puoliintumisajasta aikuisiin verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Keftriaksonisaostumia virtsatiehen on raportoitu, lähinnä lapsilla, jotka ovat saaneet suuria vuorokausiannoksia (esim. ≥ 80 mg/kg/vrk tai yli 10 gramman kokonaisannoksia, ja joilla oli muita riskitekijöitä (esim. nesterajoitus tai hoito vuodelevossa). Tällaiset tapahtumat voivat olla oireisia tai oireettomia, ne saattavat johtaa virtsanjohtimen tukkeumaan ja munuaisten äkilliseen vajaatoimintaan mutta korjautuvat keftriaksonihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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), karbapenemaasit 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).

Herkkyytestauksen raja-arvot

EUCAST:n (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing v. 8.0, voimassa 1.1.2018 alkaen) 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	> 2
Viridans-ryhmän streptokokit	≤ 0,5	≤ 0,5

<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,125 ^c	> 0,125
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,06	> 0,06
Lajeihin liittymättömät	≤ 1	> 2

a. Herkkyys päätelty herkkyudesta kefoksitiinille.

b. Herkkyys päätelty herkkyudesta penisilliinille.

c. Resistentit isolaatit ovat harvinaisia, eikä niitä ole vielä raportoitu. Tällaisten isolaattien tunnistus ja herkkyystestin tulos on vahvistettava ja näyte on lähetettävä viitelaboratorioon.

Kliininen teho tiettyjä patogeeneja kohtaan

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

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

Yleisesti herkät lajit
<p><u>Grampositiiviset aerobit</u></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkkä)^f Koagulaasinegatiiviset stafylokokit (metisilliinille herkkä)^f <i>Streptococcus pyogenes</i> (ryhmä A) <i>Streptococcus agalactiae</i> (ryhmä B) <i>Streptococcus pneumoniae</i> Viridans-ryhmän streptokokit</p> <p><u>Gramnegatiiviset aerobit</u></p> <p><i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Treponema pallidum</i></p>
Lajit, joiden hankittu resistenssi voi aiheuttaa ongelmia
<p><u>Grampositiiviset aerobit</u></p> <p><i>Staphylococcus epidermidis</i>⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i>⁺ <i>Staphylococcus hominis</i>⁺</p> <p><u>Gramnegatiiviset aerobit</u></p> <p><i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i></p>

Escherichia coli[%]
Klebsiella pneumoniae[%]
Klebsiella oxytoca[%]
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Anaerobiset bakteerit

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.
Clostridium perfringens

Luontaisesti resistentit mikrobit

Grampositiiviset aerobit

Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Gramnegatiiviset aerobit

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobiset bakteerit

Clostridium difficile

Muut:

Chlamydia 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 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Anto 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.

Anto 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 gramman annoksen jälkeen. Laskimoon infuusiona annettujen keftriaksoniannosten 500 mg, 1 g ja 2 g jälkeen keftriaksonipitoisuudet plasmassa ovat noin 80 mg/l annoksen 500 mg jälkeen, 150 mg/l annoksen 1 g jälkeen ja 250 mg/l annoksen 2 g jälkeen.

Jakautuminen

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

Kulkeutuminen tiettyihin kudoksiin

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

Sitoutuminen proteiineihin

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Keftriaksonin (sitoutuneen ja sitoutumattoman) kokonaispuhdistuma plasmasta 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 puoliintumisaajan pitenemisen selittää kompensoivan puhdistuman lisääntyminen muualla kuin munuaisissa, mikä aiheutuu keftriaksonin proteiiniin sitoutumisen vähenemisellä ja vastaavasti muualla kuin munuaisissa tapahtuvan puhdistuman lisääntymisellä.

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla keftriaksonin eliminaation puoliintumisaika ei pitene, koska munuaispuhdistuma lisääntyy. Tämä johtuu myös keftriaksonin vapaan fraktion lisääntymisestä

plasmassa, mikä osaltaan edistää havaittua kokonaislääkeaineen puhdistuman paradoksaalista lisääntymistä, jolloin jakautumistilavuus suurenee vastaavasti kuin kokonaispuhdistuma.

Iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

Keftriaksonin puoliintumisaika on vastasyntyneillä pidentynyt. Vapaan keftriaksonin pitoisuus syntymästä 14 vuorokauden ikään saakka saattaa suurentua esimerkiksi glomerulussuodatuksen vähenemisen vuoksi tai proteiiniin sitoutumisesta tapahtuvien muutosten seurauksena. Puoliintumisaika on lapsuusaikana lyhyempi kuin vastasyntyneillä tai aikuisilla. Kokonaiskeftriaksonin puhdistuma plasmasta ja jakautumistilavuus ovat vastasyntyneillä, imeväisikäisillä ja lapsilla suuremmat kuin aikuisilla.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Farmakokineettinen-farmakodynaaminen indeksi, jonka osoitettiin, kuten muillakin beetalaktaameilla, korreloivan parhaiten tehon *in vivo* kanssa, on 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 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 liuos) ei saa käyttää keftriaksoni-injektiopullojen käyttökuntoon saattamisessa tai käyttökuntoon saatetun injektiopullon jatkolaimentamisessa laskimoon antoa varten saostumisriskin

takia. Keftriaksonia ei saa sekoittaa eikä antaa samanaikaisesti kalsiumia sisältävien liuosten kanssa mukaan lukien täydellinen parenteraalinen ravitsemushoitoisuus (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.4 ja 4.8).

Jos aikomuksena on hoitaa keftriaksonin ja muun antibiootin yhdistelmällä, antoa ei saa suorittaa samalla ruiskulla tai samalla infuusioliuksella.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Käyttökuntoon saatetun liuoksen kesto aika: Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 6 tuntia 25 °C:ssa ja 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste on käytettävä välittömästi, ellei avaamiseen käytetty menetelmä estä mikrobiologisen kontaminaation riskiä. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä injektio pullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

15 ml:n lasinen injektio pullo, jossa on kuminen tulppa ja sininen alumiinikorkki. Injektio pullo sisältää steriilin, lähes valkoisen tai kellertävän kiteisen jauheen.

50 ml:n lasinen injektio pullo, jossa on kuminen tulppa ja punainen alumiinikorkki. Injektio pullo sisältää steriilin, lähes valkoisen tai kellertävän kiteisen jauheen.

Pakkaus koot: 1, 10 ja 100 injektio pulloa.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittely ohjeet

Injektio- ja infuusioliuosten valmisteleminen

Keftriaksoni: ei pidä sekoittaa samaan ruiskuun muun lääkkeen kuin 1,06-prosenttisen lidokaiinihydrokloridi-liuoksen kanssa (vain lihaksensisäiseen injektioon).

Injektio lihakseen: 1 g keftriaksonia liuotetaan 3,5 ml:aan 1,06-prosenttista lidokaiinihydrokloridi-liuosta. Liuos on annettava syvässä injektio na lihakseen. 1 grammaa suuremmat annokset tulee jakaa ja ne on injektio itava useampaan kuin yhteen kohtaan.

Lidokaiiniliuoksia ei pidä antaa laskimoon.

Injektio laskimoon: 1 g keftriaksonia liuotetaan 10 ml:aan injektio nesteisiin käytettävää vettä. Injektio annetaan suoraan laskimoon tai laskimoinfuusio on tarkoitettu letkun kautta 5 minuutin aikana.

Infuusio laskimoon: 2 g keftriaksonia liuotetaan 40 ml:aan yhtä seuraavista kalsiumia sisältämättömistä liuoksista: 5- tai 10-prosenttinen glukoosi-injektio, natriumkloridi-injektio, natriumkloridi- ja glukoosi-injektio (0,45 % natriumkloridia ja 2,5 % glukoosia), 6 % dekstraania 5-prosenttisessä glukoosi-injektio na, 6-10-prosenttiset hydroksietyyliä rkkelys-infuusio t. Infuusio on annettava vähintään 30 minuutin aikana. Infuusio letku on huuhdeltava jokaisen infuusion jälkeen.

Laskimoon annettavan injektio n pitoisuus: 100 mg/ml

Laskimoon annettavan infuusion pitoisuus: 50 mg/ml

(Lisätietoa, ks. kohta 4.2).

Korvausarvo 1 grammalle keftriaksonia on 0,6 ml, kun se saatetaan käyttökuntoon 10 ml:lla injektioneiteisiin käytettävää vettä.

Korvausarvo 1 grammalle keftriaksonia on 0,68 ml, kun se saatetaan käyttökuntoon 3,5 ml:lla 1,06-prosenttista lidokaiinihydrokloridi-liuosta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Liuksen väri käyttökuntoon saattamisen jälkeen on vaaleankeltaisesta keltaiseen, riippuen säilytyksen kestosta, pitoisuudesta ja käytetystä liuottimesta, mutta tämä ei vaikuta vaikuttavan aineen tehoon.

Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, saa käyttää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

QILU PHARMA SPAIN S.L.

Paseo de la Castellana 40,

planta 8, 28046 - Madrid

Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Ceftriaxon Qilu 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten: MT-nr. 35062

Ceftriaxon Qilu 2 g injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten: MT-nr. 35063

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.08.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.08.2019