

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rocephalin cum lidocain 1 g injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Rocephalin cum lidocain 1 g injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää keftriaksoninatriumia määrän, joka vastaa 1 g:aa keftriaksonia. 1 ml liuotinta sisältää 10 mg lidokaiinihydrokloridia, mikä vastaa 35 mg:aa lidokaiinihydrokloridia 3,5 ml:ssa liuotinta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kuiva-aine: valkoinen tai kellertävän oranssi kiteinen jauhe.

Liuotin: kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

Rocephalin cum lidocain -valmistetta voidaan käyttää:

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

kuumeista neutropeniaa sairastavien potilaiden hoitoon, kun aiheuttajaksi epäillään bakteeri-infektiota bakteremiaa sairastavien potilaiden hoitoon, kun se liittyy tai sen epäillään liittyvän johonkin edellä mainituista infektioista (ks. kohta 4.4).

Rocephalin cum lidocain -valmistetta on annettava muiden bakteerilääkkeiden kanssa, jos infektion mahdollisesti aiheuttanut bakteeri ei kuulu sen vaikutuskiertoon.

Viralliset ohjeet bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on otettava 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 (≥ 50 kg:n painoiset) lapset

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

* Dokumentoidussa bakteremiassa on harkittava suurimpien suositusannosten käyttöä.

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

Erityistä annostusta edellyttävät käyttöaiheet aikuisilla ja yli 12-vuotiailla (≥ 50 kg:n painoiset) lapsilla:

Akuutti välikorvatulehdus

Rocephalin cum lidocain -valmistetta voidaan antaa 1–2 g:n kerta-annos lihakseen. Jos potilas on vaikeasteisesti sairas tai aikaisemmin annettu hoito ei ole tehonnut, rajallisen tiedon mukaan Rocephalin cum lidocain voi olla tehokas, kun sitä annetaan 1–2 g lihakseen 3 vuorokauden ajan.

Leikkauskohdan infektioiden estohoito ennen leikkausta

2 g kerta-annoksena ennen leikkausta.

Tippuri

500 mg kerta-annoksena lihakseen.

Syfilis

Yleinen suositusannos on 500 mg – 1 g kerran vuorokaudessa. Annos suurennetaan hermoston syfiliksen hoidossa 2 g:aan kerran vuorokaudessa 10–14 vuorokauden ajan. Annossuositukset syfiliksen, hermoston syfilis mukaan lukien, hoitoon perustuvat hyvin rajalliseen tietoon. Kansalliset tai paikalliset ohjeet on otettava huomioon.

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

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

Pediatriset potilaat

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

Jos lapsen paino on vähintään 50 kg, annetaan tavanomainen aikuisten annos. Lidokaiinin suurin kerta-annos lapsille ei saa ylittää annosta 5 mg/painokg. Suurin annos ylipainoisille lapsille lasketaan sukupuolen ja iän mukaisen ihanpainon perusteella.

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

* Dokumentoidussa bakteremiassa on harkittava suurimpien suositusannosten käyttöä.

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

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

Akuutti välikorvatulehdus

Akuutin välikorvatulehduksen hoidon aloitukseen voidaan Rocephalin cum lidocain -valmistetta antaa kerta-annos 50 mg/kg lihakseen. Jos lapsen sairaus on vaikea-asteinen tai aluksi annettu hoito ei ole tehonnut, rajallisen tiedon mukaan Rocephalin cum lidocain 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 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

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

Keftriaksoniannos*	Antotiheys	Käyttöaiheet
20–50 mg/kg	Kerran vuorokaudessa	Vatsansisäiset infektiot
		Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
		Komplisoituneet virtsatieinfektiot (pyelonefriitti mukaan lukien)
		Avohoitopneumonia
		Sairaalanpneumonia
		Luu- ja nivelinfektiot
		Kuumeista neutropeniaa sairastavien potilaiden hoito, kun aiheuttajaksi epäillään bakteerinfektiota
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 Rocephalin cum lidocain -valmistetta antaa kertaannos 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. Annossuosituksat 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 (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

Rocephalin cum lidocain voidaan antaa injektiona syväälle lihakseen. Injektiot lihakseen annetaan syväälle johonkin suurehkoon lihakseen. Samalle puolelle ei suositella injisoitavaksi yli 1 g:aa.

Koska liuottimena käytetään lidokaiinia, näin saatua liuosta ei saa milloinkaan antaa laskimoon (ks. kohta 4.3). Ennen valmisteen injisoimista on varmistettava aspiroimalla, ettei injektiota anneta vahingossa laskimoon.

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

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

Keftriaksoni

Yliherkkyys keftriaksonille, muille kefalosporiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisempi vaikea yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio) muille beetalaktaamiantibioteille (penisiliinit, monobaktaamit tai karbapeneemit).

Keftriaksoni on vasta-aiheinen:

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

täysiaikaisilla vastasyntyneillä (28 päivän ikään saakka), seuraavissa tapauksissa

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

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

Lidokaiini

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

- Tiedossa oleva yliherkkyys lidokaiinille tai muille amidipuudutteille.
- Täydellinen eteis-kammiokatkos.
- Hypovolemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Keftriaksoni

Yliherkkyysreaktiot

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

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

Yhteisvaikutukset kalsiumia sisältävien valmisteiden kanssa

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

Potilaan iästä riippumatta keftriaksonia ei saa sekoittaa eikä antaa samanaikaisesti laskimoon annettavan kalsiumia sisältävän liuoksen kanssa edes eri infuusioletkujen kautta tai eri infuusiokohtaan. Yli 28 päivän ikäisille potilaille keftriaksonia ja kalsiumia sisältäviä liuoksia voidaan kuitenkin antaa peräkkäin, jos käytetään letkua eri infuusiokohdissa, jos infuusioletku vaihdetaan tai jos letku huuhdellaan huolellisesti fysiologisella

suolaliuksella infuusioiden välillä saostumisen välttämiseksi. Jos kalsiumia sisältävä täydellinen parenteraalinen ravitsemushoito (TPN) jatkuvana infuusiona on tarpeen, voi olla syytä harkita vaihtoehtoisia bakteerilääkitystä, johon ei liity vastaavaa saostumariskiä. Jos keftriaksonin käyttöä jatkuvaa ravitsemushoitoa tarvitsevilla potilailla 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

Rocephalin cum lidocain -hoidon turvallisuutta ja tehoa vastasyntyneille, imeväisikäisille ja lapsille on varmistettu kohdassa annostus ja antotapa kuvatuilla annoksilla (ks. kohta 4.2). Tutkimukset ovat osoittaneet, että keftriaksoni, kuten jotkut muutkin kefalosporiinit, voivat syrjäyttää bilirubiinin seerumin albumiinista.

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

Immuunivälitteinen hemolyyttinen anemia

Kefalosporiinien luokkaan kuuluvia bakteerilääkkeitä, kuten Rocephalin cum lidocainia, 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 Rocephalin cum lidocain -hoidon aikana.

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

Pitkäaikaishoito

Täydellinen verenkova 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 lievästä hengenvaaralliseen. Tämä diagnoosi on syytä ottaa huomioon, jos keftriaksonihoidon aikana tai sen jälkeen ilmaantuu vaikeaa ripulia (ks. kohta 4.8). Keftriaksonihoidon keskeyttämistä ja *Clostridium difficile* -täsähoitoa on harkittava. Peristaltiikkaa estäviä lääkevalmisteita ei saa antaa.

Resistenttien mikrobien aiheuttamia superinfektioita voi esiintyä, kuten muidenkin bakteerilääkkeiden käytön yhteydessä.

Vaikea munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on vaikeaa munuaisten ja maksan vajaatoimintaa, turvallisuuden ja tehon tarkkaan kliinistä seurantaa suositellaan (ks. kohta 4.2).

Vaikutukset serologisiin testeihin

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

Ei-entsymaattinen glukoosimääritys virtsasta saattaa olla virheellisesti positiivinen. Virtsaista tehtäviin glukoosimäärityksiin on Rocephalin cum lidocain-hoidon aikana käytettävä entsymaattista menetelmää (ks. kohta 4.8).

Keftriaksoni saattaa virheellisesti alentaa joillakin verensokerimittareilla saatuja verensokeriarvojen mittaustuloksia. Ks. laitteen käyttöohjeet. Tarvittaessa tulee käyttää jotakin muuta testimenetelmää.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 85,4 mg natriumia per 1 g:n injektiopullo, joka vastaa 4,3 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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.

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

Rocephalin cum lidocain -hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu haimatulehdusta, joka on saattanut johtua sappitieobstruktiosta (ks. kohta 4.8). Useimmissa tapauksissa potilailla oli taustalla sappistaasiin tai mikroskooppisiin sappisaostumiin altistavia riskitekijöitä, esim. edeltävä suuri hoito, vaikea sairaus tai täydellinen parenteraalinen ravitseminen. Rocephalin cum lidocain -hoitoon liittyvien sappisaostumien mahdollista osuutta haimatulehduksen laukaisijana tai sen kehitymistä edistävänä tekijänä ei voida sulkea pois.

Munuaiskivitauti

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

Jarisch-Herxheimerin reaktio (JHR)

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

Lidokaiini

Lidokaiinin (jota on lihakseen annettavan injektionesteen liuottimessa) käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on myasthenia gravis, epilepsia, sydämen johtumishäiriötä, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, bradykardia tai hengityslama. Lidokaiinin käytössä pitää olla varovainen myös, jos lääkeaineiden yhteisvaikutuksista lidokaiinin kanssa tiedetään olevan seurauksena, että joko sen hyötyosuus suurenee tai vaikutukset ovat additiivisia (esim. fenytoini) tai hidastavat sen eliminaatiota (esim. maksan tai munuaisten vajaatoiminta), jolloin lidokaiinin metaboliitit saattavat kertyä elimistöön.

Lihakseen annettu lidokaiini saattaa suurentaa kreatiniinifosfokinaasipitoisuutta, mikä voi häiritä akuutin sydäninfarktin diagnosointia. Lidokaiinin on osoitettu olevan eläimille porfyriinogeeninen, joten sen käyttöä pitää välttää, jos henkilöllä on porfyria.

Lidokaiinin optimaalista pitoisuutta seerumissa vastasyntyneille toksisuuden (kuten kouristukset ja sydämen rytmihäiriöt) välttämiseksi ei tiedetä tässä ikäryhmässä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Keftriaksoni

Rocephalin cum lidocain -injektiopullojen käyttökuntoon saattamisessa tai käyttökuntoon saatetun valmisteiden jatkolaimentamiseen ei saa käyttää kalsiumia sisältäviä liuottimia, kuten Ringerin liuosta tai Hartmannin liosta, koska liuos voi tällöin saostua. Keftriaksonin ja kalsiumin saostuminen voi tapahtua myös, jos keftriaksoni sekoitetaan kalsiumia sisältäviin liuoksiin samassa antolaitteessa. Keftriaksonia ei saa antaa samanaikaisesti kalsiumia sisältävien laskimoon annettavien liuosten kanssa, mukaan lukien jatkuva kalsiumia sisältävä infuusio, kuten Y-hanan kautta annettava parenteraalinen ravitsemus. Potilaille voidaan kuitenkin vastasyntyneitä lukuun ottamatta antaa keftriaksonia ja kalsiumia sisältävät liuokset peräkkäin, jos infuusiioletku huuhdellaan huolellisesti infuusioliuosten välillä tähän soveltuvalle nesteelle. Aikuisilla ja vastasyntyneiden napanuoraveren plasmasta tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että vastasyntyneillä on suurempi keftriaksonin kalsiumsuolojen saostumisriski (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 ja 6.2).

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

Aminoglykosidien munuaistoksisuudesta käytettäessä niitä yhdessä kefalosporiinien kanssa on havaittu ristiriitaista näyttöä. Aminoglykosidipitoisuuksia (ja munuaisten toimintaa) suositellaan näissä tapauksissa seuraamaan kliinisessä hoidossa tarkoin.

Kloramfenikolin ja keftriaksonin yhdistelmän käytössä on *in vitro* -tutkimuksissa todettu antagonistisia vaikutuksia. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta.

Yhteisvaikutuksia ei ole raportoitu keftriaksonin ja oraalisten kalsiumia sisältävien valmisteiden välillä eikä lihakseen annettavan keftriaksonin ja (laskimoon tai suun kautta annettavien) kalsiumia sisältävien valmisteiden välillä.

Keftriaksonia saaneiden potilaiden Coombsin testitulokset voi olla virheellisesti positiivinen.

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

Ei-entsyymattisten glukoosimäärytysten tulokset saattavat samoin olla virheellisesti positiivisia. Virtsasta keftriaksonihoidon aikana tehtävät glukoosipitoisuuden määrytykset on siksi tehtävä entsyymattisia menetelmiä käyttäen.

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

Probenesidin samanaikainen antaminen ei vähennä keftriaksonin eliminaatiota.

Lidokaiini

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset: lidokaiini on CYP450-entsyymien CYP1A2 ja CYP3A4 substraatti. CYP:n estäjien (esim. klaritromysiini, erytromysiini, simetidiini) samanaikainen antaminen voi siten estää lidokaiinin metaboliaa, ja entsyymien indusoijien (esim. barbituraatit, karbamatsepiini, fenytoiini, primidoni, rifampisiini) samanaikainen käyttö voi lisätä lidokaiinin metaboliaa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset: Amidityyppisten paikallispuudutteen rakenteellisten analogien (esim. rytmihäiriölääkkeet, kuten meksiletiini tai tokainidi) samanaikaisessa käytössä systeemiset toksiset vaikutukset voivat olla additiivisia. Jos potilas käyttää samanaikaisesti tällaisia lääkevalmisteita, lihakseen annettava Rocephalin cum lidocain -injektio (jonka liuotin sisältää lidokaiinia) pitää tämän vuoksi antaa erityisen varoen. Lidokaiini voi voimistaa lihasrelaksanttien vaikutuksia. Lue samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Keftriaksoni

Raskaus

Keftriaksoni läpäisee istukan. Keftriaksonin turvallisuudesta ihmisen raskauden aikana on vähän tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria vaikutuksia alkion/sikiön, perinataaliseen ja postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Keftriaksonia saa käyttää raskauden aikana ja etenkin raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana vain, jos hyödyt ovat riskejä suuremmat.

Imetys

Keftriaksoni erittyy pieninä pitoisuuksina ihmisen rintamaitoon, mutta keftriaksoni ei terapeuttisina annoksina oletettavasti vaikuta imetettävään lapseen. Ripulin ja limakalvojen 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.

Lidokaiini

Raskaus

Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia sikiöön. Lidokaiinia ei kuitenkaan saa antaa raskauden alkuvaiheessa, paitsi jos hyötyjen arvioidaan olevan riskejä suuremmat.

Imetys

Pieniä määriä lidokaiinia erittyy rintamaitoon. Vaikka allergisen reaktion mahdollisuus on pieni, se on kuitenkin otettava huomioon, kun lidokaiinia annetaan imettäville äideille.

Hedelmällisyys

Lidokaiinin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

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

Keftriaksoni

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

Keftriaksonihoitoon liittyneiden haittavaikutusten yleisyys todettiin kliinisissä tutkimuksissa.

Haittavaikutusten yleisyys luokitellaan seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon^a
Infektiot		Sukupuolielinten sieni-infektio	Pseudo-membranoottinen koliitti ^b	Superinfektio ^b
Veri ja imukudos	Eosinofilia Leukopenia Trombosytopenia	Granulosytopenia Anemia Koagulopatia		Hemolyyttinen anemia ^b Agranulosytoosi

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tunteaton^a
Immuunijärjestelmä				Anafylaktinen sokki Anafylaktinen reaktio Anafylaktoidinen reaktio Yliherkkyys ^b Jarisch-Herxheimerin reaktio ^b
Hermosto		Päänsärky Huimaus		Kouristukset
Kuulo ja tasapainoelin				Kiertohuimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Bronkospasmi	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli ^b Löysät ulosteet	Pahoinvointi Oksentelu		Haimatulehdus ^b Stomatiitti Kielitulehdus
Maksa ja sappi	Suurentunut maksaentsyymipitoisuus			Saostuma sappirakossa ^b Kernikterus
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Kutina	Nokkosihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ^b Toksinen epidermaalinen nekrolyysi ^b Erythema multiforme Akuutti yleistynyt eksantema-toottinen pustuloosi Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) ^b

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon^a
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 ^b Virheellinen positiivinen tulos galaktosemia-kokeessa ^b Virheellinen positiivinen tulos ei-entsyymaattisessa glukoosimäärityksessä ^b

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

^b Ks. kohta 4.4

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

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

Keftriaksonin kalsiumsuolan saostuminen

Keskosina ja täysiaikaisina syntyneillä vastasyntyneillä (< 28 päivän ikäisillä), jotka ovat saaneet hoitona keftriaksonia ja kalsiumia laskimoon, on raportoitu harvinaisina tapauksina vaikea-asteisia ja toisinaan kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia. Ruumiinavauksessa keuhkoissa ja munuaisissa on havaittu keftriaksonin kalsiumsuolan saostumia. Vastasyntyneiden suuri saostumien riski johtuu heidän pienemmästä veritilavuudestaan ja pidemmästä keftriaksonin puoliintumisajasta aikuisiin verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Keftriaksonin saostumista virtsateihin on raportoitu lähinnä suuria annoksia (esim. ≥ 80 mg/kg/vrk tai yli 10 gramman kokonaisannoksia) saaneilla lapsilla, joilla on myös muita riskitekijöitä (esim. elimistön kuivumistila, hoito vuodepotilaana). Tällainen tapahtuma saattaa olla oireeton tai oireinen ja siitä saattaa aiheutua virtsanjohdintukos ja munuaisten äkillinen postrenaalinen vajaatoiminta, joka korjautuu yleensä keftriaksonihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Keftriaksonin kalsiumsuolojen saostumista sappirakkoon on havaittu, pääasiassa tavanomaista suositusannoksia suuremmilla annoksilla hoidetuilla potilailla. Lapsilla tehdyt prospektiiviset tutkimukset ovat osoittaneet, että

laskimoon tapahtuvaan antoon liittyvä saostumien ilmaantuvuus vaihtelee, joissakin tutkimuksissa ilmaantuvuus oli yli 30 %. Ilmaantuvuus näyttää olevan vähäisempää hitaan infuusion (20–30 minuuttia) yhteydessä. Tämä vaikutus on tavallisesti oireeton, mutta saostumiin on harvinaisissa tapauksissa liittynyt klinisiä oireita, kuten kipua, pahoinvointia ja oksentelua. Tällöin suositellaan oireiden hoitoa. Saostumat häviävät yleensä keftriaksonihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Lidokaiini

Seuraavassa esitettävät tiedot kuvastavat haittavaikutuksia, joita on havaittu lidokaiinin käytössä. Keftriaksonin ja lidokaiinin käytöstä yhdistelmänä ei ole spesifisiä tietoja.

Lidokaiinin haittavaikutukset johtuvat tavallisesti suurentuneesta pitoisuudesta plasmassa, joka aiheutuu laskimoon tahattomasti annetusta injektioista, liian suuresta annoksesta tai nopeasta imeytymisestä hyvin verisuonittuneilla alueilla. Haittavaikutukset voivat myös johtua yliherkkyydestä, idiosynkrasiasta tai joidenkin potilaiden heikentyneestä sietokyvystä. Systeminen toksisuus kohdistuu lähinnä keskushermostoon ja/tai sydämeen ja verenkiertoon.

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tunteaton
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet (allergiset tai anafylaktoidiset reaktiot tai anafylaktinen sokki)	
Psyykkiset häiriöt				Hermostuneisuus
Hermosto				Huimaus tai pyörrytyksen tunne Vapina Parestesiat suun ympärillä Kielen tunnottomuus Uneliaisuus Kouristukset Kooma
Silmät				Näön sumeneminen Kahtena näkeminen Ohimenevä sokeus
Kuulo ja tasapainoelin				Tinnitus Herkkäkuuloisuus
Sydän				Bradykardia Sydänlihaskrampit Sydämen rytmihäiriöt Sydänpysähdys
Verisuonisto				Hypotensio Verenkiertokollapsi

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Hengenahdistus Bronkospasmi Hengityslama.
Ruoansulatuselimistö				Pahoinvointi Oksentelu
Iho ja ihonalainen kudos				Nokkosihottuma Turvotus (mukaan lukien angioedeema ja kasvojen turvotus)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Keftriaksoni

Oireet

Yliannoksen yhteydessä oireina voi esiintyä pahoinvointia, oksentelua ja ripulia.

Hoito

Hemodialyysi tai peritoneaalidialyysi ei pienennä keftriaksonin pitoisuuksia. Spesifistä antidoottia ei ole. Hoidon tulee olla oireenmukaista.

Lidokaiini

Oireet

Lidokaiiniyliannos voi ilmetä keskushermoston ohimenevänä stimulaationa, jonka varhaisvaiheen oireita ovat haukottelu, levottomuus, huimaus, pahoinvointi, oksentelu, dysartria, ataksia, kuulo- ja näköhäiriöt. Kohtalaisten myrkytysten yhteydessä voi esiintyä myös nykimistä ja kouristuksia. Tämän jälkeen voi ilmetä tajuttomuutta, hengityslamaa ja kooma. Hyvin vaikea-asteisen myrkytyksen yhteydessä voi sydänlihaksen heikentyneen supistuvuuden ja impulssien johtumisen hidastumisen, hypotension ja verenkiertojärjestelmän kollapsin seurauksena oletettavasti ilmetä täydellinen eteis-kammiokatkos ja sydänpysähdys.

Hoito

Kouristukset, hypotensio ja hengityslama sekä sydäntapahtumat pitää hoitaa tarpeen mukaan. Jatkuva optimaalinen happaaminen ja ventilaatio sekä verenkierron tukeminen, samoin kuin asidoosin hoito, ovat elintärkeitä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Keftriaksoni

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

Vaikutusmekanismi

Keftriaksoni kiinnittyy penisilliiniä sitoviin proteiineihin ja estää siten bakteeriseinämän synteesiä. Tämä aiheuttaa soluseinän (peptidoglykaanin) biosynteesin häiriintymisen, mikä johtaa bakteerin solulyysiin ja kuolemaan.

Resistenssi

Bakteerien keftriaksoniresistenssi voi johtua yhdestä tai useammasta mekanismista, joita ovat:

- beetalaktamaasien aiheuttama hydrolyysi, mukaan lukien laajakirjoiset beetalaktamaasit (ESBL), karbepenemaasit ja Amp C -entsyymit, jotka voivat indusoitua tai derepressoitua pysyvästi tietyissä aerobisissa gramnegatiivisissa bakteerilajeissa
- penisilliiniä sitovien proteiinien heikentynyt affiniteetti keftriaksoniin
- gramnegatiivisten bakteerien soluseinämän läpäisemättömyys
- bakteerien ulospumppausmekanismit (effluksimekanismit).

Herkkyystestauksen raja-arvot

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

Patogeeni	Diluutiotesti (MIC, mg/l)	
	Herkkä	Resistentti
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	a..	a.
<i>Streptococcus</i> spp. (ryhmät A, B, C ja G)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 ^{c..}	> 2
Viridans-ryhmän streptokokit	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 ^{c.}	> 0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 ^{c.}	> 0,12
Lajeihin liittymättömät	≤ 1 ^{d.}	> 2

a. Herkkyys päätelty herkkyudesta kefoksitiinille.

b. Herkkyys päätelty herkkyudesta penisilliinille.

c. Isolaatit, joiden MIC-raja-arvo keftriaksonille on herkän kannan raja-arvon yläpuolella, ovat harvinaisia ja jos sellaisia todetaan, ne on testattava uudelleen. Jos testaustulos varmistuu, näyte on lähetettävä viitelaboratorioon.

d. Raja-arvot koskevat laskimoon annettavaa vuorokausiannosta 1 g x 1 ja suurempaa annosta, joka on vähintään 2 g x 1.

Kliininen teho tiettyjä patogeeneja kohtaan

Tiettyjen lajien hankitun resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallisen resistenssitilanteen tunteminen on tärkeää, varsinkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on syytä kysyä neuvoa asiantuntijoilta, mikäli paikallinen resistenssitilanne tunnetaan ja lääkkeen hyöty on kyseenalainen ainakin joidenkin infektioyppien hoidossa.

Yleisesti herkkät lajit

Grampositiiviset aerobit

Staphylococcus aureus (metisilliinille herkkä) £
Koagulaasinegatiiviset stafylokokit (metisilliinille herkkä) £
Streptococcus pyogenes (ryhmä A)
Streptococcus agalactiae (ryhmä B)
Streptococcus pneumoniae
Viridans-ryhmän streptokokit

Gramnegatiiviset aerobit

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

Lajit, joiden hankittu resistenssi voi aiheuttaa ongelmia

Grampositiiviset aerobit

Staphylococcus epidermidis⁺
Staphylococcus haemolyticus⁺
Staphylococcus hominis⁺

Gramnegatiiviset aerobit

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

Anaerobit

Bacteroides spp
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp
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-lajit
Chlamydophila-lajit
Mycoplasma-lajit
Legionella-lajit
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

Lidokaiini

Lidokaiini (lihakseen annettavan injektion liuotin sisältää lidokaiinia) on amidityyppinen paikallispuudute. Sitä käytetään paikallis- ja johtopuudutukseen, jotka perustuvat natriumkanavan salpaukseen. Lidokaiinin vaikutus alkaa nopeasti (noin viidentoista minuutin kuluttua lihakseen annetun injektion jälkeen). Vaikutus kestää noin kuudestakymmenestä yhdeksääkymmeneen minuuttiin lihakseen annetun injektion jälkeen.

Lidokaiinilaimennoksen (1 %) todettiin erässä kliinisessä tutkimuksessa vähentävän kipua (> 6-kertainen väheneminen kipua arvioivassa pisteetyksessä 15 minuuttia injektion jälkeen, $p < 0,01$) lihakseen annetun Rocephalin cum lidocain -injektion jälkeen.

5.2 Farmakokineetiikka

Seuraavassa esitettävät farmakokineettiset tulokset perustuvat erillisillä vaikuttavilla aineilla tehtyihin tutkimuksiin, joissa keftriaksoni tai lidokaiini annettiin yksinään. Lidokaiini ei vaikuta keftriaksonin farmakokineetiikkaan lihakseen annetun Rocephalin cum lidocain -injektion jälkeen.

Keftriaksoni

Imeytyminen

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, sappitiehyissä/maksassa, nielurisissa, keskikorvassa, 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 metaboloidu systeemisesti vaan muuntuu suolen bakteerien vaikutuksesta inaktiiviksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio

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

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Jos potilaalla on munuaisten tai maksan toimintahäiriö, keftriaksonin farmakokinetiikka muuttuu vain vähän, kun puoliintumisaika pitenee hieman (alle kaksinkertaiseksi), vaikka potilaalla olisi vaikea-asteisestikin heikentynyt munuaisten toiminta.

Munuaisten vajaatoimintaan liittyvän suhteellisen vähäisen 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.

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 annosriippuvia, 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 yksittäiseen kohdelajiin osalta (eli %T > MIC).

Lidokaiini

Imeytyminen

Lidokaiini imeytyy nopeasti, ja imeytymisnopeus riippuu injektiokohdan verisuonituksesta.

Jakautuminen

Lidokaiinin vakaan tilan jakautumistilavuus on 91 l.

Pääsy tiettyihin kudoksiin. Lidokaiini läpäisee istukan, ja sitoutumattoman lääkepitoisuuden tasapainotila saavutetaan nopeasti. Sitoutuminen sikiön plasman proteiineihin on vähäisempää kuin äidillä, minkä vuoksi kokonaispitoisuus sikiön plasmassa on pienempi.

Sitoutuminen proteiineihin. Lidokaiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on pitoisuudesta riippuvaista, ja sitoutuminen vähenee, kun pitoisuus suurenee. Pitoisuuden ollessa 1–5 mikrog/ml 60–80 % lidokaiinista sitoutuu proteiineihin. Sitoutuminen riippuu myös α 1-happaman glykoproteiinin pitoisuudesta plasmassa.

Lidokaiinin on osoitettu läpäisevän veri-aivoesteen.

Biotransformaatio

Lidokaiini metaboloituu lähinnä maksassa. Lidokaiinin pääasialliset metaboliitit ovat monoetyyliglysiiniksyliididi, glysiiniksyliididi, 2,6-dimetyylianiiliini ja 4-hydroksi-2,6-dimetyylianiiliini. Lidokaiinin N-dealkylaation monoetyyliglysiiniksyliididiksi katsotaan olevan sekä CYP1A2- että CYP3A4-välitteistä. Metaboliitti 2,6-dimetyylianiiliini muuntuu CYP2A6:n ja CYP2E1:n vaikutuksesta 4-hydroksi-2,6-dimetyylianiiliiniksi.

Eliminaatio

Bolusena laskimoon annetun lidokaiinin puhdistuma on 9–10 ml/min/kg. Bolusinjektiona laskimoon annetun lidokaiinin eliminaation puoliintumisaika on tyypillisesti 1,5–2 tuntia.

Monoetyyliglysiiniksyliididin puoliintumisaika on noin 2,3 tuntia, ja glysiiniksyliididin puoliintumisaika on noin 10 tuntia. Pitkäaikaikäytössä ne saattavat kertyä elimistöön.

Vain 3 % lidokaiinista erittyy munuaisten kautta muuttumattomana aineena. Noin 73 % lidokaiinista on havaittavissa virtsassa 4-hydroksi-2,6-dimetyylianiiliinimetaboliittina.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat.

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille laskimoon annetun lidokaiinin puoliintumisaika on noin kolminkertainen.

Lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (Cl_{cr} 30–60 ml/min) ei vaikuta lidokaiinin farmakokinetiikkaan, mutta saattaa lisätä glysiiniksyliididimetaboliitin kertymistä elimistöön, kun lidokaiini annetaan laskimoon. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lidokaiinin puhdistuma vähenee kuitenkin noin puoleen, ja sen puoliintumisaika pitenee noin kaksikertaiseksi, joten glysiiniksyliididimetaboliitin kertyminen elimistöön lisääntyy (Cl_{cr} < 30 ml/min).

Hemodialyysipotilailla, jotka saavat lidokaiiniannoksen laskimoon, lidokaiinin ja sen pääasiallisen metaboliitin monoetyyliglysiiniksyliididin farmakokinetiikka ei muutu merkittävästi.

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.

Keftriaksonin ja lidokaiinin yhdistelmällä ei ole tehty prekliinisiä tutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liutin: injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Keftriaksoni ei kirjallisuudessa esitettyjen raporttien perusteella ole yhteensopiva amsakriinin, vankomysiinin, flukonatsolin ja aminoglykosidien kanssa.

Keftriaksonia sisältäviä liuoksia ei saa sekoittaa muiden lääkeaineiden kanssa eikä lisätä niihin paitsi jotka on mainittu kohdassa 6.6. Etenkään kalsiumia sisältäviä laimentimia (esim. Ringerin tai Hartmannin liuosta) ei saa käyttää keftriaksoni-injektiopullojen käyttöönvalmistuksessa tai käyttöönvalmistetun injektiopullon jatkolaimentamisessa laskimoon antoa varten saostumisriskin takia. Keftriaksonia ei saa sekoittaa eikä antaa samanaikaisesti kalsiumia sisältävien liuosten kanssa mukaanlukien täydellinen parenteraalinen ravitsemushoitoliuos (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.4 ja 4.8).

Jos Rocephalin cum lidocain on tarkoitettu antamaan yhdistelmänä jonkin toisen antibiootin kanssa, niitä ei saa antaa samalla ruiskulla eikä samassa infuusioliuoksessa.

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo tai ampulli:

Injektiokuiva-aine, liuosta varten: 3 vuotta.

Liutin, liuosta varten: 5 vuotta.

Käyttökuntoon saatetun valmisteen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu vähintään 6 tuntia enintään 25 °C:ssa tai 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa olla edellä mainittua käytönaikaista kemiallista ja fysikaalista säilyvyysaikaa pidempiä.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Rocephalin cum lidocain 1 g injektiokuiva-aine ja liutin, liuosta varten

Tyyppin 1 Ph. Eur. kirkkaasta lasista valmistettu 15 ml:n injektiopullo, jossa on fluoributyylikumitulppa ja alumiinikorkki ja joka sisältää steriiliä kuiva-ainetta määrän, joka vastaa 1 g:aa keftriaksonia. Pakkauksessa on myös yksi tyyppin 1 väritön lasiampulli, jossa on 3,5 ml liuosta, joka sisältää 10 mg/ml lidokaiinihydrokloridia.

Pakkauskoot: 1 tai 5 injektiopulloa ja 1 tai 5 ampullia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektioliuoksen valmistaminen:

Liuos suositellaan käyttämään heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Rocephalin cum lidocain -valmistetta ei saa sekoittaa samaan ruiskuun minkään muun lääkkeen kanssa, lukuun ottamatta 1-prosenttista lidokaiinihydrokloridiliuosta (vain injektiona lihakseen).

Liuos on vaaleankeltainen tai ruskehtavan keltainen.

Rocephalin cum lidocain 1 g injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Lihakseen antoa varten 1 g Rocephalin cum lidocain -valmistetta liuotetaan 3,5 ml:aan pakkauksessa mukana olevaa liuotinta, joka sisältää 10 mg lidokaiinihydrokloridia ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä. Liuos annetaan tämän jälkeen injektiona syvälle lihakseen.

1-prosenttiseen lidokaiinihydrokloridiliuokseen lisätyn 1 g Rocephalin cum lidocain -injektiokuiva-aineen syrjäyttämä tilavuus on 0,71 ml. Lisättäessä 3,5 ml 1-prosenttista lidokaiinihydrokloridiliuosta käyttökuntoon saatetun liuoksen lopulliseksi pitoisuudeksi muodostuu 237,53 mg/ml.

1 g suuremmat annokset pitää jakaa pienempiin annoksiin ja injisoida useampaan kuin yhteen antokohtaan.

Ks. myös tiedot kohdasta 6.2.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Roche Oy, PL 12, 02181 Espoo.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9315

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.7.1986

Viiimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.12.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.3.2020