

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 1,0 g keftriaksonia keftriaksonidiniumhydraattina, 3,5 H₂O
Yksi injektiopullo sisältää 2,0 g keftriaksonia keftriaksonidiniumhydraattina, 3,5 H₂O

3. LÄÄKEMUOTO

1 g: injektiokuiva-aine, liuosta varten
2 g: infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Lähes valkoinen tai keltainen kiteinen jauhe

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keftriaksoni on tarkoitettu käytettäväksi seuraavien vakavien infektioiden hoitoon, silloin kun aiheuttajana on tai sen epäillään olevan keftriaksonille herkkä mikro-organismi ja parenteraalinen hoito on tarpeen (ks. kohta 5.1):

- Lymen borreliosin myöhäisemmät vaiheet (II ja III vaiheessa)
- ylempien virtsateiden vakavat infektiot (mukaan lukien pyelonefriitti) aikuisilla
- pneumonia, kun aiheuttajana on gram-negatiivinen bakteeri
- akuutti purulentti meningiitti.

Antibiootihoidon toteutuksessa on huomioitava kaikki käytettävissä oleva tieto paikallisesta antibioottiresistenssitilanteesta ja antimikrobista lääkehoitoa koskevat viralliset ja paikalliset ohjeet.

4.2 Annostus ja annostustapa

Keftriaksonin annos määräytyy kyseessä olevan potilaan iän, painon, ja munuaistoiminnan sekä infektion vaikeuden, sijainnin ja epäillyn tai todetun aiheuttajan mukaan. Kuten antibiootihoidoissa yleensä, myös keftriaksonihoitoa tulee jatkaa vähintään 48–72 tuntia sen jälkeen kun potilas on kuumeeton tai kun on todettu taudinaiheuttajan poistuneen elimistöstä. Kohdan 6.6. ja alla esitettyjen ohjeiden mukaisesti valmistettu keftriaksoniliuos voidaan antaa laskimonsisäisenä boluksena.

Kalsiumia sisältäviä liuottimia (esim. Ringerin liuos tai Hartmannin liuos) ei tule käyttää keftriaksonin käyttövalmiiksi saattamiseksi tai laimentamiseksi iv-annosteluun koska tällöin voi muodostua saostuma. Keftriaksonialiumsuaostuma voi muodostua myös jos keftriaksonia annostellaan suonsisäisesti samaa letkua käyttäen yhdessä kalsiumia sisältävän liuoksen kanssa. Tämän vuoksi keftriaksonia ja kalsiumia sisältäviä liuoksia ei tule sekoittaa tai annostella samanaikaisesti (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 6.2).

Lääke annostellaan vain kerran päivässä:

	Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset	Lapset (ikä 3 kuukautta-12 vuotta)*
Normaali annostus	1 – 2 g (enintään 4 g)	20 – 80 mg/kg jaettuna 1-2 annokseen
Lymen borrelioosi (II ja III vaiheessa)	50 mg/kg (enintään 2 g) 14 päivän ajan	50 mg/kg (enintään 2 g) 14 päivän ajan
Akuutti purulentti meningiitti **	Enintään 4 g	Aloituseros 100 mg/kg (enintään 4 g)

* Yli 50 kg:n painoisilla lapsilla voidaan käyttää normaalia aikuisten annostusta

** Taudin aiheuttajan tunnistamisen jälkeen annosta voi alentaa. Suositeltava hoidon kokonaiskesto:

N. meningitidis: 4 päivää

H. influenzae: 6 päivää

Streptococcus pneumoniae: 7 päivää

Vastasyntyneiden hoito, ks. kohta 4.4.

Iv-injektiot annetaan hitaana, 2-4 minuuttia kestäväenä injektiona. 50 mg/kg tai sitä suuremmat iv-annokset tulisi antaa hitaana, yli 30 minuuttia kestäväenä infuusiona.

Läkkäät:

Annosta ei tarvitse muuttaa ikääntyneille potilaille jos munuaisten ja maksan toiminta on normaalia.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta:

Annoksen pienentäminen ei ole tarpeen edellyttäen että joko maksan tai munuaisten toiminta on normaalia. Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (kreatiniini-puhdistuma < 10 ml/min), vuorokausiannos ei saa ylittää 2 g:aa.

Jos potilaalla on sekä munuaisten että maksan vajaatoiminta, plasman keftriaksonipitoisuuksia tulee seurata säännöllisin väliajoin ja annosta sovittaa tarpeen mukaan.

Dialyysipotilaat eivät tarvitse lisäannosta. Seerumin keftriaksonipitoisuuksia tulee kuitenkin seurata siltä varalta, että annosta on tarpeen muuttaa.

4.3 Vasta-aiheet

Keftriaksoni on vasta-aiheinen potilaille, joilla on tunnettu yliherkkyys beetalaktaamiantibiooteille. Penisilliinille yliherkkien potilaiden kohdalla on pidettävä mielessä allergisen ristireaktion mahdollisuus.

Keftriaksonia ei saa antaa

- jos potilas on yliherkkä kefalosporiineille
- keskosille korjattuun 41 viikon ikään asti (raskausviikot + elinviikot)
- täysiaikaisille vastasyntyneille (alle 28 päivän ikäisille)
 - joilla on keltaisuutta tai jotka ovat hypoalbumiiniemisiä tai asidoottisia, koska näissä tiloissa bilirubiinin sitoutuminen on todennäköisesti huonontunut
 - jos potilas tarvitsee (tai hänen odotetaan tarvitsevan) kalsiumia laskimoon tai kalsiumia sisältäviä infuusioita keftriaksoni-kalsiumisaostumien vaaran takia (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 6.2).
- hyperbilirubiiniememisille vastasyntyneille ja keskosille. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että keftriaksoni voi korvata bilirubiinin seerumin albumiiniin sitoutumisessa ja että näille potilaille voi mahdollisesti kehittyä bilirubiinienkefalopatia.

Lidokaiinin vasta-aiheet on suljettava pois ennen keftriaksonin pistämistä lihakseen, kun lidokaiinia käytetään liuottimena.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten muidenkin kefalosporiinin kohdalla, anafylaktista sokkia ei voida sulkea pois, vaikka potilashistoria kirjattaisiinkin huolellisesti.

Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa seuraavat tiedot huomioon: Keftriaksonin natriumsisältö:

Yksi pullo Ceftriaxone Copyfarm 1,0 g -valmistetta sisältää 83 mg (3,6 mval) natriumia.

Yksi pullo Ceftriaxone Copyfarm 2,0 g -valmistetta sisältää 166 mg (7,2 mval) natriumia.

Clostridium difficile -klostridiin liittyvää ripulia (CDAD) on raportoitu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden käytön yhteydessä, mukaan lukien keftriaksonin käytön, ja sen vakavuus voi olla miedosta ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Hoito bakteerilääkkeellä muuttaa koolonin normaalia flooraa ja johtaa *C. difficile*n ylikasvuun.

C. difficile tuottaa A- ja B-toksiineja, jotka myötävaikuttavat CDAD:n kehittymiseen. *C. difficile*n hypertoksiineja tuottavat kannat aiheuttavat lisääntyntä sairastuneisuutta ja kuolleisuutta, koska nämä infektiot voivat olla vaikeahoitaisia bakteerilääkityksen aikana ja voivat edellyttää koolonin poistoleikkausta. CDAD:n mahdollisuus on otettava huomioon kaikkien sellaisten potilaiden kohdalla, joilla esiintyy ripulia antibiootin käytön jälkeen. Tarkka potilashistorian kirjaus on tarpeen, koska CDAD:n on raportoitu esiintyvän yli kaksi kuukautta bakteerilääkekuurin jälkeen.

Jos CDAD:a epäillään tai se voidaan varmistaa, jatkuva *C. difficile*ä vastaan suuntaamattomien antibioottien käyttö täytyy ehkä keskeyttää. Asianmukainen neste- ja elektrolyyttihallinta, proteiinien lisääntö, *C. difficile*n antibioottihoito ja kirurginen arvio on aloitettava, jos se on kliinisesti aiheellista.

Kuten muidenkin bakteerilääkkeiden kohdalla, keftriaksonin käytön yhteydessä voi esiintyä superinfektioita, joissa esiintyy vastustuskykyisiä mikro-organismeja.

Varjoja, jotka on virheellisesti tulkittu sappikiviksi, on havaittu joissakin sappirakon kaikututkimuksissa yleensä käytettäessä suositeltua vakioannosta korkeampia annoksia. Nämä varjot ovat kalsium-keftriaksonisaostumia, jotka häviävät keftriaksonihoidon päätyttyä tai hoidon keskeytyksen jälkeen. Näihin löydöksiin on harvoin liittynyt oireita. Oireellisissa tapauksissa konservatiivinen ei-kirurginen hallinta on suositeltavaa. Keftriaksonihoidon keskeytys oireellisissa tapauksissa on lääkärin harkinnan varassa.

Keftriaksoni voi saostua sappirakkoon ja munuaisiin ja on sitten havaittavissa varjoina ultraäänitutkimuksessa (ks. kohta 4.8). Tätä voi esiintyä kaikenikäisillä potilailla, mutta se on todennäköisempää vauvoilla ja pienillä lapsilla, joille yleensä annetaan suurempi keftriaksoniannos painon perusteella. Lapsilla yli 80 mg/kg annoksia on vältettävä – lukuun ottamatta aivokalvontulehduksen hoidossa – sappisaostumien suurentuneen riskin takia. Selkeää näyttöä sappikivistä tai akuutin sappirakkotulehduksen kehittymisestä keftriaksonilla hoidetuille lapsille tai vauvoille ei ole, ja konservatiivinen sappirakon keftriaksonisaostumien hoito on suositeltavaa.

Mahdollisesti sappitukoksesta aiheutuneita haimatulehdustapauksia on raportoitu harvoin keftriaksonilla hoidetuilla potilailla. Useimmilla potilailla oli sappitilan ja sappilietteen riskitekijöitä esim. ennen suurta leikkausta, vakavaa sairautta ja täysparenteraalista ravinnonantoa. Keftriaksoniin liittyvän sappisaostuman laukaisimena tai yhteistekijänä toimimista ei voida sulkea pois.

Vaikeissa munuaisten ja maksan vajaatoimintatapauksissa annostusta on pienennettävä annettujen suositusten mukaisesti.

Jos yhdistelmähoito on aiheellista, keftriaksonia ja aminoglykosideja ei saa sekoittaa samassa ruiskussa tai samaan infuusioliuokseen.

Keftriaksonin turvallisuus ja teho vastasyntyneillä, imeväisillä ja lapsilla on määritetty Annostus ja antotapa -kohdassa kuvatuilla annoksilla. Tutkimukset ovat osoittaneet, että keftriaksoni, kuten jotkin muut kefalosporiinit, voi korvata bilirubiinin seerumin albumiinista. Keftriaksonia ei saa käyttää vastasyntyneille (erityisesti keskosille), koska näille potilaille voi kehittyä bilirubiinienkefalopatia.

Pitkittyneen hoidon aikana on otettava täysverenkuva säännöllisin väliajoin.

Ajoittaisten K-vitamiininpuutosten esiintyminen on otettava huomioon.

Suuret keftriaksonin laskimoannokset (>1 g tai ≥50 mg/kg) on annettava hitaasti (vähintään 30 minuutin kuluessa), jotta pitoisuudet sapessa eivät nouse korkeiksi.

Mikäli lidokaiinia käytetään liuottimena, keftriaksoniliuosta on annettava vain pistoksena lihakseen.

Yhteisvaikutukset kalsiumia sisältävien tuotteiden kanssa

Alle kuukauden ikäisillä keskosilla ja täysaikaisilla vastasyntyneillä on raportoitu kuolemaan johtaneita reaktioita keuhkojen ja munuaisten kalsium-keftriaksonisaostumiin. Ainakin yksi potilaista oli saanut keftriaksonia ja kalsiumia eri aikoina ja eri laskimoyhteyden kautta. Saatavilla olevissa tieteellisissä tiedoissa ei ole raportoitu vahvistetuista verisuonien sisäisistä saostumista potilailla, muuta kuin vastasyntyneillä, joita hoidettiin keftriaksonilla ja kalsiumia sisältävillä liuoksilla tai muunlaisilla kalsiumia sisältävillä tuotteilla. In vitro -tutkimukset osoittivat, että vastasyntyneillä on suurentunut keftriaksoni-kalsiumisaostumien riski verrattuna muihin ikäryhmiin.

Minkään ikäisillä potilailla keftriaksonia ei saa sekoittaa tai antaa samanaikaisesti kalsiumia sisältävien laskimoon annettavien liuosten kanssa, vaikka se tehtäisiinkin eri laskimoyhteyden kautta tai eri infuusiokohdassa.

Kuitenkin yli 28 päivää vanhoille potilaille keftriaksonia ja kalsiumia sisältäviä liuoksia voidaan antaa peräjälkeen, jos käytetään eri kohdassa olevia laskimoyhteyksiä tai jos laskimoyhteydet vaihdetaan tai huuhdellaan perusteellisesti fysiologisella suolaliuoksella infuusioiden välillä saostumisen estämiseksi. Niille potilaille, jotka tarvitsevat jatkuvasti kalsiumia sisältävien täysparenteraalisten ravintoliuosten infusointia, terveydenhuollon ammattilaiset voivat harkita vaihtoehtoisia bakteerilääkkeitä, joihin ei liity samanlaista saostumisriskiä. Jos keftriaksonin käyttö katsotaan tarpeelliseksi jatkuvaa ravintoa tarvitseville potilaille, täysparenteraalisia ravintoliuoksia ja keftriaksonia voidaan annostella samanaikaisesti, mutta eri kohdissa olevien laskimoyhteyksien kautta. Vaihtoehtoisesti täysparenteraalisen ravintoliuoksen infuusio voidaan lopettaa keftriaksoni-infuusion ajaksi, kuitenkin ottaen huomioon neuvon huuhdella laskimoyhteydet liuosten välillä (ks. kohdat 4.3, 4.8, 5.2 ja 6.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Munuaisten toimintahäiriöitä ei ole tähän mennessä havaittu suurten keftriaksoniannosten ja vahvojen diureettien (esim. furosemidin) samanaikaisen annostelun jälkeen. Disulfiramin vaikutusta muistuttavaa vaikutusta ei havaittu, kun alkoholia nautittiin keftriaksoniannoksen jälkeen. Keftriaksoni ei sisällä N-metyylitotetratsolipuoliskoa, joka liittyy tiettyjen muiden kefalosporiinien aiheuttamaan mahdolliseen etanoli-intoleranssiin ja verenvuoto-ongelmiin. Probenesidi ei muuta keftriaksonin eliminoitumista. In-vitro -tutkimuksessa on havaittu antagonistisia vaikutuksia kloramfenikolin ja keftriaksonin yhdistelmää käytettäessä.

Kalsiumia sisältäviä laimennusaineita, kuten Ringerin liuosta tai Hartmannin liuosta, ei saa käyttää keftriaksonipullojen sekoittamiseen tai sekoitetun pullon lisälaimentamiseen laskimoannostelua varten, koska voi muodostua saostumia. Keftriaksoni-kalsiumin saostumista voi esiintyä myös, kun keftriaksoni sekoitetaan Y-liitoksen kautta kalsiumia sisältäviin infuusioihin, kuten parenteraaliseen ravintoliuokseen. Kuitenkin muille kuin vastasyntyneille potilaille keftriaksonia ja kalsiumia sisältäviä liuoksia voidaan antaa peräkkäin, jos infuusioletkut huuhdellaan perusteellisesti infuusioiden välillä yhteensopivalla nesteellä. Aikuisten ja vastasyntyneiden in vitro -napaveritutkimukset osoittivat, että vastasyntyneillä on suurentunut keftriaksoni-kalsiumsaostumien riski.

Kirjallisuusraporttien perusteella keftriaksoni ei ole yhteensopiva amsakriinin, vankomysiinin, flukonatsolin tai aminoglykosidien kanssa.

Aminoglykosidit: Kun kefalosporiineja ja aminoglykosideja on annettu samanaikaisesti, on raportoitu suurentunutta oto- ja nefrotoksisuuden vaaraa. Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen. Nämä lääkevalmisteet on annettava erikseen, jotta keftriaksonin ja aminoglykosidin fysikokemiallinen epäyhteensopivuus vältetään.

Bakteriostaattiset antibiootit, kuten kloramfenikoli ja tetrasykliini, voivat antagonisoida keftriaksonin toimintaa, erityisesti akuuteissa infektioiden, joihin liittyy nopea mikro-organismien lisääntyminen. Siksi samanaikaista keftriaksonin ja bakteriostaattisten antibioottien käyttöä ei suositella.

Keftriaksoni/probenesidi: Samanaikainen probenesidin annostelu (1–2 g/vrk) voi inhiboida keftriaksonin erittymistä sappineesteeseen. Toisin kuin muut kefalosporiinit, probenesidi ei estä keftriaksonin erittymistä munuaistiehyisiin.

Keftriaksonilla hoidetuilla potilailla Coombsin koe voi harvoissa tapauksissa olla virheellisesti positiivinen.

Kuten muutkin antibiootit, keftriaksoni voi tuottaa virheellisiä positiivisia tuloksia galaktosemiatesteissä. Samoin virtsan glukoosimäärityksen entsyymittömät menetelmät voivat tuottaa virheellisiä positiivisia tuloksia. Tästä syystä glukoositason määrittäminen virtsasta on keftriaksonihoidon aikana suoritettava ensymaattisesti.

Keftriaksoni voi vaikuttaa haitallisesti oraalisten hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoon. Siten on suositeltavaa käyttää lisäehkäisyä (muuta kuin hormonaalista) hoidon aikana ja kuukauden ajan hoidon jälkeen.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus:

Keftriaksoni läpäisee istukan. Turvallisuutta raskauden aikana ei ole määritetty. Eläinten reproduktiokokeissa ei ole havaittu alkiotoksisuuden, sikiötoksisuuden tai teratogeenisuuden merkkejä tai haittavaikutuksia miesten tai naisten hedelmällisyyteen, synnytykseen tai peri- ja postnataaliseen kehitykseen. Kädellisillä ei ole havaittu alkiotoksisuutta tai teratogeenisuutta. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

Imetys:

Keftriaksonin pieniä määriä erittyy ihmisen rintamaitoon. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä keftriaksonia imettävälle naisille. Imetettävällä lapsella voi esiintyä ripulia ja limakalvojen sieninfektioita, joten imetys täytyy ehkä keskeyttää. Herkistymisen mahdollisuus on otettava huomioon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Koska keftriaksoni aiheuttaa joskus heitehuimausta, kyky ajaa ja käyttää koneita voi olla huonontunut.

4.8 Haittavaikutukset

Noin 8 % keftriaksonilla hoidetuista potilaista voi kokea haittavaikutuksia, jotka vaikuttavat pääasiassa maha-suolikanavaan (ripulia 6 %:lla hoidetuista potilaista) ja vaihtelevat annoksen ja hoidon keston mukaan.

	Yleinen (>1/100, <1/10)	Melko harvinainen (>1/1000, <1/100)	Harvinainen (>1/10,000, <1/1000)
--	----------------------------	--	-------------------------------------

Veri ja imukudos Immuunijärjestelmä	Eosinofiilia Trombosytopenia Leukopenia Granulosytopenia Hemolyyttinen anemia	Seerumin kohonnut kreatiinipitoisuus	Hyytymishäiriöt Anemia Agranulosytoosi (<500/mm ³)
Hermosto Silmät		Päänsärky Huimaus	
Ruoansulatuselimistö Silmät	Ripuli Pahoinvointi Oksentelu Suutulehdus Kielitulehdus		Pseudomembranoottinen enterokoliitti Haimatulehdus Gastrointestinaalinen verenvuoto
Maksa ja sappi *		Maksaentsyymien lisääntyminen Kalsium-keftriaksonin oireellinen saostuminen sappirakkoon Alkalisen fosfataasin pitoisuuksien suureneminen	
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma Kutina Urtikaria Turvotus Allerginen ihotulehdus Erythema multiforme	Rokkoihottuma, pruritus	Stevens-Johnsonin oireyhtymä Toksinen ihon nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä)
Munuaiset ja virtsatiet		Harvavirtsaisuus	Verivirtsaisuus Kalsium-keftriaksonin saostuminen munuaisiin (hyvin harvinainen) Seerumin kreatiinitason nousu
Sukupuolielimet ja rinnat		Genitaalien mykoosi	
Immuunijärjestelmä		Anafylaktinen tai anafylaktoidinen reaktio	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume Vapina Laskimotulehdus	Ärsytys infuusion antopaikassa

*: Tuntematon: hyperbilirubinemia, keltaisuus.

Haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja lyhytkestoisia.

Systeemiset haittavaikutukset

Maha-suolikanavan ongelmat (noin 2 %:ssa tapauksia): löysä uloste tai ripuli, pahoinvointi, oksentelu, suutulehdus ja kielitulehdus.

Hematologiset muutokset (noin 2 %): eosinofiilia, leukopenia, granulosytopenia, hemolyyttinen anemia, trombosytopenia.

Tuntematon: agranulosytoosia (<500/mm³) on raportoitu, useimmat tapaukset 10 päivän hoidon jälkeen, kun käytetty kokonaisannos oli vähintään 20 g.

Ihoreaktiot (noin 1 %:lla): rokkoihottuma, allerginen ihotulehdus, pruritus, urtikaria, turvotus.
Tuntematon: ihon vakavia haittavaikutuksia (erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai Lyellin oireyhtymä / toksinen ihon nekrolyysi) on raportoitu.

Muut harvinaiset haittavaikutukset:

Päänsärky, huimaus ja heitehuimaus, oireellinen keftriaksoni-kalsiumsuolan saostuminen sappirakkoon, maksaentsyymien lisääntyminen, sokerivirtsaisuus, verivirtsaisuus, harvavirtsaisuus, seerumin kreatiinitason nousu, genitaalien mykoosi, kuume, vapina ja anafylaktinen sokki tai anafylaktoidiset reaktiot, esim. bronkospasmit.

Keftriaksonia ei saa sekoittaa tai antaa samanaikaisesti kalsiumia sisältävien laskimoon annettavien liuosten tai tuotteiden kanssa, vaikka se tehtäisiinkin eri laskimoyhteyden kautta.

Vakavia ja joissakin tapauksissa kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia on raportoitu harvoin keskosilla ja täysiaikaisilla vastasyntyneillä (iältään <28 päivää), joita oli hoidettu laskimonsisäisesti annettulla keftriaksonilla ja kalsiumilla. Keftriaksoni-kalsiumsuolojen saostumia on havaittu keuhkoissa ja munuaisissa kuoleman jälkeen.

Vastasyntyneiden suuri saostumisen riski johtuu vastasyntyneiden matalasta veren määrästä ja keftriaksonin pidemmästä puoliintumisajasta aikuisiin verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Muiden kuin keftriaksonille alttiiden mikro-organismien (candida, sienet tai muut resistentit mikro-organismit) aiheuttamia superinfektioita voi esiintyä. Pseudomembranoottinen koliitti on harvinainen haittavaikutus, jonka aiheuttaa *Clostridium difficile* -infektio keftriaksonihoidon aikana. Siksi tämän sairauden mahdollisuus on otettava huomioon bakteerilääkitystä saaneiden, ripuloivien potilaiden kohdalla.

Hyvin harvoja munuaissaostumatapauksia on raportoitu, useimmiten yli 3-vuotiailla lapsilla, joita on hoidettu joko korkeilla vuorokausiannoksilla (esim. ≥ 80 mg/kg/vrk) tai yli 10 gramman kokonaisannoksilla ja joilla on muita riskitekijöitä (esim. nesterajoituksia, määrätty vuodelepoa jne.). Saostumien muodostumisen vaara kasvaa immobilisoiduilla tai nestehukasta kärsivillä potilailla. Tämä haittavaikutus voi olla oireellinen tai oireeton, voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja virtsaumpeen ja peruuntuu, kun keftriaksonihoito keskeytetään.

Keftriaksoni-kalsiumsuolan saostumista sappirakkoon on havaittu useimmiten potilailla, joita hoidettiin suositeltua vakioannosta korkeammilla annoksilla. Prospektiiviset tutkimukset ovat osoittaneet, että saostumisen esiintyvyys vaihtelee käytettäessä annostelua laskimoon; joissakin tutkimuksissa yli 30 %. Esiintymistiheys vaikuttaa olevan alhaisempi käytettäessä hidasta infuusiota (20–30 minuuttia). Tämä vaikutus on yleensä oireeton, mutta harvoissa tapauksissa saostumiin on liittynyt kliinisiä oireita, kuten kipua, pahoinvointia ja oksentelua. Oireenmukainen hoito on suositeltavaa näissä tapauksissa. Saostuminen peruuntuu yleensä keftriaksonihoidon keskeytyksen jälkeen.

Yksittäisiä haimatulehdustapauksia on raportoitu.

Veren hyytymishäiriöitä on raportoitu hyvin harvinaisina haittavaikutuksina.

Paikalliset haittavaikutukset

Harvoissa tapauksissa on esiintynyt laskimotulehduksia laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Ne voidaan minimoida hitaalla injektioilla (2–4 minuuttia). Lihaksensisäinen injektio *ilman* lidokaiinia on kivuliasta.

Vaikutus diagnostisiin kokeisiin

Keftriaksonilla hoidetuilla potilailla Coombsin koe voi harvoissa tapauksissa olla virheellisesti positiivinen. Kuten muutkin antibiootit, keftriaksoni voi tuottaa virheellisiä positiivisia tuloksia galaktosemiatesteissä. Samoin virtsan glukoosimäärityksen entsyymittömät menetelmät voivat tuottaa

virheellisiä positiivisia tuloksia. Tästä syystä glukoositason määrittäminen virtsasta on keftriaksonihoidon aikana suoritettava ensisijaisesti.

Lihaksensisäinen injektio ilman lidokaiinia on kivuliasta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa voi esiintyä pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Keftriaksonipitoisuutta ei voi pienentää hemodialyysillä tai peritoneaalidialyysillä. Spesifistä antidoottia ei ole. Hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kefalosporiinit

ATC-koodi: J01DD04

Vaikutusmekanismi: Keftriaksonilla on bakterisidinen vaikutus joka perustuu bakteerien seinämärakenteiden synteesin estoon (mureiinisynteesin esto).

Farmakodynaaminen vaikutus: Keftriaksoni on pitkävaikutteinen, laajakirjainen, puolisynteettinen kefalosporiini parenteraaliseen, kerran päivässä tapahtuvaan annosteluun.

Keftriaksonimolekyylissä ei ole N-metyylitiotetratsooliosaa, joka usein liittyy muiden kefalosporiinien etanoli-intoleranssiin ja niiden aiheuttamiin vuoto-ongelmiin. Keftriaksoni annetaan joko iv-injektiona tai infuusiona. Keftriaksoni sietää useimpia grampositiivisten ja gramnegatiivisten organismien tuottamia beetalaktamaaseja (penisillinaaseja ja kefalosporinaaseja). Keftriaksoni ei kuitenkaan siedä indusoituvia tyypin I-entsyymejä tai laajakirjaisia beetalaktamaaseja, kuten TEM-entsyymejä.

Raja-arvot

Raja-arvot ovat CLSI:n (Clinical and Laboratory Standards Institute, ent. NCCLS) "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Test; Fifteenth Informational Supplement M100-S15_Vol. 25 No 1" mukaan seuraavat:

	Herkkä	Kohtalaisen herkkä	Resistentti
<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ja muut ei <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 8 mg/l	16-32 mg/l	≥ 64 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 2 mg/l		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25 mg/l		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (менингиitti)	≤ 0,5 mg/l	1 mg/l	≥ 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (ei менингиitti), <i>Viridans</i> -ryhmän streptokokit	≤ 1 mg/l	2 mg/l	≥ 4 mg/l
Beetahemolytyiset streptokokit	≤ 0,5 mg/l		

Koska tiettyjen mikrobin hankittu resistenssi vaihtelee maantieteellisesti ja ajallisesti, tulee paikallisia mikrobilääkehoidosta annettuja ohjeita noudattaa, erityisesti hoidettaessa vaikeita infektioita. Jos

bakteerin paikallinen resistenssitaso on niin korkea että lääkkeen käyttöä tiettyjen infektioiden hoitoon voidaan kyseenalaistaa, tulee ottaa yhteys asiantuntijaan.

Keftriaksoniresistenssin yleisyys EU-jäsenvaltioissa (%)

Yleensä herkkiä lajeja (resistenssi <10 % kaikissa EU-jäsenvaltioissa)
<p><u>Aerobiset Gram-positiiviset mikrobit</u> <i>Streptococcus agalactiae</i>* <i>Streptococcus pyogenes</i>* <i>Streptococcus pneumoniae</i>* <i>Streptococcus viridans</i>-ryhmä*</p> <p><u>Aerobiset Gram-negatiiviset mikrobit</u> <i>Escherichia coli</i>* <i>Haemophilus influenzae</i>* <i>Haemophilus</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i>* <i>Neisseria meningitidis</i>*</p> <p><u>Muut mikrobit</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>*</p>
Lajeja, joilla voi olla ongelmia aiheuttavaa resistenssiä (resistenssi ≥10 % ainakin yhdessä EU-jäsenvaltiossa)
<p><u>Aerobiset Gram-positiiviset mikrobit</u> <i>Staphylococci</i> (koagulaasinegatiiviset)+c <i>Staphylococcus aureus</i>*+c</p> <p><u>Aerobiset Gram-negatiiviset mikrobit</u> <i>Citrobacter freundii</i>*^a <i>Citrobacter</i> spp.*^a <i>Enterobacter aerogenes</i>*^{+a} <i>Enterobacter cloacae</i>*^a <i>Enterobacter</i> spp.*^a <i>Klebsiella oxytoca</i>* <i>Klebsiella pneumoniae</i>* <i>Klebsiella</i> spp.* <i>Morganella morganii</i>* <i>Providencia</i> spp.*^{a b} <i>Proteus mirabilis</i>* <i>Proteus vulgaris</i>* <i>Proteus</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas fluorescens</i>^b <i>Serratia marcescens</i>* <i>Serratia</i> spp.*^a</p>
Luonnostaan resistenttejä mikrobeja
<p><u>Aerobiset Gram-positiiviset mikrobit</u> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Listeria</i> spp.</p> <p><u>Aerobiset Gram-negatiiviset mikrobit</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>

Huomioita:

* Vaikutus on riittävän hyvin osoitettu kliinisissä kokeissa

+ Kantoja, joilla resistenssin on todettu olevan hyvin yleistä

- a Kannat, jotka voivat indusoidua tuottamaan beetalaktamaasia voivat olla keftriaksonille resistenttejä huolimatta ilmeisestä *in vitro*-herkkydestä
- b tietoa resistenssitutkimuksista ei ole saatavilla
- c metisilliiniresistentit kannat ovat resistenttejä keftriaksonille

Sekundaarisen resistenssin välttämiseksi *Pseudomonas aeruginosan* aiheuttamien infektioiden hoidossa tulee aina käyttää keftriaksonin lisäksi aminoglykosidiantibioottia.

Muuta tietoa:

Gram-negatiiviset mikrobit kuten, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. ja *Providencia* spp., jotka voivat indusoidua kromosomimuutoksen jälkeen tuottamaan beetalaktamaasia on katsottava keftriaksonille resistenteiksi huolimatta ilmeisestä herkkydestä *in vitro*.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Keftriaksoni ei imeydy ruuansulatuskanavasta ja annostellaan siksi laskimoon.

Biotransformaatio:

Ei metaboloidu veressä tai munuaisissa. Keftriaksoni muuttuu inaktiivisiksi metaboliiteiksi ruuansulatuskanavassa.

Eliminaatio:

Puoliintumisaika on n. 8 tuntia. Alle 8 päivän ikäisillä vauvoilla ja yli 75-vuotiailla henkilöillä keskimääräinen puoliintumisaika on tavallisesti 2-3 kertaa pidempi.

Jakautuminen:

Proteiineihin sitoutuminen on n. 95 % (laskee kun plasmapitoisuus nousee).

Keftriaksonin jakautumistilavuus on 7-12 l. Laskimoon annettu keftriaksoni kulkeutuu soluväliinesteseen, missä pitoisuus säilyy bakterisidisenä 24 tunnin ajan. Keftriaksoni läpäisee veri-aivo esteen.

Eliminaatio:

Plasman kokonaispuhdistuma on 10–22 ml/min ja munuaispuhdistuma on 5-12 ml/min.

Aikuisilla 50–60% keftriaksonista erittyy muuttumattomana virtsaan glomerulaarisella filtraatiolla ja 40–50% muuttumattomana sappeen. Vastasyntyneillä n.70 % annoksesta erittyy virtsaan.

Farmakokinetiikka eityisolosuhteissa

Ensimmäisen elinviikon aikana 80 % annoksesta erittyy virtsaan. Ensimmäisen elinkuukauden aikana tämä osuus laskee aikuisia vastaavalle tasolle. Alle kahdeksan vuorokauden ikäisillä vastasyntyneillä keskimääräinen puoliintumisaika on yleensä kaksi tai kolme kertaa pidempi kuin nuorilla aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliininen tieto perustuen tavanomaisiin akuutin toksisuuden tutkimuksiin, toistuvaisannostoksiin ja lisääntymistoksiin tutkimuksiin ei paljasta mitään erityisiä haittoja ihmiselle, joita ei ole jo huomioitu valmisteyhteenvedon muissa osissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Lääkevalmiste ei sisällä apuaineita

6.2 Yhteensopimattomuudet

Keftriaksonia sisältäviä liuoksia ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa eikä siihen tule lisätä niitä. Keftriaksonin käyttövalmiiksi saattamiseen tai laimentamiseen iv-annostelua varten ei tule käyttää etenkin kalsiumia sisältäviä infuusionesteitä (kuten Ringer liuosta tai Hartmannin liuosta) saostumisriskin vuoksi. Keftriaksonia ei tule sekoittaa tai annostella samanaikaisesti kalsiumia sisältävien liuosten kanssa (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.4 ja 4.8).

Valmistetta ei saa sekoittaa tai laimentaa muihin kuin kohdassa 6.6 mainittuihin liuottimiin.

Keftriaksoni on kemiallisesti yhteensopimaton amsakriinin, vankomysiinin, flukonatsolin ja aminoglykosidien kanssa.

6.3 Kesto aika

1 g injektiokuiva-aine, liuosta varten: 3 vuotta
2 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten: 3 vuotta

Käyttövalmis liuos:

Liuoksen on osoitettu olevan fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiili 24 tunnin ajan lämpötilassa 25 °C ja 5 päivän ajan lämpötilassa 4 °C. Mikrobiologiselta kannalta katsoen liuos tulee käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika ei saa ylittää 24 tuntia, kun liuos säilytetään 2–8 °C:een lämpötilassa, ellei liuottamista ole suoritettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäisessä ulkopakkauksessa. Ota injektiopullo ulkopakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

Käyttövalmis liuos ks. 6.3

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Ceftriaxon Copyfarm 1 g injektiokuiva-aine, liuosta varten:
Kirkas, tyyppin III lasista valmistettu 10 ml injektiopullo ja kumikorkki, jonka ympärillä alumiinikorkki.
1 injektiopullo sisältää 1 g keftriaksonia.

Ceftriaxon Copyfarm 2 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten:
Kirkas, tyyppin I lasista valmistettu 50 ml injektiopullo, ja kumikorkki, jonka ympärillä alumiinikorkki.
1 injektiopullo sisältää 2 g keftriaksonia.

1, 5, 10 ja 50 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Käyttöohje:

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

Laskimonsisäinen infuusio: 2 g keftriaksonia liuotetaan 40 ml:aan joistakin seuraavista infuusionesteistä: injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumkloridi 9mg/ml (0,9 %), natriumkloridi 4,5

mg/ml (0,45 %) + glukoosi 50 mg/ml (5 %), glukoosi 50 mg/ml (5 %), glukoosi 100 mg/ml (10 %),
hydroksietyylitärkkelys 60 mg/ml (6 %), hydroksietyylitärkkelys 100 mg/ml (10 %).

Käyttövalmista liuosta tulee tarkastella visuaalisesti. Vain kirkkaat liuokset, joissa ei ole näkyviä
hiukkasia ovat käyttökelpoisia. Valmis liuos on tarkoitettu käytettäväksi kerralla ja mahdollisesti
käyttämättä jäänyt osa liuksesta hävitetään.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Copyfarm A/S
Energivej 15
5260 Odense, Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

1 g: 20955
2 g: 20956

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.06.2010