KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İESEF® 1 g I.M. enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Bir flakon 1 g seftriaksona eşdeğer 1,193 g seftriakson disodyum

Yardımcı madde: Yardımcı madde bulunmamaktadır.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti tozu
Beyaz veya sarımsı portakal renkli kristalize toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İESEF, yenidoğanlar (doğumdan itibaren) dahil olmak üzere yetişkinlerde ve çocuklarda aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Bakteriyel menenjit
- İntra-abdominal (karın içi) enfeksiyonlar
- Kemik ve enfeksiyonları
- Komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Komplike idrar yolları enfeksiyonları (piyelonefrit dahil)
- Toplum kökenli ve hastane kaynaklı pnömoni, akut bakteriyel komplike olmayan otitis media
- Gonore ve sifiliz
- Bakteriyel endokardit

İESEF ayrıca;
- Yetişkinlerde kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmelerinin tedavisi için
- 15 günlük yeni doğanlar dahil olmak üzere, yetişkinlerde ve çocuklarda yayılmış Lyme borreliosis (erken (evre II) ve geç (evre III)) tedavisi için
- Cerrahi alan enfeksiyonlarının ameliyat öncesi profilaksisi için
- Bakteriyel bir enfeksiyona bağlı olduğundan şüphelenilen ateşi olan nötropenik hastaların tedavisinde
- Yukarıda listelenen enfeksiyonlardan herhangi biri ile ilişkili veya ilişkili olduğundan şüphelenilen bakteriyemili hastaların tedavisinde kullanılmaktadır.

İESEF, olası nedensel bakteri aralığı kendi spektrumuna girmediğinde, diğer antibakteriyel ajanlarla birlikte uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
Antibakteriyel ajanların uygun kullanımına ilişkin resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Doz, enfeksiyonun ciddiyetine, duyarlılığına, yeri ve tipine ve hastanın yaşı ve hepato-renal fonksiyonuna bağlıdır.

Aşağıdaki tablolarda önerilen dozlar, bu endikasyonlarda genel olarak önerilen dozlardır. Özellikle şiddetli vakalarda, önerilen aralığın daha yüksek ucundaki dozlar düşünülmelidir.

Yetişkinler ve 12 yaşın üzerindeki (≥ 50 kg) çocuklar

İESEF dozajı*	**Uygulama sıklığı****	**Endikasyon**
1-2 g	Günde 1 kez	Toplum kökenli pnömoni
		Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmeleri
		Karın içi enfeksiyonlar
		Komplike idrar yolu enfeksiyonları (piyelonefrit dahil)
2 g	Günde 1 kez	Hastane kökenli pnömoni
		Komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları
		Kemik ve eklem enfeksiyonları
2-4 g	Günde 1 kez	Bakteriyel bir enfeksiyona bağlı olduğundan şüphelenilen ateşi olan nötropenik hastaların tedavisi
		Bakteriyel endokardit
		Bakteriyel menenjit

* Belgelenmiş bakteriyemide, önerilen doz aralığının üst sınırı düşünülmelidir.
** Günde 2 g'ın üzerindeki dozların uygulandığı durumlarda günde iki kez (12 saatte bir) uygulama düşünülebilir.

Yetişkinler ve 12 yaşın üzerindeki (≥ 50 kg) çocuklar için spesifik dozaj programları gerektiren endikasyonlar:

Akut orta kulak iltihabı
Tek bir intramüsküler olarak 1-2 g seftrikason dozu verilebilir.
Sınırlı veriler, hastanın ciddi şekilde hasta olduğu veya önceki tedavinin başarısız olduğu durumlarda, seftriaksonun 3 gün boyunca günde 1-2 g intramüsküler doz olarak verildiğinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Cerrahi alan enfeksiyonlarının ameliyat öncesi profilaksisi
Ameliyat öncesi tek doz olarak 2 g.

Bel soğukluğu (Gonore)
Tek bir kas içi doz olarak 500 mg.

Sifiliz
Genellikle önerilen dozlar, günde bir kez 500 mg-1 g'dır ve 10-14 gün boyunca nörosifiliz için günde bir kez 2 g'a yükseltilir. Nörosifiliz de dahil olmak üzere sifilizdeki doz önerileri sınırlı verilere dayanmaktadır. Ulusal veya yerel rehberlik dikkate alınmalıdır.

Yaygın Lyme borreliosis (erken [Evre II] ve geç [Evre III])
14-21 gün boyunca günde bir kez 2 g.
Önerilen tedavi süreleri değişiklik gösterir ve ulusal veya yerel kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

Pediatrik popülasyon
Yeni doğanlar, bebekler ve 15 günlük ila 12 yaş arası çocuklar (< 50 kg)
Vücut ağırlığı 50 kg veya daha fazla olan çocuklar için normal yetişkin dozu verilmelidir.

İESEF dozajı*	**Uygulama sıklığı****	**Endikasyon**
50-80 mg/kg	Günde 1 kez	Karın içi enfeksiyonlar
		Komplike idrar yolu enfeksiyonları (piyelonefrit dahil)
		Toplum kökenli pnömoni
		Hastane kökenli pnömoni
50-100 mg/kg (maks 4 g)	Günde 1 kez	Komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları
		Kemik ve eklem enfeksiyonları
		Bakteriyel bir enfeksiyona bağlı olduğundan şüphelenilen ateşi olan nötropenik hastaların tedavisi
80-100 mg/kg (maks 4 g)	Günde 1 kez	Bakteriyel menenjit
100 mg/kg (maks 4 g)	Günde 1 kez	Bakteriyel endokardit

* Belgelenmiş bakteriyemide, önerilen doz aralığının üst sınırı düşünülmelidir.
** Günde 2 g'ın üzerindeki dozların uygulandığı durumlarda günde iki kez (12 saatte bir) uygulama düşünülebilir.

Bebekler ve 15 gün ila 12 yaş arası çocuklar (< 50 kg) için spesifik dozaj programları gerektiren endikasyonlar:

Akut orta kulak iltihabı
Akut orta kulak iltihabının başlangıç tedavisi için, tek bir intramüsküler doz olan seftrikason 50 mg/kg verilebilir. Sınırlı veriler, çocuğun ciddi şekilde hasta olduğu veya başlangıç tedavisinin başarısız olduğu durumlarda, seftriaksonun 3 gün boyunca günde 50 mg/kg'lık bir intramüsküler doz olarak verildiğinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Cerrahi alan enfeksiyonlarının ameliyat öncesi profilaksisi
50-80 mg/kg ameliyat öncesi tek doz olarak.

Sifiliz
Genellikle önerilen dozlar, 10-14 gün boyunca günde bir kez 75-100 mg/kg'dır (en fazla 4 g). Nörosifiliz de dahil olmak üzere sifilizdeki doz önerileri çok sınırlı verilere dayanmaktadır. Ulusal veya yerel rehberlik dikkate alınmalıdır.

Yaygın Lyme borreliosis (erken [Evre II] ve geç [Evre III])
14-21 gün boyunca günde bir kez 50-80 mg/kg. Önerilen tedavi süreleri değişkenlik gösterir ve ulusal veya yerel yönergeler dikkate alınmalıdır.

0-14 gün yenidoğan
Seftriakson, posmenstrüel 41 haftaya (gebelik yaşı + kronolojik yaş) kadar olan prematüre yenidoğanlarda kontrendikedir.

İESEF dozajı*	**Uygulama sıklığı**	**Endikasyon**
20-50 mg/kg	Günde 1 kez	Karın içi enfeksiyonlar
		Komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları
		Komplike idrar yolu enfeksiyonları (piyelonefrit dahil)
		Toplum kökenli pnömoni
		Hastane kökenli pnömoni
		Kemik ve eklem enfeksiyonları
		Bakteriyel bir enfeksiyona bağlı olduğundan şüphelenilen ateşi olan nötropenik hastaların tedavisi
50 mg/kg	Günde 1 kez	Bakteriyel endokardit
		Bakteriyel menenjit

* Belgelenmiş bakteriyemide, önerilen doz aralığının üst sınırı düşünülmelidir.
Maksimum günlük doz 50 mg/kg aşılmamalıdır.

Özel dozaj programları gerektiren 0-14 günlük yenidoğanlar için endikasyonlar:

Akut orta kulak iltihabı
Akut orta kulak iltihabının başlangıç tedavisi için, tek bir intramüsküler doz olan seftriakson 50 mg/kg verilebilir.

Cerrahi alan enfeksiyonlarının ameliyat öncesi profilaksisi
Ameliyat öncesi tek doz olarak 20-50 mg/kg.

Sifiliz
Genel olarak önerilen doz, 10-14 gün boyunca günde bir kez 50 mg/kg'dır. Nörosifiliz de dahil olmak üzere sifilizdeki doz önerileri çok sınırlı verilere dayanmaktadır. Ulusal veya yerel rehberlik dikkate alınmalıdır.

Tedavi süresi
Tedavi süresi hastalığın seyrine göre değişir. Genel olarak antibiyotik tedavisinde olduğu gibi, seftriakson uygulamasına, hasta ateşsiz hale geldikten veya bakteriyel eradikasyon kanıtı elde edildikten sonra 48 - 72 saat devam edilmelidir.

Geriyatrik popülasyon
Yetişkinler için önerilen dozlar, böbrek ve karaciğer fonksiyonunun tatmin edici olması koşuluyla, yaşlı kişilerde herhangi bir değişiklik gerektirmez.

Uygulama şekli:
İntramusküler (kas içi) uygulama
İESEF derin intramusküler (kas içi) enjeksiyon ile uygulanabilir. Kas içi enjeksiyonlar, nispeten büyük bir kas kütlesi içine iyi bir şekilde enjekte edilmelidir ve bir bölgeye 1 g'dan fazla enjekte edilmemelidir.

Kullanılan çözücü lidokain olduğundan, ortaya çıkan çözelti asla intravenöz olarak uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Kazara intravenöz enjeksiyon, enjeksiyondan önce şırınganın aspirasyonuyla kontrol edilmelidir. Lidokainin Kısa Ürün Bilgilerindeki bilgiler dikkate alınmalıdır.

Seftriakson, yenidoğanlarda (≤ 28 gün), seftriakson-kalsiyum çökelme riski nedeniyle, parenteral beslenme gibi sürekli kalsiyum içeren infüzyonlar dahil kalsiyum içeren intravenöz solüsyonlarla tedaviye ihtiyaç duyuyorlarsa (veya gerekli olması bekleniyorsa) kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Kalsiyum içeren seyrelticiler (örn. Ringer solüsyonu veya Hartmann solüsyonu), bir çökelti oluşabileceğinden, flakonları sulandırmak veya yeniden yapılandırılmış bir flakonu intravenöz uygulama için daha fazla seyreltmek için kullanılmamalıdır. Seftriakson kalsiyum ile karıştırıldığında da seftriakson-kalsiyum çökeltisi meydana gelebilir. Aynı intravenöz uygulama hattında solüsyonlar içerir. Bu nedenle, seftriakson ve kalsiyum içeren solüsyonlar aynı anda karıştırılmamalı veya uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 6.2).

Ameliyat yeri enfeksiyonlarının ameliyat öncesi profilaksisi için, seftriakson ameliyattan 30-90 dakika önce uygulanmalıdır.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün sulandırılmasına ilişkin talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği olan hastalar
Mevcut veriler, böbrek fonksiyonunun bozulmaması koşuluyla, hafif veya orta dereceli karaciğer fonksiyon bozukluğunda doz ayarlaması gerektiğini göstermez.
Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışma verisi yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği olan hastalar
Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, karaciğer fonksiyonu bozulmadığı sürece seftriakson dozunun azaltılmasına gerek yoktur. Sadece preterminal böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 10 mL/dak) vakalarında seftriakson dozu günde 2 g'ı geçmemelidir.

Diyalize giren hastalarda diyalizden sonra ek doz uygulamasına gerek yoktur. Seftriakson periton veya hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz. Güvenlilik ve etkililik için yakın klinik izleme tavsiye edilir.

Şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar
Hem ciddi böbrek hem de karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, güvenlilik ve etkililik için yakın klinik izleme tavsiye edilir.

Pediyatrik popülasyon:
Yenidoğan, bebek ve 12 yaşından küçük çocuklarda: Aşağıda belirtilen doz şeması günde tek dozda uygulanır.

Yenidoğanlar (14 günlüğe kadar): Günde tek doz 20-50 mg/kg vücut ağırlığı; günlük doz 50 mg/kg'ı aşmamalıdır.

Seftriakson ve intravenöz kalsiyum içeren ürünlerin eş zamanlı olarak yenidoğanlarda (≤28 gün) kullanımı kontrendikedir. Kalsiyum içeren intravenöz ürünleri kullanan (veya bu ürünleri kullanması beklenen) yenidoğanlarda İESEF kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Bebek ve çocuklar (15 günlükten 12 yaşına kadar):
Günde tek doz 20-80 mg/kg.
Vücut ağırlığı 50 kg veya üstünde olan normal çocuklarda normal yetişkin dozu kullanılmalıdır. Akut bakteriyel komplike olmayan otitis media tedavisi için 50 mg/kg dozunda (1g'ı aşmamak koşuluyla) tek uygulama önerilmektedir (single-shot therapy).

Geriyatrik popülasyon:
Yetişkinlerde önerilen dozlar, böbrek ve karaciğer fonksiyonu normal olan yaşlılarda herhangi bir değişiklik gerektirmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

Seftriaksona, sefalosporin sınıfı diğer antibiyotiklere veya bölüm 6.1'de listelenen ilacın içerdiği yardımcı maddelere karşı aşırı hassasiyeti olan hastalarda ve diğer beta-laktam antibiyotiklerine (penisilin, monobaktamlar ve karbepenem) karşı ciddi hipersensitivite öyküsü (örn. anafilaktik reaksiyon) olan hastalarda kontrendikedir.

Seftriakson aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

41 haftalık postmenstrüel yaşa (gebelik yaşı + kronolojik yaş) kadar prematüre yenidoğanlar*

Zamanında doğan yenidoğanlar (28 güne kadar):
- Hiperbilirubinemisi, sarılığı olanlar veya hipoalbuminemik veya asidotik olanlar (çünkü bunlar bilirubin bağlanmasının bozulma olasılığının bulunduğu durumlardır)*
- Seftriakson ve intravenöz kalsiyum içeren ürünlerin eş zamanlı olarak yenidoğanlarda (<28 gün) kullanımı kontrendikedir. Kalsiyum içeren intravenöz ürünleri kullanan (veya bu ürünleri kullanması beklenen) yenidoğanlarda seftriakson kullanılmamalıdır.

* *İn vitro* çalışmalar seftriaksonun bilirubini serum albumininden ayırabildiğini ve bu hastalarda bilirubin ensefalopatisi gelişebileceğini göstermiştir.
Çözücü olarak lidokain çözeltisi kullanılıyorsa seftriaksonun intramüsküler enjeksiyonundan önce lidokain kontrendikasyonları dışlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Kısa Ürün Bilgilerinde özellikle kontrendikasyonlarda lidokaine ilişkin bilgilere bakınız.
Lidokain içeren seftriakson çözeltileri hiçbir zaman intravenöz olarak uygulanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık reaksiyonları
Tüm beta-laktam antibakteriyel ajanlarda olduğu gibi, ciddi ve bazen ölümcül aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları olursa, seftriakson tedavisi derhal kesilmeli ve yeterli acil önlemler başlatılmalıdır. Tedaviye başlanmadan önce, hastanın seftriaksona, diğer sefalosporinlere veya başka herhangi bir tipteki beta-laktam ajana karşı şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları öyküsünün olup olmadığı

belirlenmelidir. Diğer beta-laktam türü ajanlara karşı şiddetli olmayan aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalara seftriakson verildiği takdirde dikkatli olunmalıdır.
Seftriakson tedavisi ile ilişkili olarak yaşamı tehdit edici veya ölümcül olabilen şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (Stevens Johnson sendromu veya Lyell's sendromu/toksik epidermal nekroliz ve Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç döküntüsü sendromu (DRESS)) bildirilmiştir; ancak bu olayların sıklığı bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.8).

Kalsiyum içeren ürünlerle etkileşim
1 aylıktan küçük prematüre ve term bebeklerin akciğer ve böbreklerinde ölümcül olan seftriakson-kalsiyum çökeltileri bildirilmiştir. Bunların en az bir tanesi farklı zamanlarda ve farklı intravenöz hatlarından seftriakson ve kalsiyum uygulananlarda meydana gelmiştir. Günümüzde bilimsel veriler, seftriakson veya kalsiyum içeren çözeltilerle veya diğer kalsiyum içeren ürünlerle tedavi edilen yenidoğanlar haricindeki hastalarda herhangi bir intravasküler çökelti bildirimi olmamıştır. *İn vitro* çalışmalar yenidoğanların diğer yaş grupları ile karşılaştırıldığında daha yüksek seftriakson-kalsiyum çökelti riski olduğunu göstermiştir.

28 günlükten büyük hastalarda seftriakson ve kalsiyum içeren ürünler ardışık olarak kullanılabilir. Bu durumda infüzyon yolu uygun sıvılar verilerek iyice yıkanmalıdır. Seftriakson hiçbir yaş grubunda intravenöz kalsiyum içeren solüsyonlarla aynı anda bir "Y- seti" kullanılarak verilememelidir. Seftriakson Ringer ve Hartmann solüsyonu gibi kalsiyum içeren solüsyonlarla veya kalsiyum içeren parenteral beslenme solüsyonu ile sulandırılmamalı veya karıştırılmamalıdır. İntravenöz seftriakson ve oral kalsiyum içeren ürünler arasında veya intramusküler seftriakson ile intravenöz veya oral kalsiyum içeren ürünler arasındaki etkileşim konusunda henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır. Kalsiyum içeren total parenteral beslenme (TPN) çözeltileri ile sürekli infüzyona ihtiyaç duyulan hastalarda, sağlık uzmanları benzer bir çökelti riski taşımayan alternatif antibakteriyel tedavilerin kullanımını düşünmek isteyebilir. Sürekli beslenme uygulamasına ihtiyaç duyulan hastalarda seftriakson kullanımı gerekli görülürse, TPN çözeltileri ve seftriakson aynı anda uygulanabilir; ama farklı bölgelere farklı infüzyon hatları ile uygulama yapılmalıdır. Alternatif olarak, seftriakson infüzyonu süresince TPN çözeltisinin infüzyonu durdurulabilir ve çözeltiler arasında infüzyon hatları yıkanabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.8, 5.2 ve 6.2).

Pediatrik popülasyon
Yenidoğanlarda, bebeklerde ve çocuklarda İESEF'in güvenliliği ve etkililiği, Pozoloji ve Uygulama Şekli bölümünde açıklanan dozlarla belirlenmiştir (bkz. Bölüm 4.2). Çalışmalar, diğer bazı sefalosporinlerin olduğu gibi seftriaksonun da bilirubini serum albümininden ayırabildiğini göstermiştir.
İESEF prematüre ve term yenidoğanlarda bilirubin ensefalopatisi gelişme riskinden dolayı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

İmmün aracılı hemolitik anemi
İESEF gibi sefalosporin sınıfı antibakteriyel ilaç kullanan çocuk ve yetişkin hastalarda immün-sistem aracılı hemolitik anemi olguları gözlenmiştir. (bkz. Bölüm 4.8). Yetişkinlerde ve çocuklarda İESEF tedavisi sırasında ölümler dahil ciddi hemolitik anemi vakaları bildirilmiştir.

Seftriakson tedavisi sırasında anemi görülürse sefalosporine bağlı anemi tanısı göz önünde bulundurulmalıdır ve hastalığın etiyolojisi tespit edilene kadar tedavi durdurulmalıdır.

Uzun süreli tedavi
Uzun süreli tedavi sırasında düzenli aralıklarla tam kan sayımı yapılmalıdır.

Kolit/Duyarlı olmayan mikroorganizmaların aşırı büyümesi
Seftriakson dahil hemen hemen tüm antibakteriyel ajanların kullanımında antibakteriyel ajan ile ilişkili kolit ve psödomembranöz kolit bildirilmiştir ve şiddeti hafif ila yaşamı tehdit edici arasında değişebilmektedir. Bu nedenle, seftriakson uygulaması sırasında veya sonrasında diyare ile başvuran hastalarda bu tanının düşünülmesi önemlidir (bkz. Bölüm 4.8). Seftriakson tedavisinin kesilmesi ve *Clostridium difficile* için spesifik tedavinin uygulanması düşünülmelidir. Peristaltik hareketi inhibe eden tıbbi ürünler kullanılmamalıdır.

Diğer antibakteriyel ajanlarda olduğu gibi, duyarlı olmayan mikroorganizmaların neden olduğu süperenfeksiyonlarla meydana gelebilir.

Şiddetli böbrek ve karaciğer yetmezliği
Şiddetli böbrek ve karaciğer yetmezliğinde, güvenlilik ve etkililik için yakın klinik izleme tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.2).

Serolojik testlerle etkileşim
İESEF yalancı pozitif test sonuçlarına sebep olabildiğinden, Coombs testleri ile etkileşim meydana gelebilir. İESEF galaktozemide de yalancı pozitif sonuçlara sebep olabilir (bkz. Bölüm 4.8).
İdrarda glukoz tayini için enzimatik olmayan yöntemler yalancı pozitif sonuçlar verebilir. İESEF ile tedavi sırasında idrarda glukoz testi enzimatik olarak yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).
Seftriakson varlığı, bazı kan glukozu takip sistemleriyle elde edilen tahmini kan şekeri değerlerinde yalancı düşüşe neden olabilir. Her bir sisteme ait kullanma talimatına bakınız. Gerekirse alternatif test yöntemleri kullanılmalıdır.

Antibakteriyel spektrum
Seftriakson sınırlı bir antibakteriyel aktivite spektrumuna sahiptir ve patojen önceden doğrulanmadıkça, bazı enfeksiyon tiplerinin tedavisinde tek ajan olarak kullanım için uygun olmayabilir (bkz. Bölüm 4.2). Seftriaksona dirençli organizmaları da içeren şüpheli patojenlerin olduğu polimikrobiyal enfeksiyonlarda başka bir antibiyotiğin kullanımı düşünülmelidir.

Lidokain kullanımı
Çözücü olarak lidokain çözeltisi kullanıldığı takdirde, seftriakson çözeltileri sadece intramüsküler enjeksiyon için kullanılmalıdır. Kullanımdan önce, lidokainin kontrendikasyonları, uyarılar ve lidokainin Kısa Ürün Bilgilerinde detaylı olarak verilen diğer ilgili bilgiler dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Lidokain çözeltisi hiçbir zaman intravenöz yolla uygulanmamalıdır.

Biliyer litiazis
Sonogramlarda gölgeler gözlendiği takdirde kalsiyum seftriakson çökeltileri olasılığı dikkate alınmalıdır. Safra kesesi sonogramlarında, safra taşları ile karıştırılan gölgeler saptanmış ve günde 1 g ve üzeri seftriakson dozlarında daha sık gözlenmiştir. Özellikle pediyatrik popülasyonda dikkatli olunmalıdır. Bu çökeltiler, seftriakson tedavisinin kesilmesinden sonra kaybolur. Kalsiyum seftriakson çökeltileri nadiren semptomlarla ilişkilendirilmiştir. Semptomatik vakalarda, cerrahi olmayan konservatif tedavi önerilir ve hekim, spesifik yarar/risk değerlendirmesine dayanarak, seftriakson tedavisini kesmeyi düşünmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Biliyer staz
İESEF ile tedavi edilen hastalarda muhtemelen biliyer obstrüksiyon etiyolojisine bağlı pankreatit vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Çoğu hasta, biliyer staz ve biliyer çamur için risk

faktörleri (örn. daha önce alınmış majör tedavi, şiddetli hastalık ve total parenteral beslenme ürünleri) ile başvurmuştur. İESEF ile ilişkili biliyer çökeltinin bir tetikleyicisi veya kofaktörü ihtimali göz ardı edilmemelidir.

Renal litiazis
Renal litiazis vakaları bildirilmiş, seftriakson tedavisinin kesilmesiyle geri dönüşümlü olmuştur (bkz. Bölüm 4.8). Semptomatik olgularda sonografi yapılmalıdır. Renal litiazis geçmişi olan veya hiperkalsiüri olan hastalarda kullanım, hekim tarafından, spesifik yarar/risk değerlendirmesine dayanılarak düşünülmelidir.

Jarisch-Herxheimer reaksiyonu (JHR)
Spiroket enfeksiyonu olan bazı hastalar, seftriakson tedavisine başladıktan kısa bir süre sonra bir Jarisch-Herxheimer reaksiyonu (JHR) yaşayabilir. JHR genellikle kendi kendini sınırlayan bir durumdur veya semptomatik tedavi ile yönetilebilmektedir. Böyle bir reaksiyon meydana gelirse antibiyotik tedavisi kesilmemelidir.

Ensefalopati
Özellikle şiddetli böbrek yetmezliği (bkz. Bölüm 4.2) veya merkezi sinir sistemi bozuklukları olan yaşlı hastalarda seftriakson kullanımı ile ensefalopati bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Seftriakson ile ilişkili ensefalopatiden şüpheleniliyorsa (örn. bilinç düzeyinde azalma, mental durum değişikliği, miyoklonus, konvülsiyonlar), seftriaksonun kesilmesi düşünülmelidir.

Sodyum:
Her 1 gram İESEF 3,6 mmol sodyum içerir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Çökelti oluşabileceğinden; İESEF flakonlarını sulandırmak veya sulandırılmış bir flakonu intravenöz uygulama için seyreltmek üzere Ringer çözeltisi veya Hartmann çözeltisi gibi kalsiyum içeren çözücüler kullanmayınız. Aynı intravenöz uygulama hattında kalsiyum içeren çözeltilerle karıştırıldığında da seftriakson-kalsiyum çökeltisi meydana gelebilir. Seftriakson bir Y–seti aracılığıyla parenteral beslenme gibi sürekli kalsiyum içeren infüzyonlar da dahil olmak üzere eş zamanlı olarak kalsiyum içeren intravenöz çözeltilerle birlikte uygulanmamalıdır. Ancak, yenidoğanlar dışındaki hastalarda, seftriakson ve kalsiyum içeren çözeltiler infüzyonlar arasında infüzyon hatlarının uygun bir sıvıyla çok iyi yıkanması şartı ile, birbirinin ardından sıralı olarak uygulanabilir. Göbek kordon kanından elde edilen yetişkin ve yenidoğan plazmasının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar, yenidoğanlarda seftriakson-kalsiyum çökelme riskinin artmış olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 ve 6.2).

İESEF'in oral antikoagülanlar ile eşzamanlı kullanımı, anti-vitamin K etkisini ve kanama riskini artırabilir. Seftriakson ile tedavisi sırasında ve sonrasında, Uluslararası Normalize Oranın (INR) sıklıkla izlenmesi ve anti-vitamin K ilacının pozolojisinin buna göre ayarlanması önerilir (bkz. Bölüm 4.8).

Sefalosporinler ile birlikte kullanıldığında aminoglikozidlerin renal toksisitesinde potansiyel bir artış olduğuna dair çelişkili kanıtlar vardır. Bu gibi vakalarda klinik aminoglikozit seviyeleri ve renal fonksiyonun yakından takip edilmesi ile ilgili öneriler göz önüne alınmalıdır.

İn vitro bir çalışmada, kloramfenikol ve seftriakson kombinasyonunun antagonist etki gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir.

Seftriakson ile oral kalsiyum içeren ürünler arasında veya intramüsküler seftriakson ile kalsiyum içeren ürünler (intravenöz veya oral) arasında herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir.

Seftriakson ile tedavi edilen hastalarda Coombs testi yalancı pozitif sonuçlar verebilmektedir.

Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi seftriakson da galaktozemi testlerinde yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir.

Benzer şekilde, idrarda glukoz tayini için kullanılan enzimatik olmayan testlerde de yalancı pozitif sonuçlar alınabilir. Bu nedenle, seftriakson tedavisi sırasında idrarda glukoz tayini enzimatik testlerle yapılmalıdır.

Yüksek doz seftriakson ile güçlü diüretiklerin (örneğin, furosemid) aynı anda uygulanması sonucu herhangi bir böbrek fonksiyon bozukluğuna rastlanmamıştır.

Probenesid ile eş zamanlı kullanımı seftriaksonun eliminasyonunu azaltmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda İESEF kullanımına ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Ancak, seftriaksonun hormonal kontraseptif ilaçların etkililiği üzerinde ters etki gösterme olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle, hastalara seftriakson tedavisi sırasında veya tedaviyi takip eden ilk ay destekleyici ve hormonal olmayan kontraseptif önlemlerin kullanılması önerilmektedir.

Gebelik dönemi
Seftriakson plasenta bariyerini geçer. Gebe kadınlarda seftriakson kullanımına ilişkin sınırlı miktarda veri bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, embriyonal/fetal, perinatal ve postnatal gelişim ile ilgili olarak doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Seftriakson, yalnızca hamilelik sırasında ve özellikle hamileliğin ilk üç ayında, yarar, riskten ağır basıyorsa uygulanmalıdır.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi
Seftriakson düşük konsantrasyonlarda insan sütüne geçer, ancak terapötik dozlarda seftriaksonun emzirilen bebekler üzerinde herhangi bir etkisi beklenmemektedir. Buna karşın, diyare ve mukoz membranların fungal enfeksiyon riski göz ardı edilmemelidir. Sensitizasyon olasılığı dikkate alınmalıdır. Laktasyonun sonlandırılması veya seftriakson tedavisinin

sonlandırılması/yapılmaması kararı verilirken laktasyonun çocuk için faydası ile tedavinin anne için faydası göz önünde bulundurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:
Üreme çalışmaları, erkek veya kadın doğurganlığı üzerinde olumsuz etkilere dair hiçbir kanıt göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İESEF ile tedavi sırasında araç veya makine kullanma yeteneğini etkileyebilecek istenmeyen etkiler (ör. baş dönmesi) meydana gelebilir (Bkz. Bölüm 4.8). Hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Seftriakson için en sık raporlanan advers reaksiyonlar eozinofili, lökopeni, trombositopeni, diyare, döküntü ve karaciğer enzimlerinde artış şeklindedir. Seftriakson advers reaksiyonlarının sıklığını belirlemek için kullanılan veriler klinik çalışmalardan elde edilmiştir.

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem organ sınıfı	**Yaygın**	**Yaygın olmayan**	**Seyrek**	**Bilinmiyor[a]**
Enfeksiyon ve enfestasyon		Genital mantar enfeksiyonu	psödomembranöz kolit[b]	Süperenfeksiyon[b]
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Eozinofili Lökopeni Trombositopeni	Granülositopeni Anemi Koagülopati		Hemolitik anemi[b] Agranülositoz
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Anafilaktik şok Anafilaktik reaksiyon Anafilaktoid reaksiyon Aşırı duyarlılık[b] Jarisch-Herxheimer reaksiyonu[b]
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı Sersemlik	Ensefalopati	Konvülsiyon
Kulak ve iç kulak hastalıkları				Vertigo
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			Bronkospazm	
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare[b] Yumuşak dışkı	Mide bulantısı Kusma		Pankreatit[b] Stomatit Glossit
Hepatobilier hastalıklar	Karaciğer enzimi artışı			Safra kesesi çökeltisi[b] Kernikterus

				Hepatit[c] Kolestatik hepatit[b,c]
Deri ve yumuşak doku hastalıkları	Döküntü	Kaşıntı	Ürtiker	Stevens Johnson Sendromu[b] Toksik epidermal nekroliz[b] Eritema multiforme Akut generalize ekzantematöz püstülosis (AGEP) Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)[b]
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Hematüri Glikozüri	Oligüri Renal presipitasyon (geri dönüşümlü)
Genel bozukluklar ve uygulama yeri koşulları		Flebit Enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar Pireksi	Ödem Titreme	
Araştırmalar		Kan kreatinin seviyesinde artış		Coombs testi yalancı pozitif[b] Galaktozemi testi yalancı pozitif[b] Glukoz tayini için enzimatik yöntemlerde yalancı pozitif[b]

[a] Pazarlama sonrası raporları temel almaktadır. Bu reaksiyonlar belirli olmayan büyüklükteki bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edildiği için, sıklıklarının güvenli bir şekilde tahmin edilmesi mümkün olmayabilir, bu sebeple bilinmiyor olarak sınıflandırılır.
[b] Bkz. Bölüm 4.4
[c] Genellikle seftriaksonun kesilmesiyle geri dönüşümlüdür.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Seftriakson kullanımını takiben diyare rapor edilmesi *Clostridium difficile* ile ilişkilendirilebilir. Gerekli sıvı ve elektrolit yönetimi yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Seftriakson-kalsiyum tuzu çökeltisi

İntravenöz seftriakson ve kalsiyum ile tedavi edilmiş olan preterm ve term yenidoğanlarda (<28 günlük), seyrek, şiddetli ve bazı vakalarda ölümcül olan advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Ölüm sonrası vakalarda, akciğer ve böbreklerde seftriakson-kalsiyum tuzu çökeltileri gözlenmiştir. Yenidoğanlarda yüksek çökelti riski, kan hacminin düşük olmasının ve seftriaksonun yarılanma ömrünün yetişkinlere kıyasla daha uzun olmasının bir sonucudur (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Çoğunlukla yüksek dozlarla tedavi edilen (örn. ≥ 80 mg/kg/gün veya 10 gramı aşan toplam doz) ve başka risk faktörleri (örn. dehidratasyon, yatağa bağlı kalmak) olan çocuklarda, idrar yolunda seftriakson çökeltisi vakaları bildirilmiştir. Bu olay asemptomatik veya semptomatik olabilir ve üreteral obstrüksiyonuna ve postrenal akut renal yetmezliğe yol açabilir; ancak seftriaksonun kesilmesiyle genellikle geri dönüşümlüdür (bkz. Bölüm 4.4).

Esas olarak önerilen standart dozdan daha yüksek dozlarla tedavi edilen hastalarda, safra kesesinde seftriakson kalsiyum tuzu çökeltisi gözlenmiştir. Yapılan prospektif çalışmalar, çocuklarda intravenöz uygulamayla gözlenen çökelme insidansı (bazı çalışmalarda %30'un üzerinde) değişkenlik göstermiştir. İnsidans yavaş infüzyonla (20 - 30 dakika) daha düşük görünmektedir. Bu etki genellikle asemptomatiktir; ancak çökeltilere nadir durumlarda ağrı, bulantı ve kusma gibi klinik semptomlar eşlik etmiştir. Bu vakalarda semptomatik tedavi önerilir. Çökelti, seftriakson tedavisinin kesilmesinden sonra genellikle geri dönüşümlüdür (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımında, bulantı, kusma veya diyare görülebilir. İlaç konsantrasyonu hemodiyaliz veya periton diyaliziyle azaltılamamaktadır. Spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Doz aşımı tedavisi semptomatik olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antibakteriyeller. Diğer beta-laktam antibiyotikleri (3. Kuşak sefalosporinler)
ATC kodu: J01DD04

Etki mekanizması
Seftriakson, penisilin bağlayıcı proteinlere (PBS'ler) bağlanarak hücre duvarı sentezini inhibe eder. Bu, hücre duvarı (peptidoglikan) biyosentezinin kesintiye uğramasıyla sonuçlanır, bu da bakteri hücresinin yıkımına ve ölümüne sebep olur.

Direnç
Seftriaksona karşı bakteriyel direnç, aşağıdaki mekanizmalardan bir veya daha fazlasına bağlı olabilir:
- Belirli aerobik Gram-negatif bakteri türlerinde indüklenebilen veya stabil olarak dereprese olabilen, genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (ESBL'ler), karbapenemazlar ve Amp C enzimleri dahil beta-laktamazlar tarafından hidroliz.
- Penisilin bağlayıcı proteinlerin seftriakson için afinitesinde azalma.
- Gram negatif organizmalarda dış membranlarının geçirgenliğinin olmaması.
- Bakteriyel efluks pompaları.

Duyarlılık testi sınır değerleri

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) tarafından belirlenen minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) sınır değerleri aşağıdaki gibidir:

Patojen	Seyreltme testi (MİK, mg/L)	
	Duyarlı	Dirençli
Enterobacteriaceae	≤1	>2
Staphylococcus türleri	a	a
Streptococcus türleri *(Grup A, B, C ve G)*	b	b
Streptococcus pneumoniae	≤0,5c	>2
Viridans group Streptococci	≤0,5	>0,5
Haemophilus influenzae	≤0,12c	>0,12
Moraxella catarrhalis	≤1	>2
Neisseria gonorrhoeae	≤0,12	>0,12
Neisseria meningitidis	≤0,12c	>0,12
Türlerle ilgili olmayan	≤1d	>2

a. Sefoksitin duyarlılığından kaynaklanan duyarlılık.

b. Penisilin duyarlılığından kaynaklanan duyarlılık.

c. Duyarlı sınır değerinin üzerinde seftriakson MİK değerine sahip izolatlar nadiren görülmektedir ve saptandıkları takdirde tekrar test edilmeli ve doğrulanırsa bir referans laboratuvara gönderilmelidir.

d. Sınır değerleri, 1 g x 1 günlük intravenöz doz ve en az 2 g x 1 olacak şekilde yüksek doz için geçerlidir.

Spesifik patojenlere karşı klinik etkinlik

Edinilmiş direncin sıklığı belirli bazı türler için coğrafi olarak ve zamanla değişebilmektedir ve özellikle şiddetli enfeksiyonları tedavi ederken, direnç hakkında yerel bilgi gereklidir. Direncin yerel sıklığında seftriaksonun kullanımının en az bazı enfeksiyon türlerinde şüpheli olduğu zaman gerekli ölçüde uzman görüşü gerekmektedir.

Yaygın olarak duyarlı türler
Gram-pozitif aeroblar
Staphylococcus aureus (Metisiline duyarlı)£
Staphylococci koagülaz-negatif (Metisiline duyarlı)£
Streptococcus pyogenes(Grup A)
Streptococcus agalactiae(Grup B)
Streptococcus pneumoniae
Viridans Group *Streptococci*
Gram-negatif aeroblar
Borrelia burgdorferi
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoea *Neisseria meningitidis* *Proteus mirabilis* *Providencia* türleri *Treponema pallidum*
Edinilmiş direncin sorun olabileceği türler
Gram-pozitif aeroblar: *Staphylococcus epidermidis+* *Staphylococcus haemolyticus+* *Staphylococcus hominis+* Gram-negatif aeroblar: *Citrobacter freundii* *Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae* *Escherichia coli%* *Klebsiella pneumoniae%* *Klebsiella oxytoca%* *Morganella morganii* *Proteus vulgaris* *Serratia marcescens* Anaeroblar*:* *Bacteroides* türleri *Fusobacterium* türleri *Peptostreptococcus* türleri *Clostridium perfringens*
Doğal olarak dirençli organizmalar
Gram-pozitif aeroblar: *Enterococcus* türleri *Listeria monocytogenes* *Gram-negative aerobes:* *Acinetobacter baumannii* *Pseudomonas aeruginosa* *Stenotrophomonas maltophilia* Anaeroblar: *Clostridium difficile*

Diğerleri:

Chlamydia türleri
Chlamydophila türleri
Mycoplasma türleri
Legionella türleri
Ureaplasma urealyticum

£ Metisiline dirençli tüm stafilokoklar seftriaksona dirençlidir.
+ En az bir bölgede direnç oranları >%50.
% ESBL üreten suşlar her zaman dirençlidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
İntramüsküler uygulama
İntramüsküler enjeksiyonu takiben ortalama pik plazma seftriakson düzeyleri, eşdeğer bir dozun intravenöz uygulamasından sonra gözlenenlerin yaklaşık yarısıdır. İntramüsküler, tek doz 1 g'lık uygulamadan sonraki 2-3 saat içinde ulaşılan maksimum plazma konsantrasyonu 81 mg/litre'dir.

İntramüsküler uygulamadan sonra plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin altındaki alan, eşdeğer bir dozun intravenöz uygulamasından sonraki alana eşdeğerdir.

İntravenöz uygulama
Seftriaksonun 500 mg'lık ve 1 gramlık bolus intravenöz enjeksiyonundan sonra ortalama pik konsantrasyonları, sırasıyla yaklaşık olarak 120 mg/litre ve 200 mg/litre'dir. Seftriaksonun 500 mg, 1 g ve 2 g'lık intravenöz infüzyonundan sonra plazma seftriakson konsantrasyonları sırasıyla yaklaşık 80, 150 ve 250 mg/litre'dir.

Dağılım:
Seftriakson dağılım hacmi 7 – 12 L'dir. En ilgili patojenlerin minimal inhibitör konsantrasyonlarının çok üzerindeki konsantrasyonlar, akciğer, kalp, safra yolları/karaciğer, bademcik, orta kulak ve nazal mukoza, kemik ve beyin omurilik, plevral, prostat ve sinovyal sıvıları içeren dokularda saptanabilir. Tekrarlanan uygulamada ortalama pik plazma konsantrasyonunda (C_{max}) %8-15'lik bir artış görülür; kararlı duruma çoğu durumda uygulama yoluna bağlı olarak 48 - 72 saat içinde ulaşılır.

Belirli dokulara penetrasyon
Seftriakson, meninkslere penetre olur. Meninkslerde enflamasyon olduğunda penetrasyon en fazladır. Bakteriyel menenjitli hastalarda BOS'taki (beyin omurilik sıvısı) ortalama pik seftriakson konsantrasyonlarının plazma düzeylerinin %25'ine kadar olduğu, meninkslerde enflamasyonun olmadığı hastalarda ise bu oranın plazma düzeylerinin %2'si olduğu bildirilmiştir. BOS'taki pik seftriakson konsantrasyonlarına intravenöz enjeksiyondan yaklaşık 4-6 saat sonra ulaşılır. Seftriakson plasentadan geçer ve anne sütünde düşük konsantrasyonlarda bulunur. (bkz. Bölüm 4.6).

Proteine bağlanma
Seftriakson, geri dönüşümlü olarak albümine bağlanır. Plazma proteinlerine bağlanma, 100 mg/litre'nin altındaki plazma konsantrasyonlarında yaklaşık %95'tir. Bağlanma doyurulabilirdir ve

bağlanan kısım artan konsantrasyonla azalır (300 mg/litre plazma konsantrasyonunda %85'e kadar).

Biyotransformasyon
Seftriakson sistematik olarak metabolize edilmez, fakat bağırsak florası tarafından inaktif metabolitlere dönüştürülür.

Eliminasyon
Seftriaksonun (bağlı ve serbest) total plazma klerensi 10-22 mL/dakika'dır. Renal klerens 5-12 mL/dakikadır.Seftriaksonun %50-60'ı değişmemiş olarak idrarla, tamamına yakını glomerüler filtrasyon ile, %40-50'si ise değişmemiş olarak safrayla atılır. Yetişkinlerde eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 8 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum
Seftriaksonun farmakokinetiği lineer değildir. Toplam ilaç konsantrasyonu bazında eliminasyon yarı-ömrü hariç, tüm temel farmakokinetik parametreler doza bağımlıdır ve dozla orantılı olarak daha az artar. Doğrusal olmama, plazma protein bağlanmasının doygunluğundan kaynaklanır ve bu nedenle toplam plazma seftriakson için gözlenir, ancak serbest (bağlanmamış) seftriakson için gözlenmez.

Hastalardaki karekteristik özellikler:
Geriatrik popülasyon:
75 yaşın üstündeki yaşlı hastalarda ortalama eliminasyon yarı ömrü genç yetişkinlerle karşılaştırıldığında genellikle 2-3 kez daha uzundur.

Pediatrik popülasyon:
Yenidoğanlarda seftriaksonun yarı ömrü uzundur. Doğumdan 14 güne kadar, glomerüler filtrasyonun azalması ve protein bağlanmasının değişmesi gibi faktörler serbest seftriakson düzeylerini daha da artırabilir. Çocukluk döneminde yarı ömür, yenidoğanlara ve yetişkinlere göre daha düşüktür. Toplam seftriaksonun plazma klirensi ve dağılım hacmi, yenidoğanlarda, bebeklerde ve çocuklarda yetişkinlere göre daha fazladır.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar:
Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda, ciddi böbrek fonksiyonu bozukluğu olan hastalar da dahil, seftriaksonun farmakokinetik özelliklerinde çok az değişiklik gözlenir ve eliminasyon yarılanma ömrü hafif düzeyde uzar (2 katından az).

Böbrek yetmezliğinde yarılanma ömründeki nispeten az oranda düzeyde görülen artış, böbrek dışı klirenste gerçekleşen ve protein bağlanmasındaki azalmadan ve toplam seftriaksonun böbrek dışı klirensinde buna karşılık gelen artıştan kaynaklanan telafi edici bir artış ile açıklanmaktadır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda seftriaksonun eliminasyon yarılanma ömrü artmaz; bunun nedeni, renal klirensteki kompansatuar artıştır. Bu aynı zamanda, seftriakson plazma serbest fraksiyonunda meydana gelen ve dağılım hacminde toplam klirensinki ile paralel bir artış görülen paradoksal toplam ilaç klirensi artışına katkıda bulunan artıştan da kaynaklanmaktadır.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkisi:
Diğer beta-laktamlarda olduğu gibi, *in vivo* etkililik ile en iyi korelasyonu gösteren farmakokinetik-farmakodinamik indeks, bağımsız hedef türler için bağlanmamış konsantrasyonun

minimum inhibitör seftriakson konsantrasyonunun (MİK) üzerinde kaldığı dozlama aralığının yüzdesidir (yani %T > MİK).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan çalışmalarında, yüksek dozlarda seftriakson kalsiyum tuzunun köpeklerin ve maymunların safra kesesinde konkrementlerin ve çökeltilerin oluşumuna yol açtığına dair kanıtlar elde edilmiştir. Bunların geri dönüşümlü oldukları görülmüştür. Hayvan çalışmalarında, üreme ve genotoksisite açısından toksisite kanıtı saptanmamıştır. Seftriaksona ilişkin karsinojenisite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

İESEF 1 g I.M. enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz herhangi bir yardımcı madde içermemektedir.

6.2. Geçimsizlikler

Literatürler raporlarına göre seftriakson amsakrin, vankomisin, flukonazol ve aminoglikozidler ile geçimsizdir.
Seftriakson içeren çözeltiler Bölüm 6.6'da belirtilenler dışında diğer ajanlar ile karıştırılmamalı veya diğer ajanlara eklenmemelidir. Özellikle, kalsiyum içeren seyrelticiler (örneğin Ringer çözeltisi veya Hartman çözeltisi) seftriakson flakonlarını sulandırmak için veya sulandırılmış bir flakonu IV uygulama için daha fazla seyreltmek için kullanılmamalıdır, çünkü çökelti oluşabilir. Seftriakson ve toplam parenteral beslenme ürünleri de dahil kalsiyum içeren çözeltiler karıştırılmamalı veya aynı anda uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3, 4.4 ve 4.8).
Eğer, İESEF ile diğer antibiyotik tedavisinin eş zamanlı olması amaçlanıyorsa, uygulama aynı şırıngada veya aynı infüzyon çözeltisinde yapılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan korunarak saklanmalıdır.

Çözeltiler hazırlandıktan hemen sonra kullanılmalıdır.

Çözeltilerin rengi saklama süresi ve konsantrasyona bağlı olarak açık sarı ile koyu sarı rengi arasında değişir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içinde, 1 adet 1 g seftriaksona eşdeğer seftriakson sodyum içeren flakon 1 ampul (çözücü) %1 lidokain 3,5 mL.

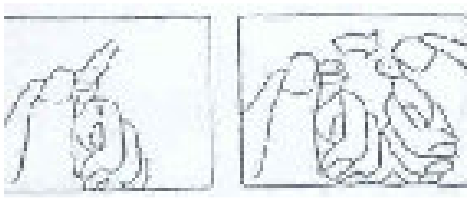
6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

"Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik" lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Kural olarak, çözeltiler hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

Çözeltilerin renkleri, konsantrasyon ve saklanma sürelerine bağlı olarak açık sarı ile koyu sarı rengi arasında değişir. Solüsyonun renginin değişmesi ilacın etki ve toleransını etkilemez.

İntramüsküler enjeksiyon: İntramüsküler enjeksiyon için 1 g İESEF, 3,5 mL %1'lik lidokain çözeltisinde çözülür ve derin intragluteal enjeksiyon şeklinde uygulanır. Her iki tarafa da 1 g'dan fazla enjekte edilmemesi önerilmektedir. Lidokain içermeyen IM enjeksiyonlar ağrılıdır. Lidokain çözeltisi asla IV uygulanmamalıdır.



Siyah nokta yukarıda bulunacak şekilde tutulur.
Ampulün baş kısmı ok yönünde aşağıya çekilir.
Testere kullanılmasına gerek yoktur.

7. RUHSAT SAHİBİ

Menarini Sağlık ve İlaç Sanayi Ticaret A.Ş.
Sarıyer/İstanbul
Tel.: (212) 467 11 11
Fax: (212) 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI

155/33

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.02.1991
Ruhsat yenileme tarihi: 06.05.2003

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ