KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DESEFİN 0,5 g I.M. enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
0,5 g seftriakson baza eşdeğer, 0,609 g seftriakson disodyum 3,5 H_2O
Önerilen şekilde rekonstitüye edildiğinde mL başına 250 mg seftriakson baz'a eşdeğer, 304,5 mg seftriakson disodyum 3,5 H_2O elde edilir.

Yardımcı madde: Yardımcı madde bulunmamaktadır.
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti tozu
Beyaz veya sarımsı renkte hemen hemen kokusuz toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DESEFİN'e duyarlı patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar:
- Sepsis,
- Menenjit,
- Dissemine Lyme borreliosis'i (hastalığın erken ve geç evreleri),
- Abdominal enfeksiyonlar (peritonit, safra ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları),
- Kemik, eklem, yumuşak doku, cilt ve yara enfeksiyonları,
- İmmün sistem bozukluğuna bağlı enfeksiyonlar,
- Böbrek ve idrar yolları enfeksiyonları,
- Solunum yolları enfeksiyonları, özellikle pnömoni, kulak-burun-boğaz enfeksiyonları, akut bakteriyel komplike olmayan otitis media,
- Gonore dahil olmak üzere genital enfeksiyonlar,
- Preoperatif enfeksiyon profilaksisi.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi
Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde,

Standart doz
Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklar:
Normal olarak günde tek doz 1-2 g (24 saatte bir) DESEFİN'dir. Ağır vakalarda veya orta derecede duyarlı organizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda günde tek doz, 4 g'a çıkabilir.

Tedavi süresi:
Tedavi süresi hastalığın seyrine göre değişir. Genellikle bütün antibiyotik tedavilerinde olduğu gibi hastanın ateşi düştükten veya bakteriyel eradikasyon sağlandıktan sonra en az 48-72 saat DESEFİN tedavisine devam edilmelidir.

Kombine tedavi:
Deneysel koşullar, birçok gram-negatif bakterilere karşı DESEFİN ile aminoglikozidler arasında sinerji olduğunu göstermektedir. Bu tür kombinasyonlarda aktivite artışı her zaman kesin olmasa da *Pseudomonas aeruginosa* gibi patojenlerin neden olduğu ciddi ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda DESEFİN ile aminoglikozidler kombine edilebilir. Ancak bu iki ilaç, aralarındaki fiziksel geçimsizlik nedeniyle önerilen dozlarda ayrı ayrı uygulanmalıdır.

Menenjit: Bebek ve çocuklardaki bakteriyel menenjitte tedaviye günde tek doz 100 mg/kg (4 g aşılmamalıdır) ile başlanır. Etken organizmalar belirlenip duyarlılık testleri yapıldıktan sonra gerekirse doz azaltılabilir. En iyi tedavi sonuçları aşağıdaki tedavi sürelerinde elde edilmiştir:

Neisseria meningitidis: 4 gün
Haemophilus influenzae: 6 gün
Streptococcus pneumoniae: 7 gün

Lyme borreliosis: Çocuk ve yetişkinlerde, 14 gün boyunca günde tek doz olarak 50 mg/kg ile en fazla 2 g arasında uygulanır.

Gonore: Gonore (penisilinaz üreten ve üretmeyen suşlar) tedavisinde I.M. olarak 250 mg tek doz DESEFİN önerilir.

Preoperatif profilaksi: Enfeksiyon riskine bağlı olarak operasyondan 30-90 dakika önce 1-2 g'lık tek doz DESEFİN uygulaması önerilir. Kolorektal cerrahide, DESEFİN'in tek başına veya ornidazol gibi 5-nitroimidazol türevinin birlikte (ayrı ayrı verilerek) uygulanmasının etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Uygulama şekli:
DESEFİN çözeltisi hazırlandıktan hemen sonra kullanılmalıdır.

DESEFİN, intramusküler enjeksiyon ile uygulama içindir. Bir bölgeye 1 gramdan daha fazla enjeksiyon yapılmaması önerilmektedir.

Lidokain çözeltisi kesinlikle intravenöz olarak uygulanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Sadece böbrek fonksiyon bozukluğu olan, karaciğer fonksiyonları normal hastalarda DESEFİN dozunu azaltmaya gerek yoktur. Ancak preterminal safhada böbrek yetmezliği olanlarda (kreatinin klirensi < 10 mL/dakika) DESEFİN dozu günde 2 g'ı aşmamalıdır. Sadece karaciğer hasarı olan, böbrek fonksiyonları normal hastalarda DESEFİN dozunu azaltmaya gerek yoktur.

Ciddi böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluklarının bir arada görüldüğü vakalarda, seftriakson plazma konsantrasyonları düzenli olarak kontrol edilmeli ve gerektiğinde doz ayarlaması yapılmalıdır. Diyalize alınan hastalara diyaliz sonrasında supleman olarak ilave dozlara gerek yoktur. Ancak bu hastalarda eliminasyon oranı değişmiş olabileceğinden, doz ayarlamasının gerekli olup olmadığını belirlemek için serum konsantrasyonları kontrol edilmelidir.

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. Prematüre ve matür bebekler için farklı uygulama gerekli değildir.

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 DESEFİN kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

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:
Geriyatrik hastalarda, yetişkinler için önerilen dozlar kullanılır.

4.3 Kontrendikasyonlar
DESEFİN sefalosporin sınıfı antibiyotiklere karşı aşırı hassasiyeti olan hastalarda kontrendikedir. Penisiline karşı aşırı hassas hastalarda çapraz alerjik reaksiyonların görülebileceği unutulmamalıdır.

Seftriakson veya ilacın içerdiği diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda DESEFİN kullanımı kontrendikedir.

Hiperbilirubinemili yeni doğanlar ve prematüre yenidoğanlar seftriakson ile tedavi edilmemelidir. *In vitro* çalışmalar seftriaksonun bilirubini serum albümininden ayırabildiğini ve bu hastalarda bilirubin ensefalopatisi gelişebileceğini göstermiştir.

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.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer sefalosporinlerde olduğu gibi sefalosporinlere karşı alerjisi olduğu bilinmeyen ya da daha önceden alerjik reaksiyon geçirmeyen kişilerde dahi ölümcül olabilen anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir.

DESEFİN gibi sefalosporin sınıfı antibakteriyel ilaç kullanan çocuk ve yetişkin hastalarda immün-sistem aracılı hemolitik anemi olguları gözlenmiştir.

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

Clostridium difficile kaynaklı diyare (CDKD) DESEFİN dahil hemen hemen tüm antibakteriyel ajanların kullanımı ile bildirilmiştir. Antibakteriyel maddelerle tedavi, kolonun normal florasını değiştirerek *C. difficile*'nin aşırı çoğalmasına yol açmaktadır.

C. difficile, CDKD gelişime katkıda bulunan A ve B toksinlerini meydana getirmektedir. Bu enfeksiyonlar antimikrobiyal tedaviye dirençli olduğundan ve kolektomi yapılmasını gerektirebildiğinden, *C.difficile*'nin aşırı toksin üreten suşları artan morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Antibiyotik kullanımının ardından diyare görülen tüm hastalarda CDKD düşünülmelidir. CDKD'ın antimikrobiyal maddelerin uygulanmasının ardından iki aya kadar görülebildiği bildirildiğinden, dikkatli tıbbi anamnez önemlidir.

Eğer CDKD'dan şüpheleniliyor veya bu durum doğrulanmış ise doğrudan *C. difficile*'ye yönelik olmayan antibiyotik tedavisinin kesilmesi gerekebilir. Klinik olarak gerekli olması durumunda gerekli sıvı ve elektrolit yönetimi, protein desteği, antibiyotikle *C. difficile* tedavisi ve cerrahi değerlendirme yapılmalıdır.

Antibiyotik ilişkili diyare, kolit veya psödomembranöz vakaları seftriakson kullanımında bildirilmiştir. Ciddi veya kanlı diyare görüldüğünde tedavi sonlandırılmalıdır. Gastrointestinal bir hastalığı olan veya daha önce kolit hikayesi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Diğer sefalosporinlerde gözlendiği gibi seftriaksonun uzun süre kullanılması duyarlı olmayan organizmaların (*Enterococcus* ve *Candida* türleri gibi) gelişmesine yol açabilir.

Mevcut bilimsel veriler, seftriakson ve kalsiyum içeren çözeltilerle veya diğer kalsiyum içeren ürünlerle tedavi edilen yenidoğanlar haricindeki hastalarda herhangi bir intravasküler

çökelti bildirimi olmadığını göstermektedir. Ancak seftriakson farklı infüzyon yollarından olsa dahi hiçbir hastaya kalsiyum içeren çözeltilerle birlikte veya bunlarla karıştırılarak verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Diğer antibakteriyel ilaçlarda olduğu gibi duyarlı olmayan mikroorganizmaların neden olduğu süper enfeksiyonlarla karşılaşılabilir.

Önerilenden daha yüksek doz uygulanan vakalarda, safra kesesi ultrasonografisinde safra taşını düşündüren gölgeler belirlenmiştir. Bu gölgeler DESEFİN tedavisinin tamamlanması veya ara verilmesi sonucu kaybolan kalsiyum seftriakson çökeltileridir. Bu bulgulara, nadiren semptomlar da eşlik edebilir. Semptomatik vakalarda, cerrahi olmayan, konservatif tedavi önerilmektedir.

Semptomatik vakalarda DESEFİN tedavisinin sonlandırılmasına hekim karar verir. Seftriakson ile tedavi gören hastalarda safra tıkanmasına bağlı olması muhtemel pankreatit vakaları nadiren bildirilmiştir. Hastaların çoğunda, daha önceden uygulanmış majör bir tedavi, şiddetli hastalık ve tam parenteral beslenme gibi safra stazı ve safra tortusu gibi durumlar oluşturabilecek risk faktörleri bulunmakta idi. Safra çökmesiyle ilgili olarak DESEFİN'in başlangıç etkisi yaratıcı veya kofaktör rolü göz ardı edilmemelidir.

Yenidoğan, bebek ve çocuklarda DESEFİN'in güvenliliği ve etkililiği Pozoloji ve Uygulama Şekli bölümünde açıklanan dozlarla belirlenmiştir. Çalışmalar, diğer sefalosporinlerin olduğu gibi seftriaksonun da bilirubini serum albümininden ayırabildiğini göstermiştir. Bu nedenle hiperbilirubinemili yenidoğanların DESEFİN ile tedavisi sırasında bu noktaya dikkat edilmelidir. Bilirubin ensefalopatisi gelişme riski bulunan yenidoğanlarda (özellikle prematürelerde) DESEFİN kullanılmamalıdır. Uzun süreli tedavilerde kan tablosu düzenli olarak kontrol edilmelidir. Duyarlı kişilerde aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilir.

<u>Tanı testleri üzerindeki etkisi:</u>
DESEFİN tedavisi gören hastalarda Coombs testi nadiren de olsa yalancı pozitiflik verebilir. Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi DESEFİN de galaktozemi testinde yalancı pozitif sonuca neden olabilir. Benzer şekilde, idrarda glikoz tayini için kullanılan enzimatik olmayan testlerde de yalancı pozitif sonuç alınabilir. Bu nedenle, DESEFİN tedavisi sırasında idrarda glikoz tayini enzimatik testlerle yapılmalıdır.

<u>Pediyatri:</u>
Term ve preterm bebeklerin akciğer ve böbreklerinde ölümcül olan seftriakson-kalsiyum çökeltileri bildirilmiştir. 28 günden 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 verilmemelidir. 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 intramüsküler seftriakson ile intravenöz veya oral kalsiyum içeren ürünler arasındaki etkileşim konusunda henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Bu tıbbi ürün, etken maddesinden kaynaklı olarak DSÖ tarafından erişkin için önerilen maksimum günlük 2 g sodyum alım miktarının %2,07'sine eşdeğer her bir flakonda 41,47 mg sodyum ihtiva eder.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Şimdiye kadar, yüksek doz DESEFİN ile güçlü diüretiklerin (örneğin, furosemid) aynı anda uygulanması sonucu herhangi bir böbrek fonksiyon bozukluğuna rastlanmamıştır. Seftriaksonun, aminoglikozidlerin renal toksisitesini artırdığına ilişkin bir bulgu yoktur.

Seftriakson uygulamasının ardından alkol alındığında disülfiram benzeri etkiler gözlenmemiştir.

Seftriaksonun kimyasal yapısında diğer bazı sefalosporinlerde bulunan, etanol intoleransı ve kanama sorunlarına neden olabilen N-metiltiotetrazol bulunmaz.

DESEFİN'in eliminasyonu probenesid ile etkilenmez.

In vitro bir çalışmada, kloramfenikol ve seftriakson kombinasyonunun antagonist etki gösterdiği saptanmıştır.

Literatür raporlarına göre seftriakson; amsakrin, vankomisin, flukonazol ve aminoglikozidlerle geçimsizdir.

Çökelti oluşabileceğinden DESEFİN flakonları sulandırmak veya sulandırılmış bir flakonu I.V. uygulama için seyreltmek üzere Ringer çözeltisi veya Hartmann çözeltisi gibi kalsiyum içeren çözücülerle beraber kullanmayınız. DESEFİN aynı I.V. uygulama hattında kalsiyum içeren çözeltilerle karıştırıldığında da seftriakson-kalsiyum çökeltisi meydana gelebilir.

DESEFİN bir Y-bölgesinden parenteral beslenme gibi sürekli kalsiyum içeren infüzyonlar da dahil olmak üzere eş zamanlı olarak kalsiyum içeren I.V. çözeltilerle birlikte uygulanmamalıdır. Ancak yenidoğanlar dışındaki hastalarda, DESEFİN ve kalsiyum içeren çözeltiler infüzyonlar arasında infüzyon hatlarının uygun bir sıvıyla çok iyi yıkanması şartı ile birbirinin ardından sıralı olarak uygulanabilir.

DESEFİN tedavisi gören hastalarda Coombs testi nadiren de olsa yalancı pozitiflik verebilir. Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi DESEFİN de galaktozemi testinde yalancı pozitif sonuca neden olabilir. Benzer şekilde, idrarda glikoz tayini için kullanılan enzimatik olmayan

testlerde de yalancı pozitif sonuç alınabilir. Bu nedenle, DESEFİN tedavisi sırasında idrarda glikoz tayini enzimatik testlerle yapılmalıdır.

Seftriakson hormonal kontraseptiflerin etkinliğini istenmeyen biçimde etkileyebilir. Sonuç olarak tedavi sırasında veya tedaviyi takip eden ilk ay destekleyici ve hormonal olmayan ek kontraseptif yöntemlerin kullanılması önerilmelidir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda seftriakson 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 yöntemlerin kullanılması önerilmelidir.

Gebelik dönemi

Seftriakson plasenta engelini aşar. İnsanda gebelikte kullanımının güvenliliği henüz kesinleşmemiştir. Hayvanlarda yürütülen üreme çalışmaları embriyotoksisite, fetotoksisite, teratojenisite veya doğumda, perinatal ve postnatal gelişimde erkek veya dişi fertilitesinde olumsuz etkiler göstermemiştir. Primatlarda embriyotoksisite veya teratojenisite gözlenmemiştir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Seftriakson anne sütüne küçük miktarlarda da olsa geçtiği için, emziren annelerde bu durumun göz önünde bulundurulması önerilmektedir.

Üreme yeteneği /Fertilite

İntravenöz yolla uygulanan ve 586 mg/kg/gün'e kadar olan seftriakson dozu sıçanlarda üreme yeteneğini bozmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Kişinin motorlu taşıt ve makine kullanma yetisi üzerinde olumsuz etkisi olduğuna dair bir veri bulunmamaktadır. DESEFİN, bazen sersemlik veya baş dönmesine yol açabildiği için motorlu taşıt kullanımını veya makine kullanımını etkileyebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

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).

Seftriakson kullanımı sırasında kendiliğinden veya ilacın kesilmesiyle ortadan kalktığı gözlenen yan etkiler aşağıda belirtilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Seyrek: Genital bölgede mikoz

Değişik bölgelerde maya, mantar veya diğer dirençli organizmalarla görülen süper enfeksiyonlar.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Nötropeni, eozinofili, lökopeni, granülositopeni, hemolitik anemiyi de içeren anemi, trombositopeni, protrombin zamanında hafif uzama.

Çok seyrek: Koagülasyon bozuklukları

Çoğunluğu 10 günlük tedavi sonucunda ve toplam 20 g veya daha yüksek dozların uygulanmasından sonra bazı çok seyrek agranülositoz vakaları (<500/mm3) bildirilmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaktik (ör. bronkospazm) veya anafilaktoid reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Baş ağrısı ve baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Yumuşak dışkı ya da ishal, bulantı, kusma

Seyrek: Stomatit ve glossit. Bu yan etkiler genellikle hafiftir ve tedavi sırasında veya tedavinin sonlanmasının ardından çoğunlukla kaybolurlar.

Çok seyrek (izole vakalar): Psödomembranöz kolit (çoğunlukla *Clostridium difficile'*nin neden olduğu), pankreatit (olasılıkla safra kanalının kasılmasına bağlı gelişir). Bu nedenle, antibakteriyel tedaviye bağlı diyare görülen kişilerde, safra hastalığı ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

Hepato-biliyer hastalıklar

Seyrek: Karaciğer enzimlerinde artış (AST, ALT, alkalin fosfataz)

Özellikle önerilen standart dozun üzerinde ilaç alan kişilerde seftriakson-kalsiyum tuzu çökelmesi gözlemlenmiştir. Prospektif çalışmalar, çocuklarda I.V. uygulama ile çökelme insidansında değişkenlik göstermiştir ve yavaş infüzyon yöntemi ile (20-30 dk) çökelme insidansının azalması beklenmektedir. Genelde asemptomatik olan bu olaya nadiren ağrı, bulantı, kusma gibi klinik semptomlar da eşlik etmiştir. Seftriakson tedavisi sonlandırıldığında çökelme ortadan kalkmaktadır.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Makülopapüler raş, ekzantem gibi alerjik deri reaksiyonları veya alerjik dermatit, kaşıntı, ürtiker, ödem.
Çok seyrek: İzole vakalarda, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu veya Lyell's sendromu/toksik epidermal nekroliz

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Seyrek: Serum kreatininde artış, oligüri, glikozüri, hematüri.
Çok seyrek: İzole raporlarda, çoğunluğu 3 yaşından büyük, yüksek doz (ör. ≥80 mg/kg/gün) veya toplam 10 g'ı aşan dozlarda tedavi gören ve diğer risk faktörlerini gösteren (ör. sıvı kısıtlamaları, yatağa bağımlılık, vs.) çocuklarda renal presipitasyon bildirilmiştir. Ancak ilaç kesildiği takdirde presipitasyon ortadan kalkar. Bu olaya böbrek yetmezliği ve anürinin eşlik ettiği gözlenmiştir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Seyrek: Ateş, rigor, flebit ve I.V. uygulamaya bağlı olarak enjeksiyon bölgesinde ağrı.
Ağrı, en az 2-4 dk sürede ve yavaş enjeksiyon uygulaması ile minimum düzeye indirilebilir.
Lidokain çözeltisi olmadan intramüsküler enjeksiyon ağrılıdır.

Araştırmalar
Kalsiyum ile etkileşim

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. Seftriakson konsantrasyonu hemodiyaliz veya periton diyaliziyle azaltılamaz. Spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Doz aşımı tedavisi semptomatik olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Diğer beta-laktam antibiyotikleri (3. kuşak sefalosporinler)
ATC kodu: J01DD04

Seftriakson, hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösterir. Seftriakson, gram-negatif ve gram-pozitif mikroorganizmaların büyük bir kısmında *in vitro* etkilidir. Seftriakson, gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerin penisilinaz ve sefalosporinazlarına, β-laktamazların çoğuna karşı yüksek oranda stabildir. Seftriakson aşağıdaki

mikroorganizmalara karşı *in vitro* ve klinik enfeksiyonlarda etkilidir (bkz. Bölüm 4.1).

Gram-pozitif aeroblar:
Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*[1], metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilokoklar[1] (*S. epidermidis* gibi), *Streptococcus pyogenes* (A grubu, β-hemolitik), *Streptococcus agalactiae* (B grubu, β-hemolitik), β-hemolitik streptokoklar (A ve B grubuna dahil olmayan), *Streptococcus viridans*[1], *Streptococcus bovis*, *Streptococcus pneumoniae*[1].

[1]: Hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak seftriaksona duyarlılık göstermiş olan türler

Not: Metisiline dirençli koagülaz negatif *Staphylococcus* suşları, seftriakson da dahil olmak üzere, sefalosporinlere karşı dirençlidir. Genel olarak *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* ve *Listeria monocytogenes* de dirençlidir.

Metisiline dirençli koagülaz negatif *Staphylococcus* türleri (*S. epidermidis* gibi) doğal olarak dirençli organizmalardır.

Gram-negatif aeroblar:
[+]*Acinetobacter* türleri (*Acinetobacter lwoffi, Acinetobacter anitratus* (özellikle *A. baumanii*)*, *Acinetobacter calcoaceticus*)[1] *Aeromonas hydrophila, Alcaligenes faecalis, Alcaligenes odorans, Alcaligenes* benzeri türleri, *Borrelia burgdorferi, Capnocytophaga* türleri, *Citrobacter* türleri (*Citrobacter diversus* (*C. amalonaticus* dahil) *Citrobacter freundii***), *Escherichia coli*[1], [+]*Enterobacter aerogenes*[1]*, [+]*Enterobacter cloacae*[1]*, [+]*Enterobacter* türleri (diğer)[1]*, *Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz pozitif izolatları[1] dahil), *Haemophilus parainfluenzae*[1], *Hafnia alvei, Klebsiella* türleri[1] *(Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae**), *Moraxella catarrhalis*[1] *(Branhamella catarrhalis), Moraxella osloensis, Moraxella* türleri (diğer), *Morganella morganii*[1], *Neisseria gonorrhoea*[1] *(*penisilin dirençli izolatları*), Neisseria meningitidis*[1], *Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Proteus* türleri[1] *(Proteus mirabilis*[1] *Proteus penneri*, Proteus vulgaris*[1]*), Pseudomonas fluorescens*, Pseudomonas* türleri (diğer)*, *Providentia rettgeri*, Providentia* türleri (diğer), *Salmonella typhi, Salmonella* türleri (tifoid olmayan), *Serratia* türleri[1] (*Serratia marcescens**), *Serratia* türleri (diğer)*, *Shigell*a türleri, *Vibrio* türleri, *Yersinia enterocolitica, Yersinia* türleri (diğer).

[1]: Hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak seftriaksona duyarlılık göstermiş olan türler
*Bu türlerin izole edilen bazı suşları, özellikle kromozomal β-laktamaz üreterek seftriaksona direnç göstermektedir.
**Bu türlerin izole edilen bazı suşları, özellikle genişletilmiş spektrumlu ve plazmide bağlı β- laktamaz üreterek seftriaksona direnç göstermektedir.
[+]: Bir veya birden fazla Avrupa Birliği bölgesinde yüksek direnç oranlarının gözlendiği türler, mikroorganizmaların duyarlı olup olmama olasılığı konusunda tahmini bir kılavuz niteliği taşımaktadır.

Not: Yukarıdaki organizmaların, amino- ve üreido-penisilinler, eski sefalosporinler ve aminoglikozidler gibi diğer antibiyotiklere karşı multipl direnç gösteren birçok suşu, seftriaksona duyarlıdır. *Treponema pallidum*, *in vitro* çalışmalar ve hayvan deneylerinde duyarlı bulunmuştur. Klinik çalışmalar, primer ve sekonder sifilizin seftriakson tedavisine iyi cevap verdiğini göstermektedir. Birkaç istisna dışında, klinikte izole edilen *P. aeruginosa*$^{+}$ suşları seftriaksona dirençlidir.

Listeria monocytogenes, *Mycoplasma* türleri, *Stenotrophomanas maltophilia*, *Ureplasma urealyticum, Chlamydia* türleri de seftriaksona doğal olarak dirençli organizmalardır.

Anaerob organizmalar:
Bacteroides türleri (safraya duyarlı)*, *Clostridium* türleri[1] (*C. difficile* grubu hariç), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium* türleri (diğer), *Gaffkia anaerobica (peptococcus), Peptostreptococcus* türleri[1].

[1]: Hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak seftriaksona duyarlılık göstermiş olan türler
*Bu türlerin izole edilen bazı suşları, β-laktamaz üreterek seftriaksona direnç göstermektedir.

Not: β-laktamaz üreten *Bacteroides* türlerinin birçoğu (özellikle *B. fragilis*) dirençlidir.
Clostridium difficile dirençlidir.

Sınır değerleri:
Seftriaksona duyarlılık tayini, disk difüzyon testi, agar veya besiyeri dilüsyon testi gibi, "National Committee for Clinical Laboratory Standards" (NCCLS) (Klinik Laboratuvar Standartları Ulusal Komitesi tarafından önerilen standart teknikler kullanılarak yapılabilir.
Aşağıdaki seftriakson duyarlılık kriterleri NCCLS tarafından bildirilmiştir:
30 mg/L'lik ilaç konsantrasyonu kullanılarak bildirilen değerler mg/L (MİK testi) veya mm'dir (disk difüzyon testi).

Klinik Laboratuvar Standartları Ulusal Komitesi (NCCLS)-(M100-S12)

	Duyarlı	**Orta derecede duyarlı**	**Dirençli**
Enterobacteriaceae, P. aeruginosa ve diğer *non-Enterobacteriaceae, Staphylococcus* türleri	≤8 Disk: <13	16-32 Disk: 14-20	≥64 Disk: ≥21
Haemophilus türleri	≤2 Disk: ≥26	-	-
Neisseria türleri	≤0,25 Disk: ≥35	-	-
*Streptococcus pneumoniae**	≤0,5	1	≥2
Diğer *Streptococcus* türleri**	Beta strep (Streptokok farenjiti) ≤0,5 Disk: ≥24 *Viridans* grubu: ≤0,5 Disk: ≥27	- *Viridans* grubu: 1 Disk: 25-26	- *Viridans* grubu: ≥2 Disk: ≤ 24

* 2002 *S. pneumoniae* sınır değerleri (NCCLS M100-S12), non-menenjit örnekler için ≤1 (Duyarlı), 2 (Orta derece) ve ≥4 (Dirençli) olarak ve menenjit örnekleri için ≥0,5 (Duyarlı), 1 (Orta derece), ve >2 (Dirençli) olarak belirlenmiştir.
** 2002 *Streptococcus viridans* grubu sınır değerleri (NCCLS M100-S12) ≤1 (Duyarlı), 2 (Orta derece), ve ≥4 (Dirençli) olarak belirlenmiştir.

Duyarlılık testleri seftriakson diskleri ile yapılmalıdır çünkü sefalosporin sınıfı disklerle yapılan *in vitro* testlerde dirençli olduğu bilinen suşlara karşı seftriaksonun etkili olduğu görülmüştür. NCCLS kriterlerinin kullanılmadığı ülkelerde alternatif olarak DIN, ICS veya diğer standart ve yorumlanabilir duyarlılık testleri kullanılabilir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İntramüsküler, tek doz 1 g'lık uygulamadan sonraki 2-3 saat içinde ulaşılan maksimum plazma konsantrasyonu 81 mg/L'dir.

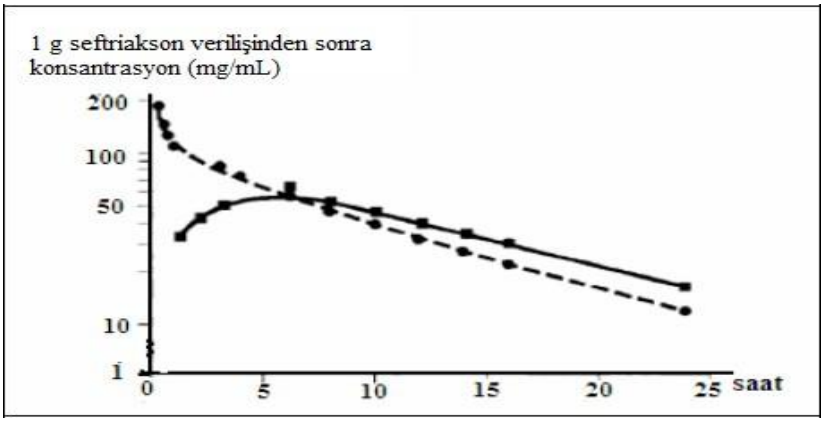
Bolus intravenöz enjeksiyondan sonra ortalama pik konsantrasyonlar, 500 mg'lık dozu takiben yaklaşık olarak 120 mg/L ve 1 gramlık dozu takiben yaklaşık olarak 200 mg/L'dir; 30 dakikalık 2 gramlık infüzyondan sonra ortalama 250 mg/L'lik düzeyler elde edilir. %1,06'lık lidokainde 500 mg seftriaksonun intramüsküler enjeksiyonu, 1 saat içinde 40-70 mg/L'lik ortalama pik plazma konsantrasyonları oluşturur. İntramüsküler enjeksiyondan sonra biyoyararlanım %100'dür.

Dağılım:
Seftriaksonun dağılım hacmi 7-12 litredir. Seftriakson 1-2 g'lık dozdan sonra akciğer, kalp, safra yolu/karaciğer, tonsillalar, orta kulak ve nazal mukoza, kemik, serebrospinal, plevra, prostat ve sinoviyal sıvıların da dahil olduğu 60'ın üzerinde doku ve vücut sıvısında, etken patojenlerin çoğunun minimum inhibisyon konsantrasyonunun üzerinde ve 24 saatten uzun sürelerle mükemmel penetrasyon sağlamaktadır.

İntravenöz uygulamada, seftriakson interstisyel sıvıya süratle difüze olur ve duyarlı organizmalara karşı 24 saat süren bakterisid konsantrasyonlar sağlanır (şekle bakınız).

Seftriaksonun farmakokinetiği, büyük ölçüde konsantrasyona bağlı olarak serum albüminine bağlanması ile belirlenir. İnsanda ilacın plazmada serbest (bağlı olmayan) fraksiyonu, terapötik konsantrasyon aralığının çoğu için yaklaşık olarak %5'tir ve 300 mg/L'lik konsantrasyonlarda %15'e yükselir.

Seftriakson albümine geri dönüşümlü olarak bağlanır ve bağlanma oranı ilacın kandaki konsantrasyonu yükseldikçe azalır; örneğin, 100 mg/L'den düşük plazma konsantrasyonlarında %95, 300 mg/L'lik plazma konsantrasyonlarında ise %85 bağlanma görülür. Düşük albümin miktarına bağlı olarak interstisyel sıvıdaki serbest seftriakson oranı plazmadakine göre daha yüksektir.



Seftriakson, yenidoğan, bebek ve çocuklarda inflamasyonlu meninkslere penetre olur. Bebek ve çocuklarda 50-100 mg/kg I.V. seftriakson enjeksiyonunu izleyen 24 saat içinde, serebrospinal sıvıda seftriakson konsantrasyonu 1,4 mg/L'nin üstündedir. Serebrospinal sıvıda ortalama 18 mg/L olan doruk konsantrasyona I.V. enjeksiyondan yaklaşık 4 saat sonra ulaşılır. Ortalama serebrospinal sıvı düzeyleri, bakteriyel menenjitte plazma konsantrasyonunun %17'si, aseptik menenjitte ise %4'ü kadardır. Menenjitli erişkinlerde 50 mg/kg'lık uygulamayla 2-24 saat süreyle elde edilen serebrospinal sıvı konsantrasyonları, menenjitte en sık rastlanan etken patojenlerin MİK değerlerinin birkaç kat üzerindedir.

Seftriakson plasentadan geçer ve anne sütünde düşük konsantrasyonlarda bulunur.
Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:
DESEFİN esas olarak değişmeden atılır. Seftriaksonun %50-60'ı değişmemiş olarak idrarla (tamamına yakını glomerüler filtrasyon ile), %40-50'si ise değişmemiş olarak safrayla ve bağırsaklarla atılır.

Seftriaksonun total plazma klirensi 10-22 mL/dk'dır. Renal klirens 5-12 mL/dk'dır. Yetişkinlerde eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 8 saattir ve yarı ömür, doz, uygulama yolu veya tekrarlanan uygulamalardan büyük ölçüde etkilenmez.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Seftriaksonun farmakokinetiği lineer değildir. Toplam ilaç konsantrasyonu bazında eliminasyon yarı-ömrü hariç, tüm temel farmakokinetik parametreler doza bağımlıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:
Yaşlı hastalar:
75 yaşın üstündeki yaşlı hastalarda ortalama eliminasyon yarı-ömrü genç yetişkinlerle karşılaştırıldığında genellikle 2-3 kez daha uzundur. . Tüm sefalosporinlerde olduğu gibi, yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonundaki azalma, yarı ömürde uzamaya yol açabilir. Ancak seftriakson ile ilgili bugüne kadar toplanan bulgular, doz rejiminde değişiklik yapılmasının gerekli olmadığını göstermektedir.

Yenidoğanlar:
Yenidoğanlarda ilk hafta dozun %80'i idrarla atılır. Sekiz günlükten küçük bebeklerde ortalama eliminasyon yarı-ömrü genç erişkinlerle karşılaştırıldığında 2-3 kez daha uzundur.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar:
Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda, seftriaksonun farmakokinetik özelliklerinde çok az değişiklik gözlenir ve eliminasyon yarı ömrü hafif düzeyde uzar. Tek başına böbrek fonksiyonlarında bozukluk varsa seftriaksonun safra yoluyla atılımı ve tek başına karaciğer fonksiyonlarında bozukluk varsa böbrek yoluyla atılımı artar.

Beyin omurilik sıvısı: Seftriakson inflamasyonlu ve inflamasyonsuz meninkslerden geçer (eş zamanlı plazma konsantrasyonunun %4-17'si düzeyinde bir konsantrasyona ulaşır).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
İnsanlarda üreme çalışmaları embriyotoksisite, fetotoksisite, teratojenisite veya doğumda, perinatal ve postnatal gelişimde erkek veya dişi fertilitesinde olumsuz etkiler göstermemiştir. Primatlarda embriyotoksisite veya teratojenisite gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi
DESEFİN 0,5 g I.M. enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü herhangi bir yardımcı madde içermemektedir.

6.2 Geçimsizlikler
Seftriakson içeren çözeltiler diğer ilaçları içeren çözeltilerle veya bölüm 6.6'da listelenenlerden farklı çözücülerle karıştırılmamalıdır. Özellikle, kalsiyum içeren seyrelticiler (örneğin; Ringer çözeltisi veya Hartman çözeltisi) seftriakson flakonlarını rekonstitüe etmek için veya rekonstitüe edilmiş bir flakonu I.V. uygulama için daha fazla seyreltmek için kullanılmamalıdır, çünkü çökelti oluşabilir. Seftriakson total parenteral nütrisyon da dahil olmak üzere kalsiyum içeren çözeltiler karıştırılmamalı veya aynı anda uygulanmamalıdır.

Literatür verilerine göre seftriaksonun amsakrin, vankomisin, flukonazol, aminoglikozidler ve labetalol ile geçimsiz olduğu bildirilmiştir.

6.3 Raf ömrü
48 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ışıktan korunarak saklanmalıdır.

Sulandırıldıktan sonra bekletilmeden kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
Alüminyum emniyet kapsülü ve kauçuk tıpa ile kapatılmış renksiz cam flakonlar (Tip III) ve 2 mL %1 Lidokain hidroklorür solüsyonu içeren renksiz, halkalı, cam ampul (Tip I).

Her bir karton kutu; 1 adet flakon ve 1 adet çözücü ampul içermektedir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

<u>Enjeksiyonluk/infüzyonluk çözeltinin hazırlanması</u>
Hazırlanan çözeltilerin hemen kullanılması önerilir.

DESEFİN %1'lik Lidokain hidroklorür çözeltisi haricinde başka bir ilaç ile aynı şırınga içinde karıştırılmamalıdır (sadece intramusküler enjeksiyon için).

İntramusküler enjeksiyon: 0,5 g DESEFİN 2 mL %1'lik Lidokain hidroklorür veya 1 g DESEFİN 3,5 mL %1'lik Lidokain hidroklorür çözeltisinde çözülmelidir. Hazırlanan çözelti

derin intramusküler enjeksiyon şeklinde uygulanmalıdır. 1 g'dan fazla olan dozlar bölünmeli ve birden fazla bölgeye enjekte edilmelidir.

Lidokain içeren çözeltiler intravenöz yolla uygulanmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No: 1 34303 Küçükçekmece – İstanbul
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

179/34

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.09.1996
Ruhsat yenileme tarihi: 10.09.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ