KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
NEVAKSON® 1000 mg IM enjeksiyonluk toz içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Bir flakon 1000 mg seftriaksona eşdeğer 1193 mg seftriakson sodyum içerir.

Yardımcı madde(ler):
Yardımcı madde bulunmamaktadır.
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
1000 mg enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü
Beyaz ila sarımsı renkli, kristalize toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
NEVAKSON'a 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:

Standart doz:
Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklar:
Normal olarak günde tek doz 1-2 g (24 saatte bir) NEVAKSON'dur. 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 NEVAKSON tedavisine devam edilmelidir.

Kombine tedavi:
Deneysel koşullar, birçok gram-negatif bakterilere karşı NEVAKSON 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 NEVAKSON ile aminoglikozidler kombine edilebilinir. 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 NEVAKSON önerilir.

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

Uygulama şekli:
NEVAKSON çözeltisi hazırlandıktan hemen sonra kullanılmalıdır.

NEVAKSON, 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 NEVAKSON dozunu azaltmaya gerek yoktur. Ancak preterminal safhada böbrek yetmezliği olanlarda (kreatinin klirensi < 10 ml/dakika) NEVAKSON dozu günde 2 g'ı aşmamalıdır. Sadece karaciğer hasarı olan, böbrek fonksiyonları normal hastalarda NEVAKSON 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 yeni doğanlarda (≤28 gün) kullanımı kontrendikedir. Kalsiyum içeren intravenöz ürünleri kullanan (veya bu ürünleri kullanması beklenen) yeni doğanlarda NEVAKSON 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
Seftriaksona, ilacın içeriğindeki maddelerin herhangi birine (bkz. Bölüm 6.1) ve herhangi bir sefalosporine karşı aşırı duyarlılığı bulunan ve herhangi beta laktam antibakteriyel ajana (örn. penisilinler, monobaktamlar, karbapenemler) karşı anafilaktik reaksiyon gibi ciddi aşırı duyarlılık geçmişi olan hastalarda NEVAKSON kontrendikedir.

Seftriaksyon aşağıda durumlarda kontendikedir:
41 haftalık postmenstrüal yaşa kadar (gebelik yaşı + kronolojik yaş) olan prematüre yenidoğanlarda kullanım*
Normal doğumlu yenidoğanlarda (28 günlüğe kadar olanlarda) kullanım:

- Hiperbilirubinemili, sarılığı bulunan veya hipoalbuminemik ve asidozu olan normal doğumlu 28 günlüğe kadar olan yenidoğanlarda bilirubin bağlanması etkilenebileceğinden kontrendikedir*.
- Seftriakson-kalsiyum tuzu çökmesi riski nedeniyle, intravenöz kalsiyum tedavisi veya kalsiyum içeren intravenöz solüsyonlar ile tedaviye ihtiyaç duyan veya ihtiyaç duyması beklenen 28 günlüğe kadar olan yenidoğanlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 6.2).

* *In vitro* çalışmalar, seftriaksonun bilirubini serum albumin bağlanma noktalarından uzaklaştırabileceğini ve böylece bu hastalarda olası bilirubin ensefalopatisi riskine yol açabileceğini 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.
Lidokaine yönelik kontrendikasyonlar, lidokain çözeltisi çözücü olarak kullanıldığında seftriaksonun intramüsküler enjeksiyonu öncesinde ekarte edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Lidokainin Kısa Ürün Bilgisine, özellikle kontrendikasyonlar bölümüne bakınız.

Lidokain içeren seftriakson çözeltileri asla intravenöz olarak uygulanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipersensitivite reaksiyonları:
Tüm beta laktam antibakteriyel ajanlarda olduğu gibi, ciddi ve duruma göre ölümcül hipersentivite reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Ciddi hipersensitivite reaksiyonları durumunda seftriakson tedavisi derhal kesilmeli ve gerekli acil durum aksiyonları başlatılmalıdır. Tedaviye başlamadan önce hastanın seftriaksona, diğer sefalosporinlere ve herhangi bir beta laktam ajanına karşı hipersensitivite geçmişinin olup olmadığı belirlenmelidir. Diğer beta laktam ajanlarına karşı ciddi olmayan hipersenstivite geçmişi olan hastalara seftriakson verilirken dikkatli olunmalıdır.
Seftriakson tedavisi ile ilişkili olarak hayatı tehdit edici veya ölümcül olabilen şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (Stevens Johnson sendromu veya Lyell sendromu/toksik epidermal nekroz ve eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)) bildirilmiş olmasına karşın bu olayların sıklığı bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.8).

Kalsiyum içeren ürünler ile etkileşim:
Term ve preterm bebeklerin akciğer ve böbreklerinde ölümcül olan seftriakson-kalsiyum çökeltileri bildirilmiştir. Bunlardan en az biri seftriakson ve kalsiyumu farklı zamanlarda farklı intravenöz hatları aracılığıyla almıştır. Yenidoğanlardan farklı olarak, mevcut bilimsel verilerde, seftriakson ve kalsiyum içeren solüsyonlar veya kalsiyum içeren herhangi bir ürünle tedavi edilen hastalarda intravasküler çökeltiler ile ilgili bir bilgi bulunmamaktadır. *In vitro* çalışmalar, yenidoğanların diğer yaş grupları ile kıyaslandığında daha yüksek seftriakson-kalsiyum çökelmesi riskine sahip 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 nutrisyon (TPN) ile sürekli infüzyona ihtiyaç duyan hastalarda sağlık profesyonelleri çökme riski göstermeyecek alternatif bir antibakteriyel tedavi

uygulamayı isteyebilir. Sürekli nutrisyona ihtiyaç duyan hastalarda seftriakson kullanımı gerekiyorsa TPN çözeltileri ve seftriakson farklı infüzyon noktalarında farklı infüzyon hatları ile eş zamanlı olarak uygulanabilir. Alternatif olarak, seftriakson infüzyonu süresince TPN solüsyonu infüzyonu kesilebilir ve solüsyonlar arasında infüzyon hatları yıkanabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.8, 5.2 ve 6.2).

Pediyatrik popülasyon:
Bölüm 4.2'de belirtilen dozlar için NEVAKSON'un etkililiği ve güvenliliği yenidoğanlarda, bebeklerde ve çocuklarda kanıtlanmıştır. Çalışmalar, diğer bazı sefalosporinlerde olduğu gibi, seftriaksonun bilirubini serum albumininden ayırabileceğini göstermiştir.

NEVAKSON, bilirubin ensefalopatisi geliştirme riski olan prematüre ve normal doğumlu yenidoğanlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

İmmun aracılı hemolitik anemi:
NEVAKSON da dahil olmak üzere sefalosporin sınıfı antibakteriyel ilaç kullanan hastalarda immun sistem aracılı hemolitik anemi görülmüştür. (bkz. Bölüm 4.8). NEVAKSON tedavisi sırasında, ölüm de dahil olmak üzere, yetişkinlerde ve çocuklarda ciddi hemolitik anemi vakaları bildirilmiştir.

Seftriakson tedavisi sırasında kansızlık gelişirse sefalosporin ilişkili kansızlık tanısı göz önüne alınmalı ve etiyoloji belirlenene dek seftriakson tedavisine ara verilmelidir.

Uzun dönem tedavi:
Uzun dönem tedavi süresince belirli dönemlerde tam kan sayımı gerçekleştirilmelidir.

Kolit/Duyarlı olmayan mikroorganizmaların aşırı büyümesi:
Antibakteriyel ajan ilişkili kolit ve psödomembranöz kolit seftriakson da dahil olmak üzere neredeyse tüm antibakteriyel ajanlar ile bildirilmiştir ve ciddiyeti hafiften yaşamı tehdit edecek seviyeye kadar değişebilir. Bu nedenle, seftriakson tedavisi sırasında veya sonrasında diyare olan hastalarda bu tanıyı göz önünde bulundurmak büyük önem taşımaktadır (bkz. Bölüm 4.8). Seftriakson tedavisinin sonlandırılması ve *Clostridium difficile* için spesifik tedaviye başlanması dikkate alınmalıdır. Peristaltik hareketi inhibe eden tıbbi ürünler kullanılmamalıdır.

Diğer antibakteriyel ajanlarda olduğu gibi duyarlı olmayan mikroorganizmalar ile süperenfeksiyonlar meydana gelebilir.

Şiddetli böbrek ve karaciğer yetmezliği:
Ciddi renal ve hepatik yetmezlik durumunda etkililik ve güvenlilik için yakın takip önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Serolojik test ile etkileşim:
NEVAKSON yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceğinden Coombs testleri ile etkileşimler meydana gelebilir. NEVAKSON, galaktozemi için de yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Ürindeki glikoz tayini için enzimatik olmayan metotlar yanlış pozitif sonuçlar verebilir. NEVAKSON tedavisi sırasında ürin glikoz tayini enzimatik olarak yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).
Seftriakson, bazı kan glikoz inceleme sistemleri ile elde edilen tahmini kan glikoz değerlerini daha düşük gösterebilir. Lütfen her sistemin nasıl kullanıldığı ile ilgili bilgi edininiz. Eğer gerekli ise alternatif test metotları kullanılmalıdır.

Antibakteriyel spektrum:
Seftriakson sınırlı bir antibakteriyel aktivite spektrumuna sahiptir ve patojenin tespit edilemediği durumlarda bazı enfeksiyon tiplerinin tedavisinde tek başına yeterli olmayabilir (bkz. Bölüm 4.2). Seftriaksona dirençli organizmaları da içeren şüpheli patojenlerin olduğu polimikrobiyal enfeksiyonlarda başka bir antibiyotiğin kullanımı göz önüne alınmalıdır.

Lidokainin kullanımı:
Lidokain çözeltisinin çözücü olarak kullanıldığı durumda seftriakson çözeltileri yalnızca intramüsküler enjeksiyon için kullanılmalıdır. Kullanımından önce lidokainin Kısa Ürün Bilgisi'nde yer alan kontrendikasyonlar, uyarılar ve diğer önemli bilgiler dikkatle incelenmelidir (bkz. Bölüm 4.3). Lidokain çözelti asla intravenöz olarak kullanılmamalıdır.

Safra taşı:
Sonogramlarda gölgeler görüldüğünde kalsiyum seftriakson çökelti oluşumu olasılığı dikkate alınmalıdır. Safra taşları ile karıştırılan bu gölgeler safra kesesi sonogramlarında tespit edilmiştir ve günlük 1 gram ve üzeri seftriakson dozlarında daha sık görülmüştür. Özellikle pediyatrik popülasyon için özel dikkat gerekmektedir. Bu gölgeler seftriakson terapisinin sonlandırılmasının ardından kaybolmaktadır. Kalsiyum seftriakson çökeltileri nadiren birtakım semptomlarla ilişkilidir. Semptomik vakalarda cerrahi olmayan konservatif tedavi önerilir ve spesifik fayda-zarar değerlendirmesine dayanarak hekim kararına göre seftriakson tedavisine ara verilebilmektedir (bkz. Bölüm 4.8).

Biliyer staz:
NEVAKSON ile tedavi edilen hastalarda muhtemelen biliyer obstruksiyon nedeniyle meydana gelen pankreatit vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Çoğu hastada majör terapi öncesi, ciddi hastalık ve total parenteral nutrisyon gibi biliyer staz ve biliyer çamur için risk faktörleri görülmüştür. NEVAKSON ile ilişkili biliyer çökelmenin tetikleyicisi veya kofaktörü göz ardı edilemez.

Böbrek taşı:
Renal litiyaz vakaları bildirilmiş olup bu durum seftriakson tedavisinin kesilmesi ile birlikte ortadan kalkmaktadır (bkz. Bölüm 4.8). Semptomik vakalarda sonografi yapılmalıdır. Renal litiyaz geçmişi olan veya hiperkalsiürisi bulunan hastalarda NEVAKSON kullanımına hekim tarafından yapılan fayda-zarar değerlendirmesine göre karar verilmelidir.

Jarisch-Herxheimer reaksiyonu (JHR):
Spiroket enfeksiyonları olan bazı hastalar, seftriakson tedavisi başladıktan kısa bir süre sonra bir Jarisch-Herxheimer reaksiyonu (JHR) yaşayabilir. JHR genellikle kendi kendini

sınırlayan bir durumdur veya semptomatik tedavi ile yönetilebilir. Böyle bir reaksiyon meydana gelirse antibiyotik tedavisi kesilmemelidir.

Ensefalopati:
Ensefalopati, seftriakson kullanımıyla (bkz. Bölüm 4.8), özellikle şiddetli böbrek yetmezliği (bkz. Bölüm 4.2) veya merkezi sinir sistemi bozuklukları olan yaşlı hastalarda bildirilmiştir. Eğer seftriaksona bağlı ensefalopatiden şüpheleniliyorsa (örn. bilinç düzeyinde azalma, mental durumda değişiklik, miyoklonus, konvülsiyonlar), seftriakson tedavisinin sonlandırılması düşünülmelidir.

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

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Çökelti oluşabileceğinden; NEVAKSON flakonları sulandırmak veya sulandırılmış bir flakonu IV uygulama için seyreltmek üzere Ringer çözeltisi veya Hartmann çözeltisi gibi kalsiyum içeren çözücülerle beraber kullanmayınız.

Seftriakson-kalsiyum çökeltisi seftriaksonun aynı intravenöz uygulama hattında kalsiyum içeren solüsyonlar ile karıştırılması durumunda da meydana gelebilmektedir. Seftriakson, Y seti aracılığı ile parenteral nutrisyon gibi kalsiyum içeren infüzyonlar da dahil olmak üzere kalsiyum içeren intravenöz solüsyonlar ile eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır. Bununla birlikte, yenidoğanlar dışındaki hastalarda seftriakson ve kalsiyum içeren solüsyonlar, infüzyon hatlarının infüzyonlar arasında uygun bir sıvı ile yıkanması koşulu ile, sıra ile uygulanabilir. Kordon kanından yetişkin ve neonatal plazma kullanılarak yapılan in vitro çalışmalar seftriakson-kalsiyum çökelti oluşma riskinin yenidoğanlarda daha yüksek olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 ve 6.2).

NEVAKSON'un oral antikoagülanlar ile eş zamanlı kullanımı anti K vitamini etkisini ve kanama riskini artırabilir. Seftriakson ile tedavi sırasında ve sonrasında Uluslararası Normalize Oranı (International Normalised Ratio, INR) yakından takip edilmeli ve anti vitamin K ilacının pozolojisi buna göre ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Sefalosporinler ile birlikte kullanıldığında amoniglikozitlerin renal toksisitesinde olası artış olduğu ile ilgili çelişkili bulgular bulunmaktadır. Bu gibi vakalarda klinik aminoglikozit seviyeleri ve renal fonksiyonun yakından takip edilmesi ile ilgili öneriler göz önüne alınmalıdır.

Bir *in vitro* çalışmada kloramfinekol ve seftriaksonun kombinasyonu durumunda antagonistik etkiler görülmüştür. Bu bulgunun klinik yaygınlığı bilinmemektedir.

Seftriakson ve oral kalsiyum içeren ürünler veya intramüsküler seftriakson ile kalsiyum içeren ürünler (intravenöz veya oral) arasında etkileşimi gösteren herhangi bir veri bulunmamaktadır.

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

Diğer antibiyotikler gibi seftriakson da galaktozemi testinde yalancı pozitif sonuçlara neden olabilmektedir.

Benzer şekilde, idrarda glukoz tayini için kullanılan enzimatik olmayan metotlar da yalancı pozitif sonuçlar verebilmektedir. Bu nedenle, idrarda glukoz seviyesi tayini seftriakson tedavisi sırasında enzimatik metotlar ile yapılmalıdır.

Furosemit gibi potent diüretikler ve seftriaksonun yüksek dozlarının birlikte uygulanmasını takiben renal fonksiyonda herhangi bir bozukluk görülmemiştir.

Probenesidin eş zamanlı uygulanması seftriakson 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 NEVAKSON kullanımına ilişkin klinik veri mevcut değildir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, NEVAKSON tedavisi sırasında etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi
Seftriakson plasenta bariyerini aşar. Gebe kadınlarda seftriakson kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar embriyonal/fetal, perinatal ve postnatal gelişim açısından doğrudan veya dolaylı herhangi bir zarar göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3). Seftriakson, gebelik sırasında ve özellikle gebeliğin ilk üç aylık döneminde, yalnızca faydasının zararından fazla olması durumunda uygulanmalıdır.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi
Seftriakson düşük konsantrasyonlarda anne sütüne geçmektedir ancak seftriaksonun terapötik dozlarında emzirilen yenidoğanlarda herhangi bir etki beklenmemektedir. Buna karşın, diyare ve mukoz membranların fungal enfeksiyon riski gözardı edilemez. Sensitizasyon olasılığı ayrıca 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 ile ilgili çalışmalar kadın veya erkek fertilitesi üzerinde herhangi bir advers etki göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Seftriakson tedavisi sırasında sersemlik, baş dönmesi gibi araç veya makine kullanımını etkileyebilen istenmeyen etkiler görülebilmektedir (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.

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:
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]**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Genital fungal enfeksiyonu	Psödomembranöz kolit[b]	Süperenfeksiyon[b]
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Eozinofili, Lökopeni, Trombositopeni	Granülositopeni, Anemi, Koagulopati		Hemolitik anemi[b], Agranülositoz
Bağısıklık sistemi hastalıkları				Anafilaktik şok, Anafilaktik reaksiyon, Anafilaktoid reaksiyon, Hipersensitivite[b] Jarisch-Herxheimer reaksiyonu (JHR)[b]
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı Baş dönmesi	Ensefalopati	Konvülziyon
Kulak ve iç kulak hastalıkları				Vertigo
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları			Bronkospazm	
Gastrointestinal hastalıkları	Diyare[b], Yumuşak dışkı	Bulantı, Kusma		Pankreatit[b], Stomatit, Glossit
Hepato-bilier hastalıkları	Karaciğer enzimlerinde artış			Safra kesesinde çökelti[b], Kernikterus, Hepatit[c], Kolestatik hepatit[b,c]

Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü	Pruritus	Ürtiker	Stevens Johnson sendromu[b], Toksik epidermal nekroliz[b], Eritem multiforme, Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)[b]
Böbrek ve idrar hastalıkları			Hematuri, Glikozüri	Oligüri, Renal presipitasyon (geri dönüşümlü)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları		Flebit, Enjeksiyon bölgesinde ağrı, Yüksek ateş	Ödem, Ürperme	
Araştırmalar		Kan kreatinin seviyesinde artış		Coombs testinde yalancı pozitif sonuç[b], Galaktozemi tesinde yalancı pozitif sonuç[b], Glikoz tayini için enzimatik olmayan metotlarda yalancı pozitif sonuç[b]

[a] Pazarlama sonrası raporlara göre. Bu reaksiyonlar belirli olmayan boyuttaki popülasyon tarafından gönüllü olarak bildirildiğinden bu reaksiyonların sıklığı güvenilir bir şekilde belirlenememekte ve bu yüzden "bilinmiyor" şeklinde kategorize edilmektedir.
[b] bkz. Bölüm 4.4
[c] Genellikle seftriakson kullanımın kesilmesi ile geri dönüşümlüdür

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:
Seftriakson kullanımı sonrası görülen diyare *Clostridium difficile* ile ilişkili olabilir. Uygun sıvı ve elektrolit idaresi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Seftriakson-kalsiyum tuzu çökeltisi:
İntravenöz seftriakson ve kalsiyum ile tedavi edilmiş olan preterm ve normal doğumlu yenidoğanlarda (28 günlükten küçük) seyrek, ciddi ve bazı vakalarda ölümcül advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Ölüm sonrası vakalarda akciğer ve böbreklerde seftriakson-

kalsiyum tuzu çökeltileri görülmüştür. Yenidoğanlardaki yüksek çökelme riskinin nedeni yetişkinlere kıyasla kan hacimlerinin düşük olması ve seftriaksonun daha uzun yarılanma ömrüdür (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Çoğunlukla yüksek dozla (80 mg/kg/gün veya 10 gramı aşan toplam dozlar gibi) tedavi edilen veya dehidrasyon, yatağa bağlılık gibi başka risk faktörleri olan çocuklarda idrar yollarında seftriakson çökeltisi vakaları bildirilmiştir. Bu durum semptomik veya asemptomik olabilir ve üreteral obstrüksiyon ve postrenal akut renal yetmezliğe yol açabilir ancak genellikle seftriakson tedavisinin kesilmesi ile tersine çevrilebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Öncelikle önerilen standart dozdan yüksek dozlarla tedavi edilen hastalarda safra kesesinde seftriakson kalisyum tuzu çökeltileri görülmüştür. Yapılan prospektif çalışmalar, çocuklarda intravenöz uygulamayla gözlenen çökelme insidansı (bazı çalışmalarda %30'un üzerinde) değişkenlik göstermiştir. İnsidans yavaş infüzyon ile (20-30 dakika) daha düşük olarak tespit edilmiştir. Bu etki genellikle asemptomiktir ancak çökeltilere seyrek vakalarda genellikle ağrı, bulantı ve kusma gibi klinik semptomlar eşlik etmiştir. Bu vakalarda semptomik tedavi önerilmektedir. Çökelti oluşumu seftriakson tedavisinin kesilmesi ile tersine çevrilebilir (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 semptomları görülebilir. Seftriakson konsantrasyonu hemodiyaliz veya periton diyaliziyle azaltılamamaktadır. 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

Etki mekanizması
Seftriakson, penisilin bağlayan proteinlere (PBP'ler) bağlanmayı takiben bakteriyel hücre duvarı sentezini inhibe eder. Hücre duvarı biyosentezinin (peptidoglikan) bozulması, hücre lizisine ve bakteri hücresinin ölmesine neden olur.

Direnç
Seftriaksona bakteriyel direnç, aşağıdaki mekanizmalardan bir veya daha fazlasına bağlı olabilir:

- genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar (ESBL'ler), karbapenemazlar ve belirli aerobik Gram-negatif bakteri türlerinde indüklenebilen veya stabil olarak baskılanabilen Amp C enzimleri dahil beta-laktamazlarla hidroliz.
- seftriakson için penisilin bağlayıcı proteinlerin afinitesinin azalması.
- Gram-negatif organizmaların dış membranlarının geçirgenliğinin olmaması.
- Bakteriyel efluks pompaları.

Duyarlılık testi sınır değerleri
Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi (EUCAST) Komitesi 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	b.	b.
Streptococcus pneumoniae	≤ 0.5[c.]	>2
Viridans grubu Streptococci	≤ 0.5	>0.5
Haemophilus influenzae	≤0.12[c.]	>0.12
Moraxella catarrhalis	≤ 1	>2
Neisseria gonorrhoeae	≤0.12	>0.12
Neisseria meningitidis	≤ 0.12[c.]	>0.12
Türlerle ilgili olmayan	≤ 1[d.]	>2

a. Duyarlılık, sefoksitin duyarlılığından anlaşılmıştır.
b. Duyarlılık penisilin duyarlılığından anlaşılmıştır.
c. Duyarlı sınır değerinin üzerinde seftriakson MİK değerine sahip izolatlar nadirdir ve bulunursa yeniden test edilmeli ve doğrulanırsa bir referans laboratuvara gönderilmelidir.
d. Sınır değerler, günlük 1g x 1 intravenöz doz ve en az 2g x 1 yüksek doz için geçerlidir.

Spesifik patojenlere karşı klinik etkinlik
Edinilmiş direncin yaygınlığı coğrafi olarak ve zamanla değişebilir ve özellikle şiddetli enfeksiyonları tedavi ederken dirençle ilgili yerel bilgi istenir. Seftriaksonun en azından bazı enfeksiyon türlerinde kullanımının yerel tekrarlama sıklığının şüpheli olduğu durumlarda,gerektiğinde uzman tavsiyesi alınmalıdır.

Yaygın olarak duyarlı türler
Gram pozitif aeroblar Staphylococcus aureus (metisiline duyarlı)[£] Stafilokok 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 gonore 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
Doğası gereği dirençli organizmalar
Gram-pozitif aeroblar Enterococcus türleri Listeria monocytogenes Gram-negatif aeroblar 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 seviyeleri, eşdeğer bir dozun intravenöz uygulamasından sonra gözlemlenenlerin yaklaşık yarısıdır. 1 g'lık uygulamadan sonraki 2-3 saat içinde ulaşılan maksimum plazma konsantrasyonu 81 mg/l'dir.

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

İntravenöz uygulama
500 mg ve 1 g seftriaksonun intravenöz bolus uygulamasından sonra, ortalama pik plazma seftriakson seviyeleri sırasıyla yaklaşık 120 ve 200 mg/l'dir. Seftriakson 500 mg, 1g ve 2g intravenöz infüzyonundan sonra , plazma seftriakson seviyeleri sırasıyla yaklaşık 80, 150 ve 250 mg/l'dir.

Dağılım:
Seftriaksonun dağılım hacmi 7-12 litre'dir. En ilgili patojenlerin minimal inhibe edici konsantrasyonlarının çok üzerindeki konsantrasyonlar, akciğer, kalp, safra yolu/karaciğer, bademcik, orta kulak ve burun mukozası, kemik, serebrospinal, plevral, prostat ve sinovyal sıvılarda tespit edilebilir. Tekrarlanan uygulamalarda ortalama pik plazma konsantrasyonunda (Cmax) % 8-15'lik bir artış görülür; kararlı duruma çoğu durumda uygulama yoluna bağlı olarak 48-72 saat içinde ulaşılır.

Belirli dokulara nüfuz etme:
Seftriakson beyin ve omurilik zarına (meninksler) nüfuz eder. Meninksler iltihaplandığında penetrasyon en yüksektir. Bakteriyel menenjitli hastalarda beyin omurilik sıvısında (BOS) ortalama pik seftriakson konsantrasyonlarının, iltihaplanmamış meninksleri olan hastalarda plazma düzeylerinin %2'si ile karşılaştırıldığında, plazma düzeylerinin %25'ine kadar olduğu bildirilmiştir. BOS'ta pik seftriakson konsantrasyonlarına intravenöz enjeksiyondan yaklaşık 4-6 saat sonra ulaşılır. Seftriakson plasenta bariyerini geçer ve düşük konsantrasyonlarda anne sütüne geçer (bkz. Bölüm 4.6).

Protein bağlama:
Seftriakson, geri dönüşümlü olarak albümine bağlanır. Plazma proteinlerine bağlanma, 100 mg/l'nin altındaki plazma konsantrasyonlarında yaklaşık %95'tir. Bağlanma doyurulabilirdir ve bağlanan kısım artan konsantrasyonla azalır (300 mg/l 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 ve bağırsaklarla 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:

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

Pediyatrik popülasyon:
Yeni doğanlarda seftriaksonun yarı-ömrü uzar. Doğumdan 14 günlük yaşa kadar, serbest seftriakson seviyeleri, azalmış glomerüler filtrasyon ve değişen protein bağlanması gibi faktörlerle daha da artırılabilir. Çocukluk döneminde yarı ömür, yeni doğanlara veya yetişkinlere göre daha düşüktür.

Toplam seftriaksonun plazma klirensi ve dağılım hacmi, yeni doğanlarda, bebeklerde ve çocuklarda yetişkinlere göre daha yüksektir.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar
Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda, seftriaksonun farmakokinetik özelliklerinde eliminasyon yarı-ömrünün hafif düzeyde uzaması ile (2 katından daha az) ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda dahi çok az değişiklik gözlenir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda yarı-ömrün göreceli olarak daha az artması, protein bağlanmasında azalmaya ve toplam seftriakson miktarının böbrek dışındaki yollarla atılımının artmasına neden olarak böbrek dışı atılımda dengeleyici bir artışın olmasıyla açıklanır.
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, renal klerenste dengeleyici bir artış olması nedeniyle seftriaksonun eliminasyon yarılanma ömrü artmaz. Bunun sebebi, plazmadaki serbest seftriakson fraksiyonunun toplam ilaç klerensinde gözlemlenen paradoksikal artışa katkı sağlaması ve toplam klerensle paralel olarak dağılım hacminin artmasıdır.

Farmakokinetik / farmakodinamik ilişki(ler):
Diğer beta-laktamlarda olduğu gibi, *in vivo* etkinlik ile en iyi korelasyonu gösteren farmakokinetik-farmakodinamik indeks, bağımsız hedef türler için bağlanmamış konsantrasyonun minimum inhibitör seftriakson konsantrasyonunun (MİK) üzerinde kaldığı dozlama aralığının yüzdesidir (%T > MİK).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı çalışmalardan elde edilen veriler yüksek seftriakson kalsiyum tuzu dozunun köpek ve maymunların safra keselerinde geriye döndürülebilir konkrementlere ve çökeltilere yol açtığını göstermiştir.
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar reprodüksiyon ve genotoksisite üzerinde toksik herhangi bir etki göstermemiştir. Seftriakson üzerinde karsinojenisite çalışmaları ise yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Yardımcı madde içermemektedir.

6.2. Geçimsizlikler
Literatürlerde seftriaksonun amsakrin, vankomisin, flukonazol, labetalol ve aminoglikozidler ile geçimsiz olduğu bildirilmiştir.

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 rekonstitüe etmek için veya rekonstitüe edilmiş bir flakonu intravenöz uygulama için daha fazla seyreltmek amacıyla kullanılmamalıdır çünkü çökelti oluşabilir. Seftriakson ve total parenteral nutrisyon da dahil olmak üzere kalsiyum içeren çözeltiler karıştırılmamalı veya aynı anda uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3, 4.4 ve 4.8).

NEVAKSON ile başka bir antibiyotik kombinasyonu ile tedavi amaçlanıyorsa, uygulama aynı şırıngada veya aynı infüzyon solüsyonunda yapılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.
Seyreltilmiş tıbbi ürünün raf ömrü için Bölüm 6.6'ya bakınız.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan korumak için flakonu dış kartonun içerisinde tutunuz.
Seyreltilmiş tıbbi ürünün raf ömrü için Bölüm 6.6'ya bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

NEVAKSON 1000 mg IM. flakon, 1 adet + 3.5 ml %1 lidokain çözeltisi içeren ampul, 1 adet
Bir ampul 35 mg susuz lidokain hidroklorüre eşdeğer 37,3 mg lidokain hidroklorür monohidrat ve steril enjeksiyonluk su içerir.

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

Kural olarak, çözeltiler hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

Çözeltilerin renkleri, konsantrasyon ve saklanma sürelerine bağlı olarak açık sarı ile bal rengi arasında değişir. Solüsyonun renginin değişmesi ilacın etki ve toleransını etkilemez. İntramüsküler enjeksiyon: İntramüsküler enjeksiyon için 1 g NEVAKSON 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 i.m. enjeksiyonlar ağrılıdır. Lidokain çözeltisi asla i.v. uygulanmamalıdır

İmha
Kullanılmayan veya atık tıbbi ürünler "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
EİP Eczacıbaşı İlaç Pazarlama A.Ş.
Büyükdere Caddesi Ali Kaya Sok. No:5
34394 Levent/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)
2025/376

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 19.09.2025
Ruhsat yenileme tarihi: 12.05.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ