

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NOVOSEF® 0,5 g/2 mL IM Enjeksiyonluk Toz ve Çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Bir flakon 500 mg seftriaksona eşdeğer 598,846 mg seftriakson sodyum içerir.

Yardımcı madde: Yardımcı madde bulunmamaktadır.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti tozu

Beyaz veya sarımsı renkte kristalize toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

NOVOSEF, çocuklarda (yenidoğanlar dahil) ve yetişkinlerde aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Bakteriyel menenjit
- Toplumdan edinilmiş pnömoni
- Hastane kaynaklı pnömoni
- Akut orta kulak iltihabı
- Karın içi enfeksiyonlar
- Komplike idrar yolu enfeksiyonları (piyelonefrit dahil)
- Kemik ve eklem enfeksiyonları
- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Belsoğukluğu
- Frengi
- Bakteriyel endokardit

NOVOSEF,

- Yetişkinlerde kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmelerinin tedavisi için,
- Yetişkinlerde ve 15 günlükten itibaren yenidoğanlar dahil çocuklarda dissemine Lyme borreliosis (erken (evre II) ve geç (evre III)) tedavisi için,
- Cerrahi alan enfeksiyonlarının ameliyat öncesi profilaksisi için,
- Bakteriyel enfeksiyona bağlı olduğundan şüphelenilen ateşi olan nötropenik hastaların yönetiminde
- Yukarıda listelenen enfeksiyonlardan herhangi biriyle ilişkili olarak ortaya çıkan veya ilişkili olduğundan şüphelenilen bakteriyemili hastaların tedavisinde kullanılabilir.

NOVOSEF, olası etken bakteri yelpazesi 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, bölgesine ve tipine ve hastanın yaşına ve hepato-

böbrek fonksiyonlarına bağlıdır.

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

Yetişkin ve 12 yaş üzeri çocuklar (≥ 50 kg)

Seftriakson Dozu*	Tedavi Sıklığı**	Endikasyonlar
1-2 g	Günde bir defa	Toplumdan edinilmiş pnömoni
		Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmeleri
		Karın içi enfeksiyonlar
		Komplike idrar yolu enfeksiyonları (piyelonefrit dahil)
2 g	Günde bir defa	Hastane kaynaklı pnömoni
		Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
		Kemik ve eklem enfeksiyonları
2-4 g	Günde bir defa	Bakteriyel enfeksiyona bağlı olduğundan şüphelenilen ateşi olan nötroopenik hastaların yönetimi
		Bakteriyel endokardit
		Bakteriyel menenjit

* Belirlenmiş bakteriyemide, önerilen doz aralığının üst sınırı dikkate alınmalıdır.

** Günde 2 g'dan daha yüksek dozların uygulandığı durumlarda günde iki kez (12 saatte bir) uygulama düşünülebilir.

Yetişkinler ve özel dozaj programları gerektiren 12 yaş üstü çocuklar (≥ 50 kg) için endikasyonlar:

Akut orta kulak iltihabı:

Tek bir kas içi doz NOVOSEF 1-2 g verilebilir.

Sınırlı veriler, hastanın ağır hasta olduğu veya önceki tedavinin başarısız olduğu durumlarda, NOVOSEF'in 3 gün boyunca günde 1-2 g intramüsküler doz olarak verildiğinde etkili olabileceğini göstermektedir.

Cerrahi alan enfeksiyonlarının ameliyat öncesi profilaksisi:

Ameliyat öncesi tek doz olarak 2 g.

Gonore:

500 mg tek bir intramüsküler doz olarak.

Frengi:

Genel olarak önerilen dozlar günde bir kez 500 mg-1 g olup nörosifiliz için 10-14 gün boyunca günde bir kez 2 g'a çıkarılır. Nörosifiliz de dahil olmak üzere sifilizde doz önerileri sınırlı verilere dayanmaktadır. Ulusal veya yerel kılavuzlar 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 göstermektedir ve

ulusal veya yerel kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Bebekler ve 15 gün ile 12 yaş arası çocuklar (<50 kg)

Vücut ağırlığı 50 kg veya daha fazla olan çocuklar için normal yetişkin dozu verilmelidir.

Seftriakson Dozu*	Tedavi Sıklığı**	Endikasyonlar
50-80 mg/kg	Günde bir defa	Karın içi enfeksiyonlar
		Komplike idrar yolu enfeksiyonları (piyelonefrit dahil)
		Toplumdan edinilmiş pnömoni
		Hastane kaynaklı pnömoni
50-100 mg/kg (Maks. 4 g)	Günde bir defa	Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
		Kemik ve eklem enfeksiyonları
		Bakteriyel enfeksiyona bağlı olduğundan şüphelenilen ateşi olan nötropenik hastaların yönetimi
80-100 mg/kg (Maks. 4 g)	Günde bir defa	Bakteriyel menenjit
100 mg/kg (Maks. 4 g)	Günde bir defa	Bakteriyel endokardit

* Belgelenmiş bakteriyemide, önerilen doz aralığının üst sınırı dikkate alınmalıdır.

** Günde 2 g'dan daha yüksek dozların uygulandığı durumlarda günde iki kez (12 saatte bir) uygulama düşünülebilir.

Özel dozaj programları gerektiren bebekler ve 15 gün ile 12 yaş arası çocuklar (< 50 kg) için endikasyonlar:

Akut orta kulak iltihabı

Akut orta kulak iltihabının başlangıç tedavisi için tek bir kas içi doz 50 mg/kg NOVOSEF verilebilir. Sınırlı veriler, çocuğun ağır hasta olduğu veya başlangıç tedavisinin başarısız olduğu durumlarda, NOVOSEF'in 3 gün boyunca günde 50 mg/kg kas içi doz olarak verildiğinde etkili olabileceğini göstermektedir.

Cerrahi alan enfeksiyonlarının ameliyat öncesi profilaksisi:

Ameliyat öncesi tek doz olarak 50-80 mg/kg.

Frengi

Genel olarak önerilen dozlar 10-14 gün boyunca günde bir kez 75-100 mg/kg'dır (maksimum 4 g). Nörosifiliz de dahil olmak üzere sifilizde doz önerileri çok sınırlı verilere dayanmaktadır. Ulusal veya yerel kılavuzlar 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 değişiklik göstermektedir ve ulusal veya yerel kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

Yenidoğanlar (0-14 gün)

NOVOSEF, postmenstrüel yaşı 41 haftaya (gebelik yaşı + kronolojik yaş) kadar olan prematüre yenidoğanlarda kontrendikedir.

Seftriakson Dozu*	Tedavi Sıklığı	Endikasyonlar
20-50 mg/kg	Günde bir defa	Karın içi enfeksiyonlar
		Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
		Komplike idrar yolu enfeksiyonları (piyelonefrit dahil)
		Toplumdan edinilmiş pnömoni
		Hastane kaynaklı pnömoni
		Kemik ve eklem enfeksiyonları
		Bakteriyel enfeksiyona bağlı olduğundan şüphelenilen ateşi olan nötropenik hastaların yönetimi
50 mg/kg	Günde bir defa	Bakteriyel menenjit
		Bakteriyel endokardit

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

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

Akut orta kulak iltihabı

Akut orta kulak iltihabının başlangıç tedavisi için tek bir kas içi doz NOVOSEF 50 mg/kg verilebilir.

Cerrahi alan enfeksiyonlarının ameliyat öncesi profilaksisi

Ameliyat öncesi tek doz olarak 20-50 mg/kg.

Frengi

Genel olarak önerilen doz 10-14 gün boyunca günde bir kez 50 mg/kg'dır. Nörosifiliz de dahil olmak üzere sifilizde doz önerileri çok sınırlı verilere dayanmaktadır. Ulusal veya yerel kılavuzlar 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 boyunca devam edilmelidir.

Geriatrik popülasyon:

Yetişkinler için önerilen dozajlar, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının yeterli olması koşuluyla yaşlılarda herhangi bir değişiklik gerektirmez.

Karaciğer yetmezliği:

Mevcut veriler, böbrek fonksiyonlarının bozulmamış olması koşuluyla, hafif veya orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğunda doz ayarlamasına gerek olduğunu göstermemektedir.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışma verisi yoktur (bkz. bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda, karaciğer fonksiyonları bozulmamışsa seftriakson dozunun azaltılmasına gerek yoktur. Sadece preterminal böbrek yetmezliği vakalarında (kreatinin klirensi < 10 ml/dak) seftriakson dozu günde 2 g'ı geçmemelidir.

Diyalize giren hastalarda diyalizi takiben ek dozlama gerekmez. Seftriakson peritoneal veya hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz. Güvenlilik ve etkililik için yakın klinik izleme tavsiye edilir.

Ciddi karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar:

Hem ciddi böbrek hem de karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, güvenlik ve etkililik açısından yakın klinik izleme tavsiye edilir.

Uygulama yöntemi:

İntramasküler uygulama

NOVOSEF derin kas içi enjeksiyon ile uygulanabilir. Kas içi enjeksiyonlar nispeten büyük bir kas kütlelerinin içine iyice enjekte edilmeli ve bir bölgeye 1 g'dan fazla enjekte edilmemelidir.

Kullanılan çözücü lidokain olduğundan, elde edilen çözelti asla intravenöz olarak uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3). Kazara intravenöz enjeksiyon, enjeksiyondan önce şırınganın aspirasyonu ile kontrol edilmelidir. Lidokainin Kısa Ürün Bilgisinde yer alan bilgiler dikkate alınmalıdır.

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 ciddi aşırı duyarlılık geçmişi olan hastalarda NOVOSEF kontrendikedir.

Seftriakson aşağıda durumlarda kontrendikedir:

41 haftalık postmenstrüel yaşa kadar (gebelik yaşı + kronolojik yaş) olan prematüre yenidoğanlarda kullanım*

Normal doğumlu yenidoğanlarda (28 günlüğe kadar olanlarda) kullanım:

- Hiperbilirubinemi, sarılığı bulunan veya hipoalbuminemi 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.

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

hipersensitivite 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 geçmişi olup olmadığı belirlenmelidir. Diğer beta laktam ajanlarına karşı ciddi olmayan hipersensitivite 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:

1 aydan küçük erken ve tam süreli yenidoğanlarda akciğerlerde ve böbreklerde kalsiyum-seftriakson çökmesi ile ölümcül reaksiyon vakaları tanımlanmıştır. 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 çöktürmeler ile ilgili bir bilgi bulunmamaktadır. *In vitro* çalışmalar, yenidoğanların diğer yaş grupları ile kıyaslandığında daha yüksek seftriakson-kalsiyum çökmesi riskine sahip olduğunu göstermiştir.

Herhangi bir yaşta hastada seftriakson, farklı infüzyon hatlarından veya farklı infüzyon bölgelerinden bile olsa, herhangi bir kalsiyum içeren intravenöz solüsyonla karıştırılmamalı veya aynı anda uygulanmamalıdır. Bununla birlikte, 28 günlükten büyük hastalarda seftriakson ve kalsiyum içeren çözeltiler, farklı bölgelerdeki infüzyon hatları kullanılıyorsa veya infüzyon hatları değiştiriliyorsa ya da çökmeyi önlemek için infüzyonlar arasında fizyolojik tuz çözeltisi ile iyice yıkanılıyorsa birbiri ardına uygulanabilir. 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 değerlendirmek 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 Seftriakson’un etkililiği ve güvenliliği yenidoğanlarda, bebeklerde ve çocuklarda kanıtlanmıştır. Çalışmalar, diğer bazı sefalosporinlerde olduğu gibi, seftriaksonun bilirubini serum albumininden ayırabileceğini göstermiştir.

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

İmmün aracılı hemolitik anemi:

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

Seftriakson tedavisi sırasında anemi gelişirse sefalosporin ilişkili anemi 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 düşünülmelidir. Peristaltik hareketi inhibe eden tıbbi ürünler kullanılmamalıdır.

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

Ciddi böbrek ve karaciğer yetmezliği:

Ciddi renal ve hepatik yetmezlik durumunda etkililik ve güvenilirlik için yakın takip önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Serolojik test ile etkileşim:

NOVOSEF yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceğinden Coombs testleri ile etkileşimler meydana gelebilir. NOVOSEF, galaktozemi için de yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

İdrardaki glikoz tayini için enzimatik olmayan metotlar yanlış pozitif sonuçlar verebilir. NOVOSEF tedavisi sırasında idrar 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 antibiyotik 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 pediatrik popülasyon için özel dikkat gerekmektedir. Bu gölgeler seftriakson tedavisinin 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:

Seftriakson 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. Seftriakson ile ilişkili biliyer çökeltinin tetikleyicisi veya kofaktörü göz ardı edilemez.

Böbrek taşı:

Renal litiaz vakaları bildirilmiş olup bu durum seftriakson tedavisinin kesilmesi ile birlikte ortadan kalkmaktadır (bkz. Bölüm 4.8). Semptomik vakalarda sonografi yapılmalıdır. Renal litiaz geçmişi olan veya hiperkalsiüresi bulunan hastalarda NOVOSEF 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:

Bu tıbbi ürün her bir flakonda 39.5 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Çökelti oluşabileceğinden; NOVOSEF 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).

NOVOSEF'in 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 K vitamini 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 kloramfenikol 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.

Furosemid 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 NOVOSEF kullanımına ilişkin klinik veri mevcut değildir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, NOVOSEF 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 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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ 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	Psödo-membranöz 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, 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 (AGEP) Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) ^b
Böbrek ve idrar yolu 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 testinde 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 kullanımının 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 günden küçük) seyrek, ciddi ve bazı vakalarda ölümcül advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Ölüm sonrası vakalarda akciğer ve böbreklerde seftriakson-kalsiyum tuzu çökeltileri görülmüştür. Yenidoğanlardaki yüksek çökeltme 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, yatağa bağıllık veya dehidrasyon 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 kalsiyum tuzu çökeltileri görülmüştür. Yapılan prospektif çalışmalar, çocuklarda intravenöz uygulamayla gözlenen çökeltme 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 (TUFAM)'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: Sistemik kullanılan antibakteriyeller, 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 karşı oluşan 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 eflüks 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
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 2
<i>Staphylococcus türleri</i>	a.	a.
<i>Streptococcus türleri</i> (A,B,C ve G Grupları)	b.	b.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 ^c .	> 2
Viridans grubu <i>Streptococci</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 ^c .	> 0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 ^c .	> 0,12
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 Etkililik

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 gibi dokularda ve 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 doyurulabilir 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 %50-60'ı değişmemiş olarak idrarla (tamamına yakını glomerüler filtrasyon ile), %40-50'si ise değişmemiş olarak safrayla atılır.

Seftriaksonun total plazma klerensi 10-22 mL/dakika'dır. Renal klerens 5-12 mL/dakikadır.

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 karakteristik 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 klerensi 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 artış 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* 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 (% 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 reproduksiyon ve genotoksisite üzerinde toksik herhangi bir etki göstermemiştir. Seftriakson üzerinde karsinogenesisite çalışmaları ise yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

NOVOSEF 0.5 g IM Flakon herhangi bir yardımcı madde içermemektedir.

6.2. Geçimsizlikler

NOVOSEF içeren çözeltiler 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 IV uygulama için daha fazla seyreltmek için kullanılmamalıdır, çünkü çökelti oluşabilir. Seftriakson ve kalsiyum içeren çözeltiler karıştırılmamalı veya aynı anda uygulanmamalıdır.

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

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan korumak için flakonu dış kartonun içerisinde tutunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

NOVOSEF 0.5 g IM Flakon, 1 adet + 2 mL lidokain çözelti içeren ampul, 1 adet

Bir ampul 20 mg susuz lidokain hidroklorüre eşdeğer 21,3 mg lidokain hidroklorür monohidrat ve steril enjeksiyonluk su içerir.

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.

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 NOVOSEF, 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 İ.M. enjeksiyonlar ağırlıdır. Lidokain çözeltisi asla İ.V. uygulanmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Avixa İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti
Başakşehir / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2023/482

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.12.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ