

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRİAXON 500 mg I.V. Enjektabl Toz İçeren Flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Bir flakon 500 mg seftriaksona eşdeğer 597.12 mg seftriakson disodyum

**Yardımcı madde:** Yardımcı madde içermemektedir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti tozu

Beyaz ya da beyazımsı kristalize toz

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

TRİAXON'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**

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) TRIAXON'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 TRIAXON tedavisine devam edilmelidir.

Kombine tedavi:

Deneysel koşullar, birçok gram-negatif bakterilere karşı TRIAXON 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 TRIAXON 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 TRIAXON önerilir.

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

**Uygulama şekli:**

TRİAXON çözeltisi hazırlandıktan hemen sonra kullanılmalıdır.

İntravenöz enjeksiyon: IV enjeksiyon için, TRİAXON 500 mg 5 ml, TRİAXON 1 g ise 10 ml steril enjeksiyonluk suda çözünür. İntravenöz uygulama 2-4 dakika içinde gerçekleştirilmelidir.

İntravenöz infüzyon İnfüzyon en az 30 dakika süreyle verilmelidir. İntravenöz infüzyon için, 2 g TRİAXON aşağıdaki kalsiyum içermeyen çözeltilerden birinde 40 ml'de çözülür: Sodyum klorür %0.9, Sodyum klorür %0.45 + dekstroz %2.5, dekstroz %5, dekstroz %10, dekstran %6, %5 dekstroz içinde, hidroksi etil nişasta %6-10, enjeksiyonluk su. TRİAXON çözeltileri muhtemel geçimsizliklerden dolayı diğer antimikrobiyal ilaçları içeren çözeltilerle veya yukarıda listelenenlerden farklı çözücülerle karıştırılmamalıdır.

Çökelti oluşabileceğinden; TRİAXON flakonları sulandırmak veya sulandırılmış bir flakonu IV uygulama için seyreltmek üzere Ringer çözeltisi veya Hartmann çözeltisi gibi kalsiyum içeren çözücüler kullanmayınız. Ayrıca, TRİAXON aynı IV uygulama hattında kalsiyum içeren çözeltilerle karıştırıldığında da seftriakson-kalsiyum çökeltisi meydana gelebilir. TRİAXON bir Y-bölgesinden parenteral beslenme gibi sürekli kalsiyum içeren infüzyonlar da dahil olmak üzere eş zamanlı olarak kalsiyum içeren IV çözeltilerle birlikte uygulanmamalıdır. Ancak, neonatlar dışındaki hastalarda, TRİAXON ve kalsiyum içeren çözeltiler infüzyonlar arasında infüzyon hatlarının uygun bir sıvıyla çok iyi yıkanması şartı ile birbirinin ardından sıralı olarak uygulanabilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:** Sadece böbrek fonksiyon bozukluğu olan, karaciğer fonksiyonları normal hastalarda TRİAXON dozunu azaltmaya gerek yoktur. Ancak preterminal safhada böbrek yetmezliği olanlarda (kreatinin klirensi < 10 ml/dakika)

TRİAXON dozu günde 2 g'ı aşmamalıdır. Sadece karaciğer hasarı olan, böbrek fonksiyonları normal hastalarda TRİAXON 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 TRİAXON kullanılmamalıdır (Bkz: 4.3. Kontrendikasyonlar).

Bebek ve çocuklar (15 günlükten 12 yaşına kadar):

Günde tek doz 20-80 mg/kg.

Vücut ağırlığı 50 kg veya üstünde olan normal çocuklarda normal yetişkin dozu kullanılmalıdır. Akut bakteriyel komplike olmayan otitis media tedavisi için 50 mg/kg dozunda (1g'ı aşmamak koşuluyla) tek uygulama önerilmektedir (single-shot therapy).

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Geriyatrik hastalarda, yetişkinler için önerilen dozlar kullanılır.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

TRİAXON 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 TRIAXON kullanımı kontrendikedir. Hiperbilirubinemili yeni doğanlar ve prematüre yeni doğanlar seftriakson ile tedavi edilmemelidir. İn vitro çalışmalar seftriaksonun bilirubini serum albumininden ayırabildiğini ve bu hastalarda bilirubin ensefalopatisi gelişebileceğini göstermiştir. Seftriakson ve intravenöz kalsiyum içeren ürünlerin eş zamanlı olarak yenidoğanlarda ( $\leq 28$  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.

TRİAXON 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 etyolojisi tespit edilene kadar tedavi durdurulmalıdır.

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

Eğer CDAD'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.

Günümüzde bilimsel veriler, seftriakson veya kalsiyum içeren çözeltilerle veya diğer kalsiyum içeren ürünlerle tedavi edilen neonatlar haricindeki hastalarda herhangi bir intravasküler çökelti bildirimini olmamıştır. Ancak, seftriakson farklı infüzyon yollarından olsa dahi hiçbir hastaya kalsiyum içeren çözeltilerle birlikte veya bunlarla karıştırılarak verilmemelidir (Bkz. 4.2 Kontrendikasyonlar)

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 TRİAXON 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 TRİAXON tedavisinin sonlandırılmasına hekim karar verir. TRİAXON 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, TRİAXON'un başlangıç etkisi yaratıcı veya kofaktör rolü gözardı edilmemelidir.

Yenidoğan, bebek ve çocuklarda TRİAXON'un güven ve etkinliği Kullanım şekli ve Dozu bölümünde açıklanan dozlarla belirlenmiştir. Çalışmalar, diğer sefalosporinlerin olduğu gibi, seftriaksonun da bilirubini serum albümininden ayırabildiğini göstermiştir.

Bu nedenle hiperbilirubinemili yenidoğanların TRİAXON ile tedavisi sırasında bu noktaya dikkat edilmelidir. Bilirubin ensefalopatisi gelişme riski bulunan yenidoğanlarda (özellikle prematürelde) TRİAXON kullanılmamalıdır. Uzun süreli tedavilerde kan tablosu düzenli olarak kontrol edilmelidir. Duyarlı kişilerde aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilir.

**Tanı testleri üzerindeki etkisi:**

TRİAXON tedavisi gören hastalarda Coombs testi nadiren de olsa yalancı pozitiflik verebilir. Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi TRİAXON'da galaktozemi testinde yalancı pozitif sonuca neden olabilir. Benzer şekilde, idrarda glikoz tayini için kullanılan enzimatik olmayan testlerde de yalancı pozitif sonuç alınabilir. Bu nedenle, TRİAXON tedavisi sırasında idrarda glikoz tayini enzimatik testlerle yapılmalıdır.

**Pediyatri:**

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 intramusküler seftriakson ile intravenöz veya oral kalsiyum içeren arasındaki etkileşim konusunda henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Bu tıbbi ürün her bir flakonda 41,47 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**

Şimdiye kadar, yüksek doz TRİAXON ile güçlü diüretiklerin (ömeğin, furosemid) aynı anda uygulanması sonucu herhangi bir böbrek fonksiyon bozukluğuna rastlanmamıştır.

TRİAXON'un, aminoglikozidlerin renal toksisitesini artırdığına ilişkin bir bulgu yoktur. TRİAXON 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.

TRİAXON'un 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; TRİAXON flakonları sulandırmak veya sulandırılmış bir flakonu IV uygulama için seyreltmek üzere Ringer çözeltisi veya Hartmann çözeltisi gibi kalsiyum içeren çözücüler kullanmayınız. Ayrıca, TRİAXON aynı IV uygulama hattında kalsiyum içeren çözeltilerle karıştırıldığında da seftriakson-kalsiyum çökeltisi meydana gelebilir. TRİAXON bir Y-bölgesinden parenteral beslenme gibi sürekli kalsiyum içeren infüzyonlar da dahil olmak üzere eş zamanlı olarak kalsiyum içeren IV çözeltilerle birlikte uygulanmamalıdır. Ancak, neonatlar dışındaki hastalarda, TRİAXON ve kalsiyum içeren çözeltiler infüzyonlar arasında infüzyon hatlarının uygun bir sıvıyla çok iyi yıkanması şartı ile, birbirinin ardından sıralı olarak uygulanabilir.

TRİAXON tedavisi gören hastalarda Coombs testi nadiren de olsa yalancı pozitiflik verebilir. Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi TRİAXON de galaktozemi testinde yalancı pozitif sonucu neden olabilir. Benzer şekilde, idrarda glikoz tayini için kullanılan enzimatik olmayan testlerde de yalancı pozitif sonuç alınabilir. Bu nedenle, TRİAXON tedavisi sırasında idrarda glikoz tayini enzimatik testlerle yapılmalıdır.

Seftriakson hormonal kontraseptiflerin etkinliğini istenmeyen biçimde etkileyebilirler. Sonuç olarak, tedavi sırasında veya tedaviyi takip eden ilk ay destekleyici ve hormonal olmayan kontraseptif önlemlerin 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 TRIAXON kullanımına ilişkin klinik veri mevcut değildir.

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

### **Gebelik dönemi**

Seftriakson plasenta engelini aşar. İnsanda gebelikte kullanımının güvenilirliği 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. TRIAXON, bazen sersemlik veya baş dönmesine yol açabildiği için motorlu taşıt kullanımını veya makine kullanımını etkileyebilir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

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).

TRİAXON 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 süperenfeksiyonlar.

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek: Nötropeni, eozinofili, lökopeni, granülositopeni, hemolitik anemiye 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 tek tük agranülositoz vakaları ( $< 500/\text{mm}^3$ ) bildirilmiştir.

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Anafilaktik (örn. bronkospazm) veya anafilaktoid reaksiyonlar

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Seyrek: Baş ağrısı ve baş dönmesi

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Yumuşak dışkı ya da ishal, bulantı, kusma

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

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

### **Hepato-bilier hastalıkları**

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

Özellikle önerilen standart dozun üzerinde ilaç alan kişilerde seftriakson-kalsiyum tuzu çökmesi gözlemlenmiştir. Prospektif çalışmalar, çocuklarda iv uygulama ile çökme insidansında değişkenlik göstermiştir ve yavaş infüzyon yöntemi ile (20-30 dk) çökme insidansının azalması beklenmektedir. Genelde asemptomatik olan bu olaya nadiren ağrı, bulantı, kusma gibi klinik semptomlarda eşlik etmiştir. Seftriakson tedavisi sonlandırıldığında çökme 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 hastalıkları**

Seyrek: Serum kreatininde artış, oligüri, glikozüri, hematüri.

Çok seyrek: İzole raporlarda, çoğunluğu 3 yaşından büyük, yüksek doz (örn.  $\geq 80\text{mg/kg/gün}$ ) veya toplam 10 g'ı aşan dozlarda tedavi gören ve diğer risk faktörlerini gösteren (örn. 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 hastalıkları**

Seyrek: Ateş, rigor, flebit ve İV 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

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımında, bulantı, kusma veya diyare görülebilir. İlaç 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,  $\beta$ -laktamazların çoğuna karşı yüksek oranda stabildir. Seftriakson aşağıdaki mikroorganizmalara karşı *in vitro* ve klinik enfeksiyonlarda etkilidir (Endikasyonları bölümüne bakınız).

#### Gram-pozitif aeroblar:

Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*<sup>1</sup>, metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilokoklar<sup>1</sup> (*S. epidermis* gibi), *Streptococcus pyogenes* (A grubu,  $\beta$ -hemolitik), *Streptococcus agalactiae* (B grubu,  $\beta$ -hemolitik),  $\beta$ -hemolitik streptokoklar (A ve B grubuna dahil olmayan), *Streptococcus viridans*<sup>1</sup>, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>: 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:

<sup>+</sup>*Acinetobacter* türleri (*Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* [özellikle *A. baumannii*]\*, *Acinetobacter calcoaceticus*)<sup>1</sup>, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, *Alcaligenes benzeri* türleri, *Borrelia burgdorferi*, *Capnocytophaga*

türleri, *Citrobacter* türleri (*Citrobacter diversus* [*C. amalonaticus* dahil] *Citrobacter freundii*\*\*), *Escherichia coli*<sup>1</sup>, <sup>+</sup>*Enterobacter aerogenes*<sup>1\*</sup>, <sup>+</sup>*Enterobacter cloacae*<sup>1\*</sup>, <sup>+</sup>*Enterobacter* türleri (diğer)<sup>1\*</sup>, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz pozitif izolatları<sup>1</sup> dahil), *Haemophilus parainfluenzae*<sup>1</sup>, *Hafnia alvei*, *Klebsiella* türleri<sup>1</sup> (*Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*\*\*), *Moraxella catarrhalis*<sup>1</sup> (*Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella* türleri (diğer), *Morganella morganii*<sup>1</sup>, *Neisseria gonorrhoea*<sup>1</sup> (penisilin dirençli izolatları), *Neisseria meningitidis*<sup>1</sup>, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus* türleri<sup>1</sup> (*Proteus mirabilis*<sup>1</sup>, *Proteus penneri*\*, *Proteus vulgaris*<sup>1\*</sup>), *Pseudomonas fluorescens*\*, *Pseudomonas* türleri (diğer)\*, *Providentia rettgeri*\*, *Providentia* türleri (diğer), *Salmonella typhi*, *Salmonella* türleri (tifoid olmayan), *Serratia* türleri<sup>1</sup> (*Serratia marsescens*\*), *Serratia* türleri (diğer)\*, *Shigella* türleri, *Vibrio* türleri, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia* türleri (diğer)

<sup>1</sup>: 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.

<sup>+</sup>: Bir veya birden fazla Avrupa Birliği bölgesinde yüksek direnç oranlarının gözlemlendiği 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*<sup>+</sup> suşları seftriaksona dirençlidir.

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

Anaerob organizmalar:

*Bacteroides* türleri (safraya duyarlı)\*, *Clostridium* türleri<sup>1</sup> (*C. difficile* grubu hariç),  
*Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium* türleri (diğer), *Gaffkia anaerobica* (*peptococcus*),  
*Peptostreptococcus* türleri<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>: Hem *in vitro*, hem de *in vivo* olarak seftriaksona duyarlılık göstermiş olan türler

\* Bu türlerin izole edilen bazı suşları,  $\beta$ -laktamaz üreterek seftriaksona direnç göstermektedir.

Not:  $\beta$ -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'lık ilaç konsantrasyonu kullanılarak bildirilen değerler mg/L (MIC testi) veya mm'dir (disk difüzyon testi)

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

	Duyarlı	Orta derecede duyarlı	Dirençli
<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> ve diğer non- <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus</i> türleri	$\leq 8$ Disk: < 13	16-32 Disk: 14 – 20	$\geq 64$ Disk: $\geq 21$
<i>Haemophilus</i> türleri	$\leq 2$ Disk: $\geq 26$	-	-
<i>Neisseria</i> türleri	$\leq 0.25$ Disk: $\geq 35$	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	$\leq 0.5$	1	$\geq 2$

Dİğer <i>Streptococcus</i> türleri.**	Beta strep (Streptokok farenjiti) ≤0.5 Disk: ≥24 <i>Viridans</i> grubu: ≤0.5 Disk: ≥27	- <i>Viridans</i> grubu: 1 Disk: 25-26	- <i>Viridans</i> 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 TRIAXON'in 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/litre'dir.

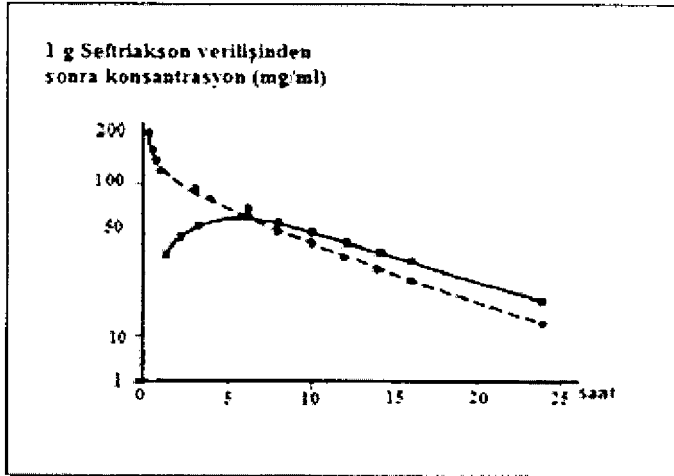
Bolus intravenöz enjeksiyondan sonra ortalama pik konsantrasyonlar, 500 mg'lık dozu takiben yaklaşık olarak 120 mg/l ve 1 gramlık dozu takiben yaklaşık olarak 200 mg/l'dir; 30 dakikalık 2 gramlık infüzyondan sonra ortalama 250mg/l'lık düzeyler elde edilir.

%1.06'lık lidokaında 500 mg TRIAXON'un intramüsküler enjeksiyonu, 1 saat içinde 40-70 mg/l'lık 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 sinovyal sıvılarının 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). TRIAXON'un 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/litre'den düşük plazmakonsantrasyonlarında %95, 300 mg/litre'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 enflamasyonlu meninkslere penetre olur. Bebek ve çocuklarda 50-100 mg/kg i.v. TRIAXON enjeksiyonunu izleyen 24 saat içinde, serebrospinal sıvıda seftriakson konsantrasyonu 1.4 mg/litre'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: TRİAXON 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 klerensi 10-22 ml/dakika'dır. Renal klerens 5-12 ml/dakikadır. 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, seftriaksonla ilgili bugüne kadar toplanan bulgular, doz rejiminde değişiklik yapılmasının gerekli olmadığını göstermektedir.

Yeni doğanlar: Yeni doğan bebeklerde 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 b6brek yoluyla atılımı artar.

Beyin omurilik sıvısı: TRIAXON 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**

TRİAXON 0.5 g i.v. enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz içeren flakon herhangi bir yardımcı madde içermemektedir.

### **6.2. Geçimsizlikler**

TRİAXON 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.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan korumak için flakonu dış kartonun içerisinde tutunuz.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

TRİAXON 0.5 g i.v. flakon, 1 adet + 5 ml steril enjeksiyonluk su içeren ampul, 1 adet

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

‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri ne uygun olarak imha edilmelidir

Kural olarak, çözelti hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

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

Intravenöz uygulama için 500 mg Triaxon, 5 ml eneksiyonluk su ile sulandırılır, iyice çalkalanır ve 2 - 4 dakika içinde direkt olarak intravenöz yoldan enjekte edilir.

Intravenöz infüzyon için Triaxon yukarıda belirtilen şekil ve miktarlarda sulandırıldıktan sonra 40 ml uygun ve kalsiyum içermeyen bir infüzyon sıvısı ( % 0.9 sodyum klorür, % 0.45 NaCl + % 2.5 dekstroz, % 5 ve % 10 dekstroz, % 5 levuloz, dekstroz içinde % 6 dekstran, enjeksiyonluk su) içine konur ve 30 dakikalık bir süre içinde infüzyon şeklinde uygulanır.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

KOÇAK FARMA İLAÇ VE KİMYA SANAYİ A.Ş.

Bağlarbaşı, Gazi Cad. No: 64-66

Üsküdar/İSTANBUL

Tel. : 0216 492 57 08

Faks : 0216 334 78 88

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

221/28

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

Ruhsat tarihi: 16.10.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**