

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BACTRİM 200 mg+40 mg/5 mL süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Bir ölçek (5 mL):

Etkin madde:

Sülfametoksazol (SMZ).....200 mg

Trimetoprim (TMP).....40 mg

Yardımcı madde(ler):

Metil paraben.....2,5 mg

Propil paraben.....0,5 mg

Sorbitol %70 (kristallenmeyen).....4,5 g

Propilen glikol.....17,5 mg

Dispersiyon haline getirilebilir selüloz (Avicel RC 591).....80 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Süspansiyon

Sarımsı beyaz ile portakal rengi arası homojen süspansiyon

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BACTRİM sadece hekimin tavsiyesine göre tedavinin faydalarının olası risklerden daha ağır bastığı durumlarda kullanılmalıdır; tek bir etkili antibakteriyel ajanın kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır.

BACTRİM antibakteriyel bir ajandır. BACTRİM in vitro olarak çok çeşitli gram-pozitif ve gram-negatif organizmalara karşı etkilidir. *Mycobacterium tuberculosis*, mikoplazma veya *Treponema pallidum*'a karşı aktif değildir, *Pseudomonas aeruginosa* BACTRİM'e genellikle duyarsızdır.

BACTRİM, 12 yaşındaki ve altındaki çocuklar (6 haftalık ya da 6 haftadan büyük) için duyarlı organizmaların neden olduğu aşağıdaki enfeksiyonların tedavisi için endikedir (bkz. Bölüm 5.1):

- *Pneumocystis jiroveci* (*P.carinii*) pnömonitisin önlenmesi ve tedavisi
- Toksoplazmozisin profilaksisi ve tedavisi
- Nokardiozisin tedavisi

BACTRİM'e karşı bakteriyel duyarlılık bulgusu varsa ve BACTRİM içinde bulunan antibiyotik kombinasyonunun tek bir antibiyotiğe tercih edilmesi için iyi bir neden varsa, şu enfeksiyonlar BACTRİM ile tedavi edilebilir:

- Akut komplikasyonsuz üriner sistem enfeksiyonu
- Akut otitis media
- Kronik bronşitin akut alevlenmesi
- Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı ile ilgili resmi kılavuzlar göz önüne alınmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Akut enfeksiyonlar için standart doz önerileri

Tedaviye hasta iki gün süre ile semptomsuz kalana kadar devam edilmelidir; hastaların çoğunda en az 5 gün süreyle tedavi gerekli olacaktır. 7 günlük tedaviden sonra klinik iyileşme görülmezse, hasta tekrar değerlendirilmelidir.

12 yaşındaki ve altındaki çocuklar :

Çocuklar için standart doz, günde vücut ağırlığı kilogramı başına yaklaşık olarak 6 mg trimetoprim ve 30 mg sülfametoksazole eşdeğerdir, eşit olarak bölünmüş iki doz halinde verilir. Çocuklara yönelik hazırlanmış çocuğun yaşına göre kullanımı gösteren program aşağıdaki tabloda verilmiştir:

| STANDART DOZ | |
|---------------------|--------------------------------------|
| Yaş | Pediyatrik Süspansiyon |
| 6 – 12 yaş | Her 12 saatte bir 10 mL (2 ölçek) |
| 6 ay – 5 yaş | Her 12 saate bir 5 mL (1 ölçek) |
| 6 hafta – 5 ay | Her 12 saatte bir 2,5 mL (1/2 ölçek) |

Akut komplikasyonsuz alt üriner sistem enfeksiyonları için standart doza alternatif olarak 1-3 gün süreyle kısa süreli tedavinin etkili olduğu gösterilmiştir.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

BACTRİM yemeklerden sonra, yeterli miktarda sıvı ile alınmalıdır. Gastrointestinal yakınmaları azaltmak için yiyecek ve içeceklerle alınması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalarda dozla ilişkili veri yoktur.

Karaciğerde belirgin parenkimal hasarı olan hastalarda kontrendikedir.

Böbrek yetmezliği:

Doz önerisi:

Erişkinler ve 12 yaş üstü çocuklar:

| Kreatinin klirensi (ml/dk) | Önerilen doz |
|----------------------------|-------------------------|
| >30 | Her 12 saatte bir 10 ml |
| 15 – 30 | Her 12 saatte bir 5 ml |
| <15 | Önerilmez |

Böbrek yetmezliği olan 12 yaş ve altındaki çocuklar için bilgi bulunmamaktadır. BACTRİM'in her iki etkin maddesi, trimetoprim (TMP) ve sülfametoksazolün (SMZ) normal böbrek fonksiyonuna sahip pediatrik popülasyondaki farmakokinetiği için bölüm 5.2'ye bakınız.

BACTRİM verildikten 12 saat sonra elde edilen örneklerde 2 ila 3 gün aralıklarla sülfametoksazolün plazma konsantrasyonunun ölçülmesi önerilir. Toplam sülfametoksazol konsantrasyonu 150 mikrogram/ml'i aşarsa, değer 120 mikrogram/ml'nin altına düşene kadar tedavi kesilmelidir.

Pneumocystis jiroveci (P.carinii) pnömonisi:

Tedavi - 12 yaşındaki ve altındaki çocuklar :

Daha yüksek bir doz önerilir; 2 hafta süre ile iki veya daha fazla sayıda bölünmüş dozda günde kg başına 20 mg trimetoprim ve 100 mg sülfametoksazol kullanılır. Amaç, pik plazma veya serum trimetoprim düzeylerinin 5 mikrogram/ml veya daha yüksek olmasıdır (1 saatlik intravenöz BACTRİM infüzyonu alan hastalarda doğrulanmıştır) (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler).

Önleme - 12 yaşındaki ve altındaki çocuklar :

Çocuklar için standart doz, günde vücut ağırlığı kilogramı başına yaklaşık olarak 6 mg trimetoprim ve 30 mg sülfametoksazole eşdeğerdir, eşit olarak bölünmüş iki doz halinde verilir. Çocuklara yönelik çocuğun yaşına göre hazırlanmış riskli dönem boyunca aşağıdaki doz programı kullanılabilir:

- Haftada yedi gün ikiye bölünmüş olarak standart doz
- Haftada üç kere gün aşırı olarak ikiye bölünmüş standart doz
- Haftada üç kere ardışık günlerde ikiye bölünmüş standart doz
- Haftada üç kere ardışık günlerde tek doz olarak standart doz

| Yaş | Pediyatrik Süspansiyon |
|------------|--|
| 6-12 yaş | Her 12 saatte bir 10 ml, haftada 7 gün |
| 6-12 yaş | Her 12 saatte bir 10 ml, haftada 3 kere gün aşırı |
| 6-12 yaş | Her 12 saatte bir 10 ml, haftada 3 kere ardışık günlerde |
| 6-12 yaş | Günde bir 20 ml, haftada 3 kere ardışık günlerde |
| 6 ay-5 yaş | Her 12 saatte bir 5 ml, haftada 7 gün |

| | |
|--------------|---|
| 6 ay-5 yaş | Her 12 saatte bir 5 ml, haftada 3 kere gün aşırı |
| 6 ay-5 yaş | Her 12 saatte bir 5 ml, haftada 3 kere ardışık günlerde |
| 6 ay-5 yaş | Günde bir 10 ml, haftada 3 kere ardışık günlerde |
| 6 hafta-5 ay | Her 12 saatte bir 2,5 ml, haftada 7 gün |
| 6 hafta-5 ay | Her 12 saatte bir 2,5 ml, haftada 3 kere gün aşırı |
| 6 hafta-5 ay | Her 12 saatte bir 2,5 ml, haftada 3 kere ardışık günlerde |
| 6 hafta-5 ay | Günde bir 5 ml, haftada 3 kere ardışık günlerde |

Bir tedavi gününde verilen günlük doz yaklaşık olarak 150 mg trimetoprim/m²/gün ve 750 mg sülfametoksazol/m²/gün'e denktir. Toplam günlük doz 320 mg trimetoprim ve 1600 mg sülfametoksazolü geçmemelidir.

Nokardiozis:

En uygun dozla ilgili olarak bir fikir birliği yoktur. Günde 6-8 tablet (bir tablet 400 mg sülfametoksazol ve 80 mg trimetoprim içermektedir) şeklinde erişkin dozları 3 aya kadar kullanılmıştır.

Toksoplazmozis:

Bu hastalığın tedavi veya profilaksisi için en uygun dozla ilgili fikir birliği yoktur. Karar, klinik deneyime dayanmalıdır. Ancak, profilaksi için *Pneumocystis jiroveci* pnömonisinin prevansiyonu için önerilen dozlar uygun olabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- BACTRİM, sülfonamidlere, trimetoprime, ko-trimoksazole veya BACTRİM'in içindeki yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalara verilmemelidir.
- Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir.
- Plazma konsantrasyonunun tekrarlanan ölçümlerinin yapılamadığı ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.
- Yeni doğan bebeklere yaşamın ilk 6 haftası içinde uygulanmamalıdır.
- Sülfametoksazol ve/veya trimetoprim kullanımı ile ilaçla indüklenen immün trombositopeni hikayesi olan hastalarda kontrendikedir.
- Akut porfiriya hastalarına BACTRİM uygulanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Yaşamı tehdit eden advers reaksiyonlar

Çok nadir olmasına rağmen, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz), fulminan hepatik nekroz, agranülositoz, aplastik anemi, diğer kan diskrazileri ve solunum yollarında aşırı duyarlılık gibi şiddetli reaksiyonlara bağlı olarak ölümler olmuştur.

BACTRİM kullanımı ile yaşamı tehdit eden deri reaksiyonları Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç

İdrar çıkışı

Yeterli idrar çıkışı her zaman korunmalıdır. Tedavi edilen hastaların soğutulmuş idrarlarında sülfonamid kristalleri görülmüş olmasına rağmen, *in vivo* kristalüri bulgusu nadirdir. Beslenme bozukluğu olan hastalarda risk daha yüksek olabilir.

Folat

BACTRİM uzun süre verildiğinde veya folat eksikliği olan hastalara verildiğinde ya da yaşlılara verildiğinde, düzenli aylık kan sayımı yapılması önerilir, çünkü mevcut folat eksikliğine bağlı olarak hematolojik laboratuvar göstergelerinde asemptomatik değişiklik olasılığı vardır. Tedavi sırasında folinik asit takviyesi düşünülebilir ancak antimikrobiyal etkinliği etkileyebileceği için dikkatli bir şekilde başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olan hastalar

Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz (G-6-PD) eksikliği olan hastalarda hemoliz olabilir.

Ciddi atopi veya bronşiyal astımı olan hastalar

Ciddi atopi veya bronşiyal astımı olan hastalarda, BACTRİM dikkatli bir şekilde verilmelidir.

A grubu beta-hemolitik streptokoksine bağlı streptokokkal farenjit tedavisi

BACTRİM, A grubu beta-hemolitik streptokoksine bağlı streptokokkal farenjit tedavisinde kullanılmamalıdır; bu organizmaların orofarenksten eradikasyonunda, penisiline göre daha az etkilidir.

Fenilalanin metabolizması

Trimetoprimin, fenilalanin metabolizmasını bozduğu bildirilmiştir, ama uygun diyet kısıtlaması yapan fenilketonürik hastalarda bunun önemi yoktur.

Porfiri olan veya porfiri riski olan hastalar

Akut porfiri riskinden şüphe edilen veya akut porfiri olduğu bilinen hastalara BACTRİM verilmesinden kaçınılmalıdır. Hem trimetoprim, hem de sülfonamidler (özellikle sülfametoksazol olmasa da), porfirinin klinik alevlenmesi ile ilişkili bulunmuştur.

Hiperkalemi ve hiponatremi olan hastalar

Hipokalemi ve hiponatremi riski olan hastalarda serum potasyum ve sodyum düzeyleri yakından takip edilmelidir.

Metabolik asidoz

Diğer olası nedenler hariç tutulduğunda BACTRİM metabolik asidoz ile ilişkili olmuştur. Metabolik asidoz şüphesi bulunduğu yakın gözlem önerilir.

Ciddi hematolojik bozukluğu olan hastalar

Dikkatli gözlem yapılmaksızın BACTRİM, ciddi hematolojik bozukluğu olan hastalara verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). BACTRİM, sitotoksik tedavi gören

hastalara, kemik iliği veya periferik kan üzerinde ilave etki olmaksızın veya çok az etki ile uygulanmıştır.

BACTRİM içindeki antibiyotik kombinasyonu, sadece, doktorun değerlendirmesine göre tedavinin, olası risklere ağır bastığı durumlarda kullanılmalıdır; etkili tek bir antibakteriyel ajanın kullanılması dikkate alınmalıdır.

Sülfametoksazol/trimetoprim ile indüklenen trombositopeni, immün aracılı bir hastalık olabilir. Ölümcül veya hayati tehlikesi olan şiddetli trombositopeni vakaları bildirilmiştir. Trombositopeni, sülfametoksazol/trimetoprim ile tedavinin durdurulması sonrası genellikle bir hafta içerisinde düzelir.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürünün içeriğindeki metil paraben, alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) neden olabilir.

Bu tıbbi ürünün içeriğindeki propil paraben, alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) neden olabilir.

Bu ilaç her bir ölçek başına 4500 mg sorbitol içerir. Sorbitol (veya fruktoz) içeren ürünlerin birlikte uygulanması ve sorbitolün (veya fruktozun) diyetle alımı ile oluşan aditif etki dikkate alınmalıdır.

Oral kullanım amaçlı tıbbi ürünlerdeki sorbitol içeriği oral kullanım amaçlı birlikte uygulanan diğer tıbbi ürünlerin biyoyararlanımını etkileyebilir.

Kalıtımsal fruktoz intoleransı olan hastalara bu ilaç verilmemelidir/hastalar bu ilacı almamalıdır. Sorbitol gastrointestinal rahatsızlığa ve hafif derecede laksatif etkiye neden olabilir.

Bu ilaç her bir ölçek başına 17,5 mg propilen glikol içerir. Etanol gibi alkol dehidrogenazları için herhangi bir substrat ile birlikte uygulama yenidoğanlarda ciddi advers etkilere neden olabilir.

Bu ilaç her bir ölçek başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Laboratuvar testleri ile etkileşim: Trimetoprim, alkalin pikrat reaksiyonu kullanıldığı zaman serum/plazma kreatinin değerinin yanlış hesaplamasına neden olabilir. Bunun sonucunda serum/plazma kreatinin düzeyi gerçekte olduğundan %10 daha yüksek bulunabilir. Kreatinin klirensi düşer: kreatinin renal tübül sekresyonu, %23'ten %9'a düşerken, glomerüler filtrasyon değişmeden kalır.

Zidovudin: Bazı durumlarda, zidovudin ile eş zamanlı tedavi, ko-trimoksazole karşı hematolojik advers reaksiyon gelişme riskini artırabilir. Eş zamanlı tedavi gerekli ise, hematolojik parametrelerin takip edilmesi göz önüne alınmalıdır.

Siklosporin: Böbrek transplantasyonunu takiben ko-trimoksazol ve siklosporin ile eş zamanlı olarak tedavi edilen hastalarda, böbrek fonksiyonunda reversibl bozulma gözlenmiştir.

Rifampisin: Rifampisin ve BACTRİM'in birlikte kullanılması, bir haftalık bir dönemden sonra trimetoprimin plazma yarı-ömründe kısalma ile sonuçlanır. Bunun klinik önemi olmadığı düşünülmektedir.

Trimetoprim, fizyolojik pH'da katyon oluşturan ve kısmen aktif renal sekresyonla atılan (örneğin: Prokainamid, amantadin) ilaçlarla birlikte kullanıldığında, bu sürecin kompetitif inhibisyonu olasılığı söz konusudur ve bu durum, ilaçlardan birisinin veya her ikisinin birden plazma konsantrasyonunun artmasına yol açar.

Diüretik (tiazidler): Eş zamanlı olarak diüretik (esas olarak tiazidler) kullanan yaşlı hastalarda, purpura ile birlikte olan veya olmayan trombositopeni riskinde artış görülmektedir.

Primetamin: Bazı bildirimlere göre eş zamanlı olarak ko-trimoksazol reçete edildiğinde, haftada 25 mg'dan fazla primetamin alan hastalarda megaloblastik anemi gelişebilir.

Varfarin: Ko-trimoksazol'un varfarinin antikoagülan etkisini, bunun metabolizmasını stereo-selektif olarak inhibe ederek potansiyalize ettiği gösterilmiştir. Sülfametoksazol, in vitro olarak varfarini plazma- albümin protein bağlayıcı bölgelerden ayırabilir. BACTRİM tedavisi esnasında antikoagülan tedavinin dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi tavsiye edilir.

Fenitoin: Ko-trimoksazol fenitoinin yarı-ömrünü uzatır ve eş zamanlı olarak uygulanırsa, aşırı fenitoin etkisi ile sonuçlanabilir. Hastanın durumunun ve serum fenitoin düzeylerinin yakından takibi tavsiye edilir.

Digoksin: Trimetoprim ile digoksinin eş zamanlı kullanılmasının, yaşlı hastaların bir bölümünde plazma digoksin düzeylerini yükselttiği gösterilmiştir.

Metotreksat: Ko-trimoksazol metotreksatın serbest plazma düzeylerini yükseltebilir. BACTRİM, metotreksat gibi diğer anti-folat ilaçları alan hastalarda uygun tedavi olarak kabul edilirse, folat desteği verilmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Testte, *Lactobacillus casei*'nin dihidrofolat redüktazı kullanıldığı zaman trimetoprim, serum metotreksat düzeyi testlerine engel olur. Metotreksat radyoimmün testi ile ölçüldüğünde engelleme söz konusu değildir.

Lamivudin: Trimetoprim/sülfametoksazol 160 mg/800 mg (ko-trimoksazol) uygulanması, trimetoprim ögesine bağlı olarak lamivudin maruziyetinde % 40 artışa neden olur. Lamivudinin trimetoprim veya sülfametoksazol farmakokinetiği üzerinde etkisi yoktur.

Sülfonilüre hipoglisemik ajanlarla etkileşim nadir olmakla birlikte, potansiyalizasyon bildirilmiştir.

Hiperkalemi: ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri ve spironolakton benzeri potasyum tutucu diüretikler gibi hiperkalemiye neden olabilen diğer ilaçları alan hastalarda dikkatli olmak gereklidir. Trimetoprim sülfametoksazolün (ko-trimoksazol) birlikte kullanımı klinik olarak anlamlı hiperkalemi ile sonuçlanabilir.

Repaglinid: Trimetoprim repaglinid maruziyetini arttırabilir ve hipoglisemiye neden olabilir.

Folinik asit: Folinik asit takviyelerinin trimetoprim-sülfametoksazolün antimikrobiyal etkinliğini değiştirdiği gösterilmiştir. *Pneumocystis jiroveci* pnömonisinin profilaksisi ve tedavisinde bu durum gözlenmiştir.

Kontraseptifler: Antibiyotik ile tedavi sırasında kontrasepsiyon başarısızlıkları bildirilmiştir. Etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Antibiyotik ile tedavi edilen kadınlar, oral kontraseptiflere ek olarak geçici bir bariyer metodu kullanmalı veya başka bir kontrasepsiyon yöntemi seçmelidir.

Azatioprin: Azatioprin ve trimetoprim-sülfametoksazol arasında ciddi hematolojik anormalliklerle sonuçlanan etkileşimlere ilişkin çelişkili klinik raporlar vardır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

BACTRİM verildiği zaman neonatal hiperbilirübinemi ortaya çıkması, alevlenmesi riski veya teorik olarak kernikterus riski nedeniyle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar uygun kontrasepsiyon yöntemlerini kullanmalıdır.

Antibiyotik ile tedavi sırasında kontrasepsiyon başarısızlıkları bildirilmiştir. Etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Antibiyotik ile tedavi edilen kadınlar, oral kontraseptiflere ek olarak geçici bir bariyer metodu kullanmalı veya başka bir kontrasepsiyon yöntemi seçmelidir.

Gebelik dönemi

BACTRİM' in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/ fetal gelişim/ doğum /doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

BACTRİM plasentadan geçer ve gebe kadınlarda BACTRİM kullanımı konusunda yeterli veri yoktur. Vaka-kontrol çalışmaları, folat antagonistlerine maruziyet ile insanda doğum defektleri arasında bir ilişki olabileceğini göstermiştir.

Trimetoprim, bir folat antagonistidir ve hayvan çalışmalarında her iki ajanın folat bozukluklarına neden olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri).

BACTRİM, açık olarak gerekli olmadığı sürece özellikle birinci trimesterde olmak üzere gebelikte kullanılmamalıdır. Gebelikte BACTRİM kullanılacaksa, folat ilavesi göz önüne alınmalıdır.

Sülfametoksazol, plazma albüminine bağlanmak için bilirubin ile yarışır. Yenidoğanda birkaç gün süre ile anlamlı maternal kaynaklı ilaç düzeyleri devam ettiği için anneye doğuma yakın BACTRİM verildiği zaman neonatal hiperbilirubinemi ortaya çıkması veya alevlenmesi riski olabilir (teorik olarak kernikterus riski ile birlikte). Bu teorik risk, preterm olan ve glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olan bebekler gibi hiperbilirubinemi riski yüksek olan bebeklerde özellikle önemlidir.

Laktasyon dönemi

BACTRİM'in öğeleri (trimetoprim ve sülfametoksazol) anne sütüne geçer. Anne veya bebeğin hiperbilirubinemisinin olduğu veya hiperbilirubinemi geliştirme riskinin bulunduğu gebeliğin geç döneminde ve süt veren annelerde BACTRİM uygulamasından kaçınılmalıdır. Ayrıca, küçük bebeklerde hiperbilirubinemi predispozisyonu göz önüne alınarak sekiz haftadan daha küçük bebeklerde, BACTRİM uygulamasından kaçınılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlara yönelik potansiyel riski için veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanmaya etkisi

BACTRİM'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisini araştıran çalışma yürütülmemiştir. Bu aktiviteler üzerinde olumsuz etki, ilacın farmakolojisinden öngörülemez. Yine de, hastaların araç kullanma becerisi göz önüne alınırken, hastanın klinik durumu ve BACTRİM'in advers olay profili akılda tutulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki advers olaylarla ilişkili sıklık kategorileri tahmini hesaplamalardır. Çoğu olay için insidansı hesaplamak üzere uygun veri mevcut değildir. Ayrıca, advers olaylar, endikasyona bağlı olarak insidansta farklılık gösterebilir.

Ko-trimoksazol, trimetoprim ve bir sülfonamid içermesi nedeniyle bu bileşiklerle ilişkili istenmeyen reaksiyonların türü ve sıklığının kapsamlı geçmiş deneyimlerle tutarlı olması beklenmektedir.

Çok yaygından seyreğe kadar değişen advers olayların sıklığını saptamak üzere geniş klinik çalışmalarının verileri kullanılmıştır. Çok nadir advers olaylar, primer olarak pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen verilerden saptanmış olup, bu nedenle “gerçek” bir sıklıktan ziyade bildirim oranını yansıtır.

Klinik çalışmalarda rapor edilen istenmeyen etkilerin sıklık sıralaması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Aşırı fungal çoğalma

Çok seyrek: Psödomembranöz kolit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Belli duyarlı G-6-P D eksikliği olan hastalarda, lökopeni, nötropeni, trombositopeni, agranülositoz, megaloblastik anemi, aplastik anemi, hemolitik anemi, methemoglobinemi, eozinofili, purpura, hemoliz

Risk taşıyan hastalarda ölümler kaydedilmiştir ve riskli hastalar dikkatli bir şekilde gözlemlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Serum hastalığı, anafilaksi, alerjik miyokardit, Henoch-Schönlein purpurasına benzeyen alerjik vaskülit, periarteritis nodoza, sistemik lupus eritematozus. PCP ile ilişkili ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları, döküntü, pireksi, nötropeni, trombositopeni, hepatik enzim artışı, hiperkalemi, hiponatremi, rabdomiyoliz.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperkalemi

Çok seyrek: Hipoglisemi, hiponatremi, iştah azalması, metabolik asidoz

Ko-trimoksazol yaşlı hastalarda kullanıldığında veya yüksek doz ko-trimoksazol alan hastalarda, bu hastalar, hiperkalemi ve hiponatremiye daha duyarlı olabilecekleri için yakın gözetim önerilir.

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Depresyon, halüsinasyonlar

Bilinmiyor: Psikotik bozukluklar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Çok seyrek: Aseptik menenjit, konvülsiyonlar/kasılma nöbetleri, periferik nöropati, ataksi, baş dönmesi

İlaç kesildiği zaman aseptik menenjit hızla geri dönmüştür, ama ko-trimoksazol veya tek başına trimetroprime tekrar maruziyet olduğunda bir dizi vakada tekrar ortaya çıkmıştır.

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Üveit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Çok seyrek: Vertigo, tinnitus

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Şok (dolaşım)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Öksürük, nefes darlığı, pulmoner infiltrasyonlar

Öksürük, nefes darlığı ve pulmoner infiltrasyonlar, çok seyrek olsa da fatal olan respiratuvar aşırı duyarlılığın erken göstergeleri olabilir.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, diyare

Seyrek: Kusma

Çok seyrek: Glossit, stomatit, pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Serum transaminazlarda yükselme, bilirubin düzeylerinde yükselme, kolestatik sarılık, hepatik nekroz

Kolestatik sarılık ve hepatik nekroz ölümcül olabilir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Cilt döküntüleri

Çok seyrek: Fotosensitivite, ekfoliyatif dermatit, anjiyoödem, sabit ilaç erüpsiyonu, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), Akut Generalize Ekzantematöz Püstülozis (AGEP)

Bilinmiyor: Akut febril nötrofilik dermatoz (Sweet Sendromu), eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)

Diğer ilaçlarda olduğu gibi, ilacın bileşenlerine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kaşıntılı döküntü ve kurdeşen gibi alerjik reaksiyonlar meydana gelebilir. Çok nadir olarak da akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP) vakaları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4)

Şiddetli kutanöz (deri) advers reaksiyonları (SCARs): Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) yaşamı tehdit edici olduğu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Artralji, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Böbrek fonksiyonunda bozukluk (bazen böbrek yetmezliği olarak bildirilir), tubulointersitisyel nefrit ve üveit sendromu, renal tübüler asidoz.

Pneumocystis jiroveci (P.carinii) pnömonisi (PCP) tedavisi ile ilişkili etkiler

Çok seyrek: Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları, döküntü, ateş, nötropeni, trombositopeni, yüksek karaciğer enzimleri, hiperkalemi, hiponatremi, rabdomiyoliz

PCP tedavisinde kullanılan yüksek dozlarda, tedavinin kesilmesine neden olan ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Ko-trimoksazole tekrar maruziyet olduğunda PCP hastalarında ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bazen birkaç günlük bir doz aralığından sonra). PCP tedavisi veya profilaksisi için sülfametoksazol ve trimetoprim kombinasyonu kullanan HIV pozitif hastalarında rabdomiyoliz bildirilmiştir.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Şok (dolaşım): Sülfametoksazol+trimetoprim ile, çoğunlukla bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, ateşle birlikte görülen ve hipersensitivite için standart tedaviye yanıt vermeyen şok (dolaşım) vakaları bildirilmiştir.

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

Bulantı, kusma, baş dönmesi ve konfüzyon, aşırı dozun olası belirti ve bulgularıdır. Akut trimetoprim aşırı dozunda kemik iliği depresyonu bildirilmiştir.

Kusma olmamışsa, kusmanın uyarılması istenebilir. Mide lavajı yararlı olabilir, ancak gastrointestinal sistemden emilim normalde çok hızlıdır ve yaklaşık olarak iki saat içinde tamamlanır. Çok fazla aşırı doz alındığında durum böyle olmayabilir. Böbrek fonksiyonunun durumuna bağlı olarak, idrar çıkışı azsa, sıvı uygulaması önerilir.

Hem trimetoprim, hem de aktif sülfametoksazol, hemodiyaliz ile orta derecede diyaliz edilebilir. Peritoneal diyaliz etkili değildir.

5. Farmakolojik özellikler

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antibakteriyeller, sülfonamidler ve trimetoprim kombinasyonları (türevler dâhil olmak üzere)

ATC kodu: J01EE01

Etki mekanizması:

BACTRİM, iki aktif maddeden (sülfametoksazol ve trimetoprim) oluşan antibakteriyel bir ilaçtır. Sülfametoksazol, dihidropteroat sentetaz enziminin kompetitif bir inhibitörüdür. Sülfametoksazol, dihidrofolat sentezinde para-aminobenzoik asidin (PABA) bakteriyel hücre tarafından kullanılmasını kompetitif olarak inhibe eder ve sonuçta bakteriyostaz oluşur. Trimetoprim, bakteriyel dihidrofolat redüktaza (DHFR) bağlanır, bunu reversibl olarak inhibe eder ve tetrahidrofolat üretimini bloke eder. Koşullara bağlı olarak etki bakterisit olabilir. Bu şekilde, trimetoprim ve sülfametoksazol, pürinlerin biyosentezinde iki ardışık adımı bloke eder ve bu nedenle birçok bakteri için gerekli olan nükleik asitleri bloke eder. Bu etki, iki ajan arasında *in vitro* olarak aktivitenin belirgin olarak potansiyalizasyonuna neden olur.

Trimetoprim, plazmoidal DHFR'e bağlanır, ama bakteriyel enzime bağlandığından daha az sıkı bir şekilde bağlanır. Memeli DHFR için afinitesi, ilgili bakteriyel enzim için afinitesine göre 50.000 kat daha azdır.

Direnç mekanizmaları:

In vitro çalışmalar, bakteriyel direncin, sülfametoksazol ve trimetoprim kombinasyonunda, daha yavaş gelişebileceğini göstermiştir (tek başına sülfametoksazol veya tek başına trimetoprim ile karşılaştırıldığında).

Sülfametoksazole karşı direnç, farklı mekanizmalarla oluşabilir. Bakteriyel mutasyonlar, PABA konsantrasyonunda artışa neden olur, böylece sülfametoksazol ile yarışır ve böylece dihidropteroat sentetaz enzimi üzerinde inhibitör etkide azalmaya neden olur. Diğer bir direnç mekanizması, plazmide bağımlıdır ve değişmiş bir dihidropteroat sentetaz enzimi üretilmesinden kaynaklanır. Bu değişmiş enzim, vahşi tip enzime karşılaştırıldığında sülfametoksazole karşı afinitesi düşüktür.

Trimetoprim karşı direnç, plazmid bağımlı bir mutasyon vasıtası ile gerçekleşir. Bu mutasyon, vahşi tip enzimle karşılaştırıldığında trimetoprim karşı daha düşük bir afiniteye sahip olan farklı bir dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimi üretilmesi ile sonuçlanır.

Birçok sık görülen patojen bakteri, *in vitro* olarak trimetoprim ve sülfametoksazole karşı duyarlıdır (önerilen dozlar uygulandıktan sonra kan, doku sıvıları ve idrarda ulaşılan konsantrasyonların çok altındaki konsantrasyonlarda). Ancak, diğer antibiyotiklerde olduğu gibi *in vitro* aktivite, her zaman klinik etkililiğin ortaya konduğu anlamına gelmez ve tatminkar duyarlılık testinin, önerilen ve sadece inhibitör maddelerin (özellikle timidin ve timin) bulunmadığı vasatlar ile gerçekleştirildiği belirtilmelidir.

Kırılma noktaları:

EUCAST (Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Avrupa Konfederasyonu) limitleri

Enterobacteriaceae: S ≤ 2 R > 4

S. maltophilia: S ≤ 4 R > 4

Acinetobacter: S ≤ 2 R > 4

Staphylococcus: S ≤ 2 R > 4

Enterococcus: S ≤ 0.032 R > 1

Streptococcus ABCG: S ≤ 1 R > 2

Streptococcus pneumoniae: S ≤ 1 R > 2

Hemophilus influenza: S ≤ 0.5 R > 1

Moraxella catarrhalis: S ≤ 0.5 R > 1

Pseudomonas aeruginosa ve diğer non-enterobacteriaceae: S ≤ 2* R > 4*

S= duyarlı, R= dirençli. * Bu organizmalar için henüz EUCAST kırılma noktaları bulunmadığı için bunlar CLSI kırılma noktalarıdır.

Trimetoprim: sülfametoksazol 1:19 oranındadır. Kırılma noktaları trimetoprim konsantrasyonu olarak ifade edilmiştir.

Antibakteriyel spektrum:

Direnç prevalansı coğrafi olarak farklılık gösterebilir ve belli türler için zamana göre farklılık gösterebilir. Dirençle ilgili yerel bilgilerin bilinmesi, özellikle ciddi enfeksiyonlar tedavi edilirken önemlidir. Direncin lokal prevalansının, en azından bazı enfeksiyon tiplerinde, ajanın kullanılmasının sorgulanabilir olduğuna işaret eden durumlarda, gerektiğinde uzman tavsiyesi alınmalıdır. Bu bilgiler, mikroorganizmaların trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı olup olmayacağı olasılığı ile ilgili olarak sadece tahmini bir kılavuz sağlar.

Bir dizi bakteriye karşı trimetoprim/sülfametoksazol duyarlılığı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

| |
|--|
| Genel olarak duyarlı olan türler: |
| Gram-pozitif aeroblar: |

| |
|---|
| <p><i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i></p> |
| <p>Gram-negatif aeroblar: <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Yersinia</i> spp.</p> |
| <p>Edinilmiş direncin problem oluşturabileceği türler:</p> |
| <p>Gram-pozitif aeroblar: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Nocardia</i> spp. <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i></p> |
| <p>Gram-negatif aeroblar: <i>Citrobacter</i> spp. <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcesans</i></p> |
| <p>Doğal olarak dirençli organizmalar:</p> |
| <p>Gram-negatif aeroblar: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Shigella</i> spp. <i>Vibrio cholera</i></p> |

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral uygulamadan sonra trimetoprim ve sülfametoksazol hızlı bir şekilde ve hemen hemen tamamen emilir. Besinlerin varlığı emilimi geciktirmez. Kanda pik düzeyler ilacın alınmasından bir ve dört saat sonra gerçekleşir ve elde edilen düzey dozla ilişkilidir. Terapötik bir dozdan sonra kanda etkin düzeyler 24 saate kadar devam eder. Erişkinlerde, sabit durum

düzeylerine doz verildikten 2-3 gün sonra ulaşılır. İki öğeden hiçbirisinin diğerinin kanda elde edilen konsantrasyonu üzerinde önemli etkisi yoktur.

Dağılım:

Plazmadaki trimetoprimin yaklaşık %50'si proteine bağlıdır.

Trimetoprim doku düzeyleri genel olarak ilgili plazma düzeylerinden daha yüksektir (akciğerler ve böbrekler özellikle yüksek konsantrasyonlar gösterir). Trimetoprim konsantrasyonları, safrada, prostatik sıvıda ve dokuda, tükürükte, balgamda ve vajinal sekresyonlarda plazma konsantrasyonlarını aşar. Aköz humor, anne sütü, beyin-omurilik sıvısı, orta kulak sıvısı, sinoviyal sıvı ve doku (intestinal) sıvısındaki düzeyler, antibakteriyel aktivite için uygundur. Trimetoprim amniyotik sıvıya ve fetal dokulara geçer (maternal serum konsantrasyonlarına yakın konsantrasyonlara ulaşır).

Plazmadaki sülfametoksazolün yaklaşık %66'sı proteinlerine bağlıdır.

Aktif sülfametoksazolün amniyotik sıvı, aköz humor, safra, beyin-omurilik sıvısı, orta kulak sıvısı, tükürük, sinoviyal sıvı ve doku (intestinal) sıvısındaki konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun %20-50'si kadardır.

Biyotransformasyon:

Sülfametoksazolün böbrekler ile atılımı dozun %15-30'unu oluşturur. Sülfametoksazol asetilasyon, oksidasyon veya glukronidasyon ile trimetoprime nazaran büyük ölçüde metabolize olur. 72 saati geçen periyotlarda, dozun yaklaşık %85'i değişmemiş ilaç ve majör metaboliti (N4-asetil) olarak idrarda bulunabilir.

Eliminasyon:

Trimetoprimin insandaki yarı ömrü böbrek fonksiyonları normal olduğu zaman 8.6 ila 17 saattir. Kreatinin klerensi 10 ml/dk'dan düşükse, yarı ömür 1.5-3.0 kat uzar. Genç hastalarla karşılaştırıldığında yaşlı hastalarda anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Trimetoprimin temel atılma yolu renaldir ve dozun yaklaşık olarak %50'si idrardan 24 saat içinde değişmeden atılır. İdrarda bazı metabolitler tanımlanmıştır. Trimetoprimin idrar konsantrasyonları oldukça değişkenlik gösterir.

Sülfametoksazolün yarılanma ömrü böbrek fonksiyonları normal olduğunda yaklaşık 9 ila 11 saattir. Aktif sülfametoksazolün yarılanma ömründe renal fonksiyonun azalması ile değişiklik olmaz fakat kreatinin klerensi 25 ml/dak altında olduğunda majör asetilli metabolitin yarılanma ömrü uzar.

Sülfametoksazolün temel atılma yolu renaldir; dozun %15-30'u (idrarda elde edilen) aktif formdadır. Yaşlı hastalarda, sülfametoksazolün böbrek klirensi düşüktür.

BACTRİM'in her iki etkin maddesi olan TMP ve SMZ'nin normal böbrek fonksiyonuna sahip

pediyatrik popülasyondaki farmakokinetiği yaşa bağlıdır. TMP-SMZ'nin eliminasyonu yenidoğanlarda, yaşamın ilk iki ayı içerisinde azalır, daha sonra hem TMP hem de SMZ daha yüksek bir vücut klerensi ve daha kısa bir eliminasyon yarı ömrü ile daha yüksek bir eliminasyon gösterir. Farklılıklar en çok küçük bebeklerde (> 1.7 aylıktan 24 aylığa kadar) belirgindir ve küçük çocuklar (1 yıldan 3.6 yıla kadar), çocuklar (7.5 yaş ve < 10 yaş) ve yetişkinlerle karşılaştırıldığında yaşın artmasıyla birlikte azalır (bkz. Bölüm 4.2).

Yaşlı hastalar:

Yaşlı hastalarda trimetoprim hariç olmak üzere sülfametoksazolün renal klerensinde hafif bir azalma gözlenmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Önerilen insan terapötik dozunun üzerindeki dozlarda, trimetoprim ve sülfametoksazolün, sıçanlarda damak yarığı ve diğer fetal bozukluklara (folat antagonisiti için tipik bulgular) neden olduğu bildirilmiştir. Diyete folat eklenmesi ile trimetoprimin etkileri önlenmiştir. Tavşanlarda, insan trimetoprim terapötik dozlarının üzerindeki dozlarda fetal kayıplar görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Saf su

Sorbitol %70 (kristallenmeyen)

Metil paraben

Propil paraben

Polisorbat 80

Propilen glikol

Muz aroması

Vanilya aroması

Dispersiyon haline getirilebilir selüloz (Avicel RC 591):

Mikrokristal selüloz

Sodyum karboksimetilselüloz

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

BACTRİM 200 mg+40 mg/5 mL süspansiyon isimli ürünümüz 100 mL'lik süspansiyon içeren cam şişede, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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 Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0 212 692 92 92

Faks: 0 212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

218/88

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

05.05.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ