KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
BACTRİM 400/80 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Her tablet:
Etkin madde:
Sülfametoksazol (SMZ) 400 mg
Trimetoprim (TMP) 80 mg
Yardımcı madde(ler):
Yardımcı maddelerin listesi için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Tablet
Beyaz-beyazımsı, silindirik iki düzlemli tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
BACTRİM, 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:
<u>Akut enfeksiyonlar için standart doz önerileri</u>
Erişkinler ve 12 yaşın üzerindeki çocuklar:
Tabletler 12 saatte bir 2 tablet

Bu doz, 24 saatte vücut ağırlığı kilogramı başına 6 mg trimetoprim ve 30 mg sülfametoksazole denktir.

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.

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

Uygulama şekli:
Gastrointestinal rahatsızlığı en aza indirmek için BACTRİM'i bir miktar yiyecek veya içecek ile almak tercih edilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalarda dozla ilişkili veri yoktur.
Özel doz önerileri
(Başka bir şekilde belirlenmediği sürece standart doz geçerlidir)
Dozaj "tablet" olarak ifade edildiği zaman, erişkin tabletine atıfta bulunulmaktadır (80 mg trimetoprim BP ve 400 mg Sülfametoksazol BP). Başka formülasyonlar kullanılacaksa, uygun doz ayarlaması yapılmalıdır.

Böbrek yetmezliği:
Erişkinler ve 12 yaşın üzerindeki çocuklar (12 yaşından küçük çocuklar için bilgi yoktur):

Kreatinin klirensi (ml/dk)	Önerilen doz
>30	Standart doz
15 - 30	Standart dozun yarısı
<15	Önerilmez

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: 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. 4.8 İstenmeyen Etkiler).

Önleme:
Erişkinler: Aşağıdaki doz programı kullanılabilir:
Haftada 7 gün günde 160 mg trimetoprim/800 mg sülfametoksazol
Haftada üç kere gün aşırı 160 mg trimetoprim/800 mg sülfametoksazol
Haftada üç kere gün aşırı iki doza bölünmüş olarak günde 320 mg trimetoprim/1600 mg sülfametoksazol.

Pediyatrik popülasyon:
Risk söz konusu olan dönem boyunca aşağıdaki doz programları kullanılabilir (bkz. 4.2 alt bölüm akut enfeksiyonlar için standart doz önerileri):

- 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

Bir tedavi gününde verilen günlük doz yaklaşık olarak 150 mg trimetoprim/m^2/gün ve 750 mg sülfametoksazol/m^2/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 şeklinde erişkin dozları 3 aya kadar kullanılmıştır.

Toksaplazmozis: 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.

Geriyatrik popülasyon:
Böbrek fonksiyonu normal olan yaşlı hastalarda önerilen yetişkin dozları uygulanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar
BACTRİM, sülfonamidlere, trimetoprime, ko-trimoksazole veya BACTRİM'in içindeki yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalara verilmemelidir.

Karaciğerde belirgin parenkimal hasarı olan hastalarda kontrendikedir.

Plazma konsantrasyonunun tekrarlanan ölçümlerinin yapılamadığı ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

4 haftalık ve daha büyük olan bebeklerde PCP tedavi/profilaksisi hariç olmak üzere BACTRİM prematüre bebeklere uygulanmamalıdır ve miyadında doğan bebeklere ise yaşamın ilk 6 ayı içinde uygulanmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Çok nadir olmasına rağmen, Stevens-Johnson sendromu, Lyell 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.

Cilt döküntüsü görülür görülmez BACTRİM kesilmelidir (bkz. 4.8 İstenmeyen Etkiler).

Yaşlı hastaların tedavisi sırasında özellikle dikkatli olunması her zaman tavsiye edilir, çünkü bu hastalar grup olarak advers reaksiyonlar açısından daha duyarlıdır ve özellikle komplikasyon oluşturan durumlar varsa (bozuk karaciğer ve/veya böbrek fonksiyonu ve/veya diğer ilaçların eş zamanlı kullanılması) ciddi etkilerin ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir.

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.

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 laboratuar göstergelerinde asemptomatik değişiklik olasılığı vardır. Bu değişiklikler, folinik asit (5-10 mg/gün) uygulanması ile antibakteriyel aktiviteye engel olmaksızın geri döndürülebilir.

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

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

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

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

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 riski olan hastalarda serum potasyum düzeyinin yakın olarak takibi gereklidir.

Dikkatli gözlem yapılmaksızın BACTRİM, ciddi hematolojik bozukluğu olan hastalara verilmemelidir (bkz. 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.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Trimetoprim, alkalen 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 tübüler sekresyonu, %23'ten %9'a düşerken, glomerüler filtrasyon değişmeden kalır.

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.

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

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 (prokainamid, amantadin) ilaçlarla birlikte kullanıldığında, bu sürecin kompetetif inhibisyonu olasılığı söz konusudur ve bu durum, ilaçlardan birisinin veya her ikisinin birden plazma konsantrasyonunun artmasına yol açar.

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

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

Ko-trimoksazol'ün 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.

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.

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

Ko-trimoksazol metotreksatın serbest plazma düzeylerini yükseltebilir.

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

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

Sülfonilüre hipoglisemik ajanlarla etkileşim nadir olmakla birlikte, potansiyalizasyon bildirilmiştir.

Hiperkalemiye neden olabilen diğer ilaçları alan hastalarda dikkatli olmak gereklidir.

BACTRİM, metotreksat gibi diğer anti-folat ilaçları alan hastalarda uygun tedavi olarak kabul edilirse, folat desteği verilmesi düşünülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon
Çocuklarda herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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.

Gebelik dönemi
BACTRİM' in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.
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. 5.3 Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri).

BACTRİM, açık olarak gerekli olmadığı sürece özellikle birinci trimestrda 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 hiperbilirübinemi 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 hiperbilirübinemi riski yüksek olan bebeklerde özellikle önemlidir.

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

Üreme yeteneği/Fertilite
Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
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.

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 (≥1/10); Yaygın (≥1/100 ila <1/10); Yaygın Olmayan (≥1/1000 ila <1/100); Seyrek (≥1/10000 ila <1/1000); Çok seyrek (<1/10000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın: Monilial çoğalma

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Belli duyarlı G-6-PD eksikliği olan hastalarda, lökopeni, nötropeni, trombositopeni, agranülositoz, megaloblastik anemi, aplastik anemi, hemolitik anemi, methemoglobinemi, eozinofili, purpura, hemoliz

Hematolojik değişikliklerin çoğu hafiftir ve tedavi kesildiğinde tersine çevrilebilir. Özellikle yaşlılarda, karaciğer veya böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda veya folat durumu zayıf olan hastalarda, izole vakalarda şiddetli olabilse dahi, değişikliklerin çoğu klinik semptomlara neden olmaz. Risk taşıyan hastalarda ölümler kaydedilmiştir ve riskli hastalar dikkatli bir şekilde gözlemlenmelidir (bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar)

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Serum hastalığı, anafilaksi, alerjik miyokardit, anjiyoödem, ilaç ateşi, Henoch-Schönlein purpurasına benzeyen alerjik vaskülit, periareteritis nodoza, sistemik lupus eritematozus

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın: Hiperkalemi
Çok seyrek: Hipoglisemi, hiponatremi, anoreksi

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

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı
Çok seyrek: Aseptik menenjit, konvülsiyonlar, periferik nörit, ataksi, vertigo, tinnitus, 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

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, psödomembranöz kolit, 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, eksfoliatif dermatit, sabit ilaç erüpsiyonu, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, Lyell sendromu (toksik epidermal nekroliz)

Lyell's sendromu yüksek mortalite oranına sahiptir.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Çok seyrek: Artralji, miyalji

Böbrek ve idrar hastalıkları
Çok seyrek: Böbrek fonksiyonunda bozukluk (bazen böbrek yetmezliği olarak bildirilir), intersitisyel nefrit

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

PCP tedavisinde kullanılan yüksek dozlarda, tedavinin kesilmesine neden olan ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Kemik iliği depresyonu belirtileri ortaya çıkarsa, hastaya kalsiyum folinat desteği verilmelidir (5-10 mg/gün). Ko-trimoksazole tekrar maruziyet olduğunda PCP hastalarında ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bazen birkaç günlük bir doz aralığından sonra).

<u>Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması</u>
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: 0800 314 0008; faks: 03122183599)

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 edilebilirdir. Peritonal diyaliz etkili değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: 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 kompetetif bir inhibitörüdür. Sülfametoksazol, dihidrofolat sentezinde para-aminobenzoik asidin (PABA) bakteriyel hücre tarafından kullanılmasını kompetetif olarak inhibe eder ve sonuçta bakteriyostaz oluşur. Trimetroprim, 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.

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 enzimle karşılaştırıldığında sülfametoksazole karşı afinitesi düşüktür.

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

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.

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 (Antifungal Duyarlılık Testi Avrupa Konfederasyonu)
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
Psuedomonas 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:

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

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:
Trimetoprim pKa 7.4 olan zayıf bir bazdır. Lipofiliktir. Trimetoprim doku düzeyleri genel olarak ilgili plazma düzeylerinden daha yüksektir (akciğerler ve böbrekler özellikle yüksek konsantrasyonlar gösterir). Trimetorpim 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 amniyoitk sıvıya ve fetal dokulara geçer (maternal serum konsantrasyonlarına yakın konsantrasyonlara ulaşır).
Plazmada trimetoprimin %50'si poteine bağlıdır. İnsanda yarı-ömür, böbrek fonksiyonu normal olduğu zaman 8,6-17 saattir. Kreatinin klirensi 10 ml/dk'dan düşükse, yarı-ömür 1,5-3,0 kat uzar. Yaşlılarda, gençlere göre anlamlı fark görünmemektedir.

Biyotransformasyon:
Glukuronid konjugasyonu tespit edilmesine rağmen sülfametoksazol metabolizması, N4-asetilasyonu ile baskın olarak ortaya çıkar. Trimetoprimin ana metabolitleri 1 - ve 3-oksitler, ve 3 - ve 4-hidroksi türevleridir.

Eliminasyon:
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.

Sülfametoksazol pKa 6.0 olan zayıf bir asittir. Çeşitli vücut sıvılarında aktif sülfametoksazolün konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun %20-50'si kadardır.

Plazmada sülfametoksazolün yaklaşık olarak %66'sı proteine bağlıdır. İnsanda yarı-ömür, böbrek fonksiyonu normal olduğunda 9-11 saattir. Böbrek fonksiyonunda azalma varsa, aktif sülfametoksazolün yarı-ömründe değişiklik olmaz, ama kreatinin klirensi 25 ml/dk'nın altında olduğu zaman majör, asetilenmiş metabolitin yarı ömrü uzar.

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Reprodüktif toksikoloji:
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 trimetorpimin etkileri önlenebilmiştir.

Tavşanlarda, insan trimetoprim terapötik dozlarının üzerindeki dozlarda fetal kayıplar görülmüştür.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksietilmetil selüloz
Mikrokristalin selüloz
Mısır nişastası
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

BACTRİM 400/80 mg tablet, 30 tablet

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri' ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

218/89

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

05.05.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

18.02.2013