

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BACTRİM 400/80 mg i.v. enjektabl çözelti içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir 5 ml'lik ampul:

Etkin madde:

Sülfametoksazol (SMZ) 400 mg

Trimetoprim (TMP) 80 mg

Yardımcı madde(ler):

Propilen glikol 2050.0 mg

Susuz etanol 500.0 mg

Sodyum hidroksit* k.m.

(%10'luk çözelti)

* pH ayarı için kullanılır.

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İ.V. enjektabl çözelti içeren ampul

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:

Erişkinler ve 12 yaşın üzerindeki çocuklar için standart doz:

Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklar için standart doz: sabah ve akşam uygun seyreltme yapıldıktan sonra günde iki kez 2 x(5 ml) ampul, (10 ml);

Günlük maksimum doz (özellikle ağır vakalar için): günde iki kez sabah ve akşam 3x(5 ml) ampul, (15 ml);

12 yaşına kadar çocuklar için standart doz:

Günlük ortalama doz yaklaşık 2 ml/ 5 kg vücut ağırlığı; sabah ve akşam olmak üzere iki eşit doza bölünür. Çocuklara tavsiye edilen doz kg başına günlük 6 mg TMP ve 30 mg SMZ'dir.

Yaş	Doz
6 hafta – 5 ay	12 saatte bir 1,25 ml
6 ay – 5 yaş	12 saatte bir 2,5 ml
6 yaş – 12 yaş	12 saate bir 5,0 ml

Uygulama sıklığı ve süresi:

Genel bir kural olarak BACTRİM'in parenteral formülasyonları oral tedavinin mümkün olmadığı hallerde verilmelidir. Standart doz arka arkaya 5 günden fazla, maksimum doz da 3 günden fazla kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli:

BACTRİM uygulanmadan önce seyreltilmelidir. Dilüsyon için kullanılacak infüzyon solüsyonları: %5 ve %10 dekstroz, %10 ksilitol, Ringer solüsyonu (USP XVIII), Macrodex® (%5'lik dekstroz içinde %70.6 dekstran), %0.9 sodyum klorür, %0.45 sodyum klorür + %2.5 dekstroz.

Aşağıdaki, 1 ml BACTRİM ampul solüsyonuna 25-30 ml infüzyon solüsyonu oranına dayanan minimum dilüsyon şemasına uymak önemlidir:

1 ampul BACTRİM (5 ml)'e 125 ml infüzyon solüsyonu

2 ampul BACTRİM (10 ml)'e 250 ml infüzyon solüsyonu

3 ampul BACTRİM (15 ml)'e 500 ml infüzyon solüsyonu. BACTRİM ile karışımlar kullanımdan hemen önce hazırlanmalıdır. İnfüzyon solüsyonuna BACTRİM'in eklenmesinden sonra iyi karışmasını sağlamak için karışım sallanmalı ya da çevrilmelidir. İnfüzyondan önce ya da infüzyon sırasında türbidite ya da kristalleşme görülürse solüsyon hemen hazırlanan yenisi ile değiştirilmelidir. BACTRİM ile hazırlanan infüzyon solüsyonları hazırlandıktan sonraki 6 saat içinde kullanılmalıdır.

Sıvı kısıtlaması olan hastalarda dilüsyon oranları: Sıvı kısıtlaması gereken durumlarda her 5 ml BACTRİM 75 ml %5 dekstroz, %0.9 sodyum klorür ya da Ringer solüsyonuna eklenebilir. Solüsyon kullanımdan hemen önce hazırlanmalı ve oda ısısı ve loş ışık mevcudiyetinde 2 saat içinde uygulanmalıdır. Etkili kan düzeylerine ulaşılması için sıvının miktarına bağlı olarak infüzyon süresi 1½ saati geçmemelidir. Normal süre 30-60 dakikadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pneumocystis carinii pnömonisi olan hastalarda önerilen doz 20 mg/kg TMP ve 100 mg/kg SMZ'ün 24 saatlik dozlarının 6 saatte bir eşit dozlar halinde 14 gün boyunca verilmesidir.

Nocardiosis'li hastalar: Nocardiosis'li yetişkinler için önerilen doz en az 3 ay süreyle uygulanan 480-640 mg TMP ve 2400-3200 mg SMZ'dir. Bu dozun hastanın yaşı, ağırlığı, renal fonksiyonu ve hastalığın ciddiyetine göre ayarlanması gerekir. 18 aya kadar olan tedavi süresi bildirilmiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalarda dozla ilişkili veri yoktur.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda aşağıdaki doz şeması tavsiye edilmektedir:

Kreatinin klirensi	Önerilen doz şeması
30 ml/dak'nın üzerinde	Standart doz
15-30 ml/dak	Standart dozun yarısı
15 ml/dak'dan az	BACTRİM kullanılması tavsiye edilmez.

Pediyatrik popülasyon:

Ortalama doz sabah ve akşam olmak üzere 2 eşit doz bölünerek uygulanan günlük 2 ml/5 kg. Bu nedenle çocuklarda önerilen doz günlük 6 mg/kg TMP ve 30 mg/kg SMZ.

Geriyatrik popülasyon:

Renal fonksiyonu normal olan yaşlı hastalarda yetişkin dozu 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 prematüre bebeklere 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.

Tedavinin ilk haftasında hastalar uyarılmalıdır.

Cilt döküntüsü görülür görülmez BACTRİM kesilmelidir ve yeniden başlanmamalıdır (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 laboratuvar 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 ve hiponatremi riski olan hastalarda serum potasyum ve sodyum 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.

Bu tıbbi ürün propilen glükol içermektedir. Alkol benzeri semptomlara neden olabilir.

Bu tıbbi ürünün her 5 ml'sinde 500 mg etanol (alkol) vardır; örneğin, her dozda 12.7 ml biraya eşdeğer veya 5.3 ml şaraba eşdeğer gibi.

Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.

Bu tıbbi ürün her 5 ml'sinde 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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 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 kompetitif 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 malaryal profilaksi amaçlı primetamin alan hastalarda megaloblastik anemi gelişebilir.

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.

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.

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.

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 hiperbilirubinemi 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.

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

Hayvan deneylerinde, çok yüksek dozlardaki TMP-SMZ folik asit antagonizması için tipik olan fetus malformasyonlarına neden olmuştur. Gebe kadınlar üzerinde yapılan çalışmaların raporlarında, spontan bildirilen malformasyon raporlarında ve ilgili literatür incelemelerinde, BACTRİM insanda belirgin bir teratojenik risk taşımadığı görünmektedir. TMP ve SMZ plasentayı geçtikleri ve folik asit metabolizmasını bozdukları için, BACTRİM ancak fetusta potansiyel faydası potansiyel riskinden yüksek olduğu doğrulanırsa gebelik sırasında kullanılmalıdır. BACTRİM ile tedavi gören gebe kadınlara günde 5 mg folik asit verilmesi önerilmektedir. Gebeliğin son devresinde, yenidoğanlarda kernikterus riski açısından BACTRİM'in kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

TMP ve SMZ anne sütüne geçer. BACTRİM'in anne sütüyle beslenen bebeklerdeki miktarı düşük olduğu halde, bebeğe vereceği risk (kernikterus, aşırı duyarlılık) anneye sağlayacağı terapötik yarara karşı tartılarak karar verilmelidir.

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 ($\geq 1/10$); 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: Monialial 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 olabile 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, periarteritis 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 trimetoprim 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 yolu 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).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Deri döküntüleri ve gastrointestinal bozukluklardır.

Her ilaçla olabildiği gibi bu bileşiğe aşırı duyarlılığı olan hastalarda, ateş, anjiyonörotik ödem, anaflaktoid reaksiyonlar, hipersensitivite reaksiyonları ve serum hastalığı gibi alerjik reaksiyonlar görülebilir.

Seyrek: Eozinofilik veya alerjik alveolitte görülene benzer pulmoner infiltrasyon bildirilmiştir. Tedavi sırasında, öksürük veya nefes darlığı gibi semptomlar ortaya çıkar veya

beklenmedik bir şekilde kötüleşirse, hasta yeniden değerlendirilmeli ve BACTRİM tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Seyrek: Periarteritis nodosa ve alerjik miyokardit.

Bilinmiyor: Candidiasis gibi fungal enfeksiyonlar bildirilmiştir

Bilinmiyor: BACTRİM kullanan AIDS hastalarında deri döküntüsü, ateş, lökopeni, transaminaz değerlerinde artış gibi yan etkilerin ortaya çıkması AIDS olmayan ve BACTRİM kullanan hastalara göre daha fazla olarak bildirilmiştir.

Bilinmiyor: BACTRİM'in i.v infüzyonu bazen hafif ve orta derecede venöz ağrı ve flebit gibi lokal yan etkilere yol açmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar: Akut doz aşımında bulantı, kusma, diyare, baş ağrısı, baş dönmesi, mental ve görsel bozukluklar ve ciddi durumlarda kristalüri, hematüri ve anüri görülebilir. Kronik yüksek doz kullanımında, trombositopeni veya lökopeni olarak kemik iliği depresyonu ve folinik asit yetersizliğinden dolayı diğer kan diskrazileri oluşabilir.

Tedavi: Semptomlara bağlı olarak, aşağıda belirtilen tedavi önlemleri uygulanabilir: diürez yoluyla böbreklerden atılımın başlatılması (idrar alkalinizasyonu ile SMZ eliminasyonu artar), hemodiyaliz, (periton diyalizi etkili değildir), kan tablosunu ve elektrolitleri izlemek. Eğer belirgin kan diskrazisi veya sarılık oluşursa, bu tür komplikasyonlar için spesifik tedavi uygulanmalıdır. Kalsiyum folinat, intramüsküler olarak 3-6 mg'lık dozlar halinde 5-7 gün, TMP'in hematopoiez üzerindeki etkilerini önlemek için verilebilir.

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 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.

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, plazmid bağımlıdır ve değişmiş bir dihidropteroat sentetaz enzimi üretilmesinden kaynaklanır. Bu değişmiş enzim, vahşi tip enzimle 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.

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 influenzae: 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: <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
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.
Edinilmiş direncin problem oluşturabileceği türler:
Gram-pozitif aeroblar: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Nocardia</i> spp. <i>Staphylococcus epidermidis</i>

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

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). 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).

Plazmada trimetoprimin %50'si proteine 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

Reproduktif 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 trimetoprimin etkileri önlenmiştir. Tavşanlarda, insan trimetoprim terapötik dozlarının üzerindeki dozlarda fetal kayıplar görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Propilen glikol

Sodyum hidroksit (%10'luk çözelti)*

Etanolamin

Susuz etanol

Enjeksiyonluk su

* pH ayarı için kullanılır.

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

BACTRİM 400/80 mg İ.V. Enjektabl Çözelti İçeren Ampul, 5 ml, 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.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1 34303

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

223/44

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

01.02.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ