

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/uygulama sıklığı ve süresi:

Akut enfeksiyonlar için standart doz önerileri

Erişkinler ve 12 yaşın üzerindeki çocuklar için standart doz:

Uygun seyreltme yapıldıktan sonra 12 saatte bir 2 x(5 ml) ampul, (10 ml);

Tüm yaş grupları için, ağır vakalarda doz %50 oranında arttırılabilir.

Tedaviye hasta iki gün süre ile semptomsuz kalana kadar devam edilmelidir; hastaların çoğunda en az 5 gün süreyle tedavi gerekli olacaktır.

Uygulama şekli:

BACTRİM sadece intravenöz yol ile uygulanır ve uygulanmadan önce seyreltilmelidir.

BACTRİM ampul sadece hastaların ağız yoluyla ilaç alamadığı durumlarda, tedavinin başlatılmasının acil olduğu veya halihazırda intravenöz yol ile sıvı alan hastalarda kolaylık sağlanması amacıyla kullanılmalıdır. Durumu kritik olan hastalarda BACTRİM ampul kullanışlı olsa da, terapötik olarak oral formlarına karşı üstünlüğü yoktur.

Ürünü kullanmadan önce, seyreltme talimatları için Bölüm 6.6'ya bakınız.

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:

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: İki veya daha fazla sayıda bölünmüş dozda günde kg başına 20 mg trimetoprim ve 100 mg sülfametoksazol kullanılır. Tedavi derhal oral form ile değiştirilmelidir ve toplam iki haftalık süre ile devam edilmelidir. 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:

Erişkinler: Riskli dönem boyunca standart doz uygulanır.

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.

Pediyatrik popülasyon:

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 ampul
6 ay – 5 yaş	12 saatte bir 2,5 ml ampul
6 yaş – 12 yaş	12 saate bir 5,0 ml ampul

Geriyatrik popülasyon:

Aksi belirtilmediği sürece standart doz uygulanır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.3. Kontrendikasyonlar

BACTRİM:

- Sülfonamidlere, trimetoprim, 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 haftası içinde uygulanmamalıdır.
- Sülfametoksazol ve/veya trimetoprim kullanımı ile ilaçla indüklenen immün trombositopeni hikâyesi olan hastalarda kontrendikedir.
- Akut porfiriya hastalarına BACTRİM 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.

BACTRİM kullanımı ile yaşamı tehdit eden deri reaksiyonları Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) bildirilmiştir. Hastalara deri reaksiyonlarının belirti ve semptomları anlatılarak yakından izlenmesi önerilmelidir. SJS ya da TEN için en yüksek risk tedavinin ilk haftalarında ortaya çıkmaktadır.

SJS ya da TEN semptom ya da belirtileri (örn. blister ve mukoza lezyonları ile birlikte progresif deri döküntüsü) ortaya çıktığında BACTRİM tedavisi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

SJS ve TEN tedavisinde en iyi sonuçlar erken tanı ve şüpheli ilacın hemen kesilmesi ile alınmaktadır. Tedavinin erken kesilmesi daha iyi prognoz ile ilişkilidir. BACTRİM kullanan hastada SJS ya da TEN gelişirse hasta bir daha BACTRİM kullanmamalıdır.

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.

Altta yatan bir kardiyopulmoner hastalığı olan hastalara özellikle çok yüksek dozlarda uygulandığında aşırı sıvı yüklemesi görülebilir.

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.

Bilinen böbrek yetmezliği olan hastalarda özel önlemler alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

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 (bkz. Bölüm 4.5).

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 düzeyinin yakın olarak takibi gereklidir.

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

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.

Sülfametosazol/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.

Bu tıbbi ürün propilen glikol 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. 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 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.

Trimetoprim repaglinid maruziyetini arttırabilir ve hipoglisemiye neden olabilir.

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

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.

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.

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 /ve-veya/ doğum /ve-veya/ 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 ögeleri (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 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 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, periarteritis nodoza, sistemik lupus eritematozus

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperkalemi

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

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

Yaygın olmayan: Kusma

Çok seyrek: Glossit, stomatit, psödomembranöz kolit, akut 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, şiddetli deri advers reaksiyonları (SCAR): Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve Lyell sendromu (toksik epidermal nekroliz - TEN) raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

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), interstisyel 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, 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.

BACTRİM ile ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonlarının yönetimi için, eşzamanlı intravenöz yoldan verilen difenhidramin BACTRİM PCP tedavisi için kullanıldığında devamlı infüzyon ile kullanılabilir.

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

İnsanlarda maksimum tolere edilebilen doz miktarı bilinmemektedir.

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

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.

Bilinen, şüphelenilen veya kazara alınan aşırı doz durumunda tedaviyi durdurunuz.

İdrarın asitleştirilmesi trimetoprimin eliminasyonunu arttıracaktır. İdrarın alkalileştirilmesi ve diürez sülfametoksazolün eliminasyonunu artırır. Alkalileştirme trimetoprimin eliminasyon hızını azaltır. Kalsiyum folinat, trimetoprimin kemik iliği üzerindeki folat eksikliği etkisini tersine çevirir. Genel destekleyici ölçümlerin yapılması önerilir.

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'e karşı direnç, plazmid bağımlı bir mutasyon vasıtası ile gerçekleşir. Bu mutasyon, vahşi tip enzimle karşılaştırıldığında trimetoprim'e 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 spp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Yersinia spp.</i>
Edinilmiş direncin problem oluşturabileceği türler:
Gram-pozitif aeroblar: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Nocardia spp.</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gram-negatif aeroblar: <i>Citrobacter spp.</i> <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 spp.</i> <i>Serratia marcescens</i>
Doğal olarak dirençli organizmalar:
Gram-negatif aeroblar: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Shigella spp.</i> <i>Vibrio cholera</i>

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Trimetoprim ve sülfametoksazolün pik plazma seviyeleri yüksektir ve bu seviyelere her ml'sinde 16 mg/80 mg trimetoprim/sülfametoksazol içeren kombinasyonun intravenöz infüzyonundan 1 saat sonra, aynı dozdaki oral forma sahip trimetoprim/sülfametoksazol kombinasyonunun oral olarak uygulanmasına göre daha hızlı ulaşılır. Plazma konsantrasyonları, eliminasyon yarı ömrü ve üriner atılım hızı arasında oral veya intravenöz yol açısından önemli bir farklılık bulunmamaktadır.

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:

Trimetoprim kendi metabolizmasını indüklemeyiz. Bu nedenle, BACTRİM ile tedavi sırasında doz modifikasyonuna gerek yoktur.

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 renaldır 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 metabolitinin yarılanma ömrü uzar.

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Trimetoprimin insandaki eliminasyon yarı ömrü kreatinin klerensi 10 ml/dk'dan düşük olduğunda 1.5-3.0 kat uzar. Kreatinin klerensi 30 ml/dk'nın altında olduğunda BACTRİM dozu azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Ciddi karaciğer parenkimal hasarı olan hastalar tedavi edilirken, trimetoprim ve sülfametoksazolün emilimi ve biyotransformasyonunda değişiklikler olabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

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

Pediyatrik popülasyon:

Özel doz rejimi için Bölüm 4.2'ye bakınız.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik 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 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 i.v. enjektabl çözelti içeren 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.

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.

İnfüzyon yukarıdaki solüsyonlar haricinde başka maddeler ile karıştırılmamalıdır.

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. İnfüzyon süresi yaklaşık 1 ila 1.5 saat arasında olmalıdır. Fakat bu süre hastanın sıvı gereksinimine göre ayarlanmalıdır.

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. Çıplak gözle temiz görünen solüsyon, büyük hacimli parenteral solüsyonları için belirlenen partikül limitini aşabilir. Solüsyon 1 saati aşmayacak şekilde uygulanmalıdır. Kullanılmayan solüsyonlar atılmalıdır.

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