

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BAKTROL süspansiyon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Bir ölçek (5 mL):

#### Etkin madde:

Her 5 mL'de (bir ölçek)

Sülfametoksazol (SMZ) ..... 200 mg

Trimetoprim (TMP)..... 40 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Sukroz ..... 2500 mg

Metil paraben(E218) ..... 10 mg

Amarant (E123) ..... 0,05 mg

Ponceau 4R (E124) ..... 0,1 mg

Alkol ..... 12,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Süspansiyon

Pembe renkli, viskoz, özel kokulu bir süspansiyon

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

BAKTROL, 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

BAKTROL'e karşı bakteriyel duyarlılık bulgusu varsa ve BAKTROL içinde bulunan antibiyotik kombinasyonunun tek bir antibiyotiğe tercih edilmesi için iyi bir neden varsa, şu enfeksiyonlar BAKTROL 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

*12 yaşından küçük çocuklar:*

<i>STANDART DOZ</i>	
<i>Yaş</i>	<i>Pediyatrik Süspansiyon</i>
<i>6 – 12 yaş</i>	<i>Her 12 saatte 10 mL (2 ölçek)</i>
<i>6 ay – 5 yaş</i>	<i>Her 12 saatte 5 mL (1 ölçek)</i>
<i>6 hafta – 5 ay</i>	<i>Her 12 saatte 2,5 mL (1/2 ölçek)</i>

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:**

Ağızdan alınır.

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

##### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

##### **Karaciğer yetmezliği:**

*Karaciğer yetmezliği olan 12 yaşından küçük çocuklar:*

Karaciğer yetmezliği olan 12 yaşından küçük çocuklar için dozla ilişkili veri yoktur. Karaciğerde belirgin parenkimal hasarı olan hastalarda kontrendikedir.

##### **Böbrek yetmezliği:**

*Böbrek yetmezliği olan 12 yaşından küçük çocuklar*

Böbrek yetmezliği olan 12 yaşından küçük çocuklar için dozla ilişkili veri yoktur.

*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 BAKTROL infüzyonu alan hastalarda doğrulanmıştır) (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler).

#### *Önleme:*

Riskli dönem boyunca aşağıdaki doz programı kullanılabilir (akut enfeksiyonlar için önerilen doz önerilerine bakınız 4.2):

- 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<sup>2</sup>/gün ve 750 mg sülfametoksazol/m<sup>2</sup>/gün'e denktir. Toplam günlük doz 320 mg trimetoprim ve 1600 mg sülfametoksazolu geçmemelidir.

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

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

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

BAKTROL, sülfonamidlere, trimetoprime, ko-trimoksazole veya BAKTROL'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 hikayesi olan hastalarda kontrendikedir.

Akut porfiriya hastalarına BAKTROL 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.

BAKTROL 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 BAKTROL 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. BAKTROL kullanan hastada SJS ya da TEN gelişirse hasta bir daha BAKTROL 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.

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

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.

BAKTROL 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, BAKTROL dikkatli bir şekilde verilmelidir.

BAKTROL, 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 şüphelenilen veya akut porfiri olduğu bilinen hastalara BAKTROL

verilmesinden kaçınılmalıdır. Hem trimetoprim, hem de sülfonamidler (özellikle sülfametoksazol olmasa da), porfirinin klinik alevlenmesi ile ilişkili bulunmuştur.

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

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

Dikkatli gözlem yapılmaksızın BAKTROL, ciddi hematolojik bozukluğu olan hastalara verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). BAKTROL, sitotoksik tedavi gören hastalara, kemik iliği veya periferik kan üzerinde ilave etki olmaksızın veya çok az etki ile uygulanmıştır.

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

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

BAKTROL şeker içerdiğinden nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün metil paraben içermektedir. Bu nedenle alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) neden olabilir.

BAKTROL amarant ve ponceau 4R içerdiğinden alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

Bu tıbbi ürün az miktarda her “doz” da 100 mg’den az alkol içerir

#### **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 BAKTROL'ün birlikte kullanılması, bir haftalık bir dönemden sonra trimetoprimin plazma yarı-ömüründe 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 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.

BAKTROL tedavisi esnasında antikoagülan tedavinin dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi tavsiye edilir.

Ko-trimoksazol fenitoinin yarı-ömürünü 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. BAKTROL, 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 artırabilir 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 kullanılmalı veya başka bir kontrasepsiyon yöntemi seçmelidir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel Tavsiye**

##### **Gebelik kategorisi: C**

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**  
BAKTROL 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 kullanılmalı veya başka bir kontrasepsiyon yöntemi seçmelidir.

##### **Gebelik dönemi**

BAKTROL' ün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

BAKTROL plasentadan geçer ve gebe kadınlarda BAKTROL 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).

BAKTROL, açık olarak gerekli olmadığı sürece özellikle birinci trimesterde olmak üzere gebelikte kullanılmamalıdır. Gebelikte BAKTROL 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 BAKTROL 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**

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

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

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

### **4.7. Araç ve makine kullanmaya etkisi**

BAKTROL'ün 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 BAKTROL'ün 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 insidanda 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: Monilial çoğalma

## **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Belli duyarlı G-6-P D eksikliği olan hastalarda, lökopeni, nütropeni, 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 olabilsede dahi, değişikliklerin çoğu klinik semptomlara neden olmaz. Risk taşıyan hastalarda ölümler kaydedilmiştir ve riskli hastalar dikkatli bir şekilde gözlemlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

## **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Serum hastalığı, anafilaksi, alerjik miyokardit, 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 Seyrek: 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), intersitsiyel 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.

### **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

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

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

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

### 5. Farmakolojik özellikler

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

**Farmakoterapötik grup:** Sülfonamidler ve trimetoprim kombinasyonları (türevler dâhil olmak üzere)

**ATC kodu:** J01EE01

#### Etki mekanizması:

BAKTROL, 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 trimetopime 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

*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:**

*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 marcescens*

**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:

Plazmadaki trimetoprimin yaklaşık %50'si proteine bağlıdır. Trimetoprim doku düzeyleri genel olarak ilgili plazma düzeylerinden daha yüksektir (akciğerler ve böbrekler özellikle yüksek konsantrasyonlar gösterir). Trimetoprim konsantrasyonları, safrada, prostatik sıvıda ve dokuda, tükürükte, balgamda ve vajinal sekresyonlarda plazma konsantrasyonlarını aşar. Aköz humor, anne sütü, beyin-omurilik sıvısı, orta kulak sıvısı, sinoviyal sıvı ve doku (intestinal) sıvısındaki düzeyler, antibakteriyel aktivite için uygundur. Trimetoprim amniyotik sıvıya ve fetal dokulara geçer (maternal serum konsantrasyonlarına yakın konsantrasyonlara ulaşır).

Plazmadaki sülfametoksazolün yaklaşık %66'sı proteinlerine bağlıdır. Aktif sülfametoksazolün amniyotik sıvı, aköz humor, safra, beyin-omurilik sıvısı, orta kulak sıvısı, tükürük, sinoviyal sıvı ve doku (intestinal) sıvısındaki konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun %20-50'si kadardır.

#### Biyotransformasyon:

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

#### Eliminasyon:

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

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

Sülfametoksazolün yarılanma ömrü böbrek fonksiyonları normal olduğunda yaklaşık 9 ila 11 saattir.

Aktif sülfametoksazolün yarılanma ömründe renal fonksiyonun azalması ile değişiklik olmaz fakat kreatinin klerensi 25 mL/dak altında olduğunda majör asetilli metabolitinin yarılanma 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 önlenebilmiştir. Tavşanlarda, insan trimetoprim terapötik dozlarının üzerindeki dozlarda fetal kayıplar görülmüştür.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

SukrozKarboksimetilselüloz sodium(Tylose sodium)

Mikrokristalin selüloz (Avicel RC 581)

Metil paraben (E218)

Sodyum sakkarin dihidrat

Polisorbat 80 (Tween 80)

Amonyum glisirrizinat

Muz esansı

Vanilya aroması

Amarant (E123)

Ponceau 4R (E124)

Alkol

Gliserin

Distile su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

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

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan koruyarak saklayınız.

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

Karton kutuda, 100 mL'lik amber renkli cam şişelerde kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

HÜSNÜ ARSAN İLAÇLARI A.Ş.  
34398 Maslak-İSTANBUL

### **8. RUHSAT NUMARASI**

127/91

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

İlk ruhsat tarihi: 22.03.1979

Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**