Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/55/bactrim-200-40-mg-suspansiyon-100-ml
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/J01EE01

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BACTRİM 200/40 mg süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Bir ölçek (5 mL):

Etkin madde:

Sülfametoksazol (SMZ)	200 mg
Trimetoprim (TMP)	40 mg

Yardımcı madde(ler):

Sodyum karboksimetil selüloz	7.822 mg
Metil parahidroksibenzoat	2.5 mg
Propil parahidroksibenzoat,	0.5 mg
Sorbitol %70 (kristallenmeyen)	4.5 g

Yardımcı maddelerin listesi için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Süspansiyon

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

12 yaşından küçük çocuklar:

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

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:

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

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan 12 yaşından küçük çocuklar

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

Özel doz önerileri

(Başka bir şekilde belirlenmediği sürece standart doz geçerlidir)

Pneumocystis jiroveci (P.carinii) pnömonisi:

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

Önleme:
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^2/gün ve 750 mg sülfametoksazol/m^2/gün'e denktir. Toplam günlük doz 320 mg trimetoprim ve 1600 mg sülfametoksazolü geçmemelidir.

Nokardiozis: En uygun dozla ilgili olarak bir fikir birliği yoktur. Günde 6-8 tablet şeklinde erişkin dozları 3 aya kadar kullanılmıştır.

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

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
Deri döküntüsü ya da herhangi bir ciddi advers reaksiyonun ilk belirtisinde tedavi derhal kesilmelidir. Alerji ve bronşiyal astım öyküsü olan hastalarda BACTRİM dikkatle uygulanmalıdır.

Yaşlı hastalarda veya komplike olabilecek durumlar varsa ağır yan etkilerin riski artar; böyle durumlar arasında böbrek ve/veya karaciğer fonksiyon bozukluğu, birlikte başka ilaçların kullanılması (risk tedavinin dozu ve süresi ile ilgili olabilir) sayılabilir.

Nadiren de olsa, kan diskrazileri, majör eksüdatif erythema multiforme (Stevens-Johnson sendromu), toksik epidermal nekroz (Lyell sendromu) ve fulminan karaciğer nekrozu gibi yan etkilere bağlı ölüm bildirilmiştir.

Psödomembranöz kolit olguları bildirilmiştir ve bu komplikasyonun şiddeti hafif orta dereceden hayatı tehdit edici düzeye kadar uzanabilir. Bu yüzden antibakteriyel ajan ile tedavi başlangıcını takiben ishal gelişen hastalarda bu tanıyı göz önünde bulundurmak gerekir. Kızarıklık, boğazda yanma, ateş, artralji, öksürük, nefes darlığı, pallor pupura veya sarılık gibi klinik işaretler ciddi reaksiyonların erken belirtileri olabilir. İstenmeyen reaksiyonların riskini en aza indirebilmek için, özellikle yaşlı hastalarda, BACTRİM ile tedavi süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Böbrek yetmezliği durumunda doz, Özel Doz Talimatları ile uygun olacak şekilde ayarlanmalıdır. Eğer BACTRİM ile uzun bir süre tedavi yapılıyorsa, düzenli kan sayımları gerekir.

Eğer herhangi bir şekilde kan elemanlarının sayısında anlamlı bir azalma saptanıyorsa, BACTRİM kesilmelidir. İstisnai durumların dışında, BACTRİM ciddi hematolojik rahatsızlıkları olan hastalara verilmemelidir.

TMP ve metotreksat kombinasyonu alan hastalarda pansitopeni vakaları bildirilmiştir (Bkz. İlaç Etkileşmeleri).

Yaşlı hastalarda veya mevcut folik asit yetersizliği veya böbrek yetmezliği olan hastalarda, folik asit yetersizliğine bağlı hematolojik değişiklikler olabilir. Bunlar folinik asit tedavisi ile düzelirler.

BACTRİM ile uzun dönem tedavi gören hastaların (özellikle böbrek yetmezliği olan hastalar) idrar tahlilleri ve böbrek fonksiyonu düzenli olarak izlenmelidir. Tedavi sırasında kristalüriyi önlemek açısından, yeterli sıvı alınmasına ve üriner atılıma özen gösterilmelidir.

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

Hemoliz olasılığı nedeniyle, BACTRİM kesinlikle gerekli olmadıkça glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) yetersizliği olan hastalara verilmemelidir veya verilecekse minimal dozlar uygulanmalıdır.

TMP'nin fenilalanin metabolizmasını bozduğu farkedilmiş ise de, uygun diyet kısıtlamasındaki fenilketonürili hastalarda bunun önemi yoktur. Sülfonamid içeren tüm ilaçlarla olduğu gibi, porfiri ya da tiroid disfonksiyonu olan hastalarda dikkatli olunması önerilir. TMP ve sülfonamidler porfiri alevlenmesine neden olabilirler.

"Yavaş asetilatör" olan hastalar, sülfonamidlere karşı idyosenkratik reaksiyon göstermeye daha eğilimli olabilirler.

Uzun QT sendromu/Torsades de Pointes'e neden olabilen ilaçlar ile birlikte kullanıldığında uzun QT sendromu veya Torsades de Pointes oluşma riskini arttırabilir. Bu nedenle bu tür ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

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

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

Bu tıbbi ürünün içeriğindeki metil parahidroksibenzoat, alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

Bu tıbbi ürünün içeriğindeki propil parahidroksibenzoat, alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

Bu tıbbi ürün sorbitol içermektedir. Eğer daha önceden doktorunuz tarafından bazı şekerlere karşı intoleransınız olduğu söylenmişse bu tıbbi ürünü almadan önce doktorunuzla temasa geçiniz.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Trimetoprim ile digoksinin eş zamanlı kullanılmasının, yaşlı hastaların bir bölümünde plazma digoksin düzeylerini yükselttiği gösterilmiştir.
Ko-trimoksazol metotreksatın serbest plazma düzeylerini yükseltebilir.

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

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

Sülfonilüre hipoglisemik ajanlarla etkileşim nadir olmakla birlikte, potansiyalizasyon bildirilmiştir.

Hiperkalemiye neden olabilen diğer ilaçları alan hastalarda dikkatli olmak gereklidir.

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

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel Tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk Doğurma Potansiyeli Bulunan Kadınlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)
BACTRİM verildiği zaman neonatal hiperbilirübinemi ortaya çıkması, alevlenmesi riski veya teorik olarak kernikterus riski nedeniyle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar uygun kontrasepsiyon yöntemlerini kullanmalıdır.

Gebelik dönemi
BACTRİM' in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.
Gebe kadınlarda BACTRİM kullanımı konusunda yeterli veri yoktur. Vaka-kontrol çalışmaları, folat antagonistlerine maruziyet ile insanda doğum defektleri arasında bir ilişki olabileceğini göstermiştir.

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

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

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

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

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

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

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

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

Klinik çalışmalarda rapor edilen istenmeyen etkilerin sıklık sıralaması aşağıdaki gibidir:
Çok yaygın (≥1/10); Yaygın (≥1/100 ila <1/10); Yaygın Olmayan (≥1/1000 ila <1/100); Seyrek (≥1/10000 ila <1/1000); Çok seyrek (<1/10000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın: Monilial çoğalma

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

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

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

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

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

Psikiyatrik hastalıklar
Çok seyrek: Depresyon, halüsinasyonlar

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı

Çok seyrek: Aseptik menenjit, konvülsiyonlar, periferik nörit, ataksi, vertigo, tinnitus, baş dönmesi

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

Göz hastalıkları
Çok seyrek: Üveit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Çok seyrek: Öksürük, nefes darlığı, pulmoner infiltrasyonlar
Öksürük, nefes darlığı ve pulmoner infiltrasyonlar, çok seyrek olsa da fatal olan respiratuvar aşırı duyarlılığın erken göstergeleri olabilir.

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Bulantı, diyare
Seyrek: Kusma
Çok seyrek: Glossit, stomatit, psödomembranöz kolit, pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar
Çok seyrek: Serum transaminazlarda yükselme, bilirubin düzeylerinde yükselme, kolestatik sarılık, hepatik nekroz

Kolestatik sarılık ve hepatik nekroz ölümcül olabilir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Cilt döküntüleri
Çok seyrek: Fotosensitivite, eksfoliatif dermatit, sabit ilaç erüpsiyonu, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, Lyell sendromu (toksik epidermal nekroliz).

Lyell’s sendromu yüksek mortalite oranına sahiptir.

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

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

Pneumocystis jiroveci (P.carinii) pnömonisi (PCP) tedavisi ile ilişkili etkiler
Çok seyrek: Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları, döküntü, ateş, nötropeni, trombositopeni, yüksek karaciğer enzimleri, hiperkalemi, hiponatremi

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar: Akut doz aşımında bulantı, kusma, diyare, baş ağrısı, vertigo, 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: gastrolavaj, kusturma, diürez yoluyla böbreklerden atılımın başlatılması (idrar alkalinizasyonu ile SMZ eliminasyonu artar), hemodiyaliz (periton diyalizi etkili değildir), kan sayımı ve elektrolitlerin izlenmesi. 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'nin hematopoez üzerindeki etkilerini önlemek için verilebilir.

5. Farmakolojik özellikler

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: J01EE01

Etki mekanizması:

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

Direnç mekanizmaları:

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

Sülfametoksazole karşı direnç, farklı mekanizmalarla oluşabilir. Bakteriyel mutasyonlar, PABA konsantrasyonunda artışa neden olur, böylece sülfametoksazol ile yarışır ve böylece dihidropteroat sentetaz enzimi üzerinde inhibitör etkide azalmaya neden olur. Diğer bir direnç mekanizması, plazmide bağımlıdır ve değişmiş bir dihidropteroat sentetaz enzimi üretilmesinden kaynaklanır. Bu değişmiş enzim, vahşi tip enzimle karşılaştırıldığında sülfametoksazole karşı afinitesi düşüktür.
Trimetoprime karşı direnç, plazmid bağımlı bir mutasyon vasıtası ile gerçekleşir. Bu mutasyon, vahşi tip enzimle karşılaştırıldığında trimetropime karşı daha düşük bir afiniteye sahip olan farklı bir dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimi üretilmesi ile sonuçlanır.

Trimetoprim, plazmoidal DHFR'e bağlanır, ama bakteriyel enzime bağlandığından daha az sıkı bir şekilde bağlanır. Memeli DHFR için afinitesi, ilgili bakteriyel enzim için afinitesine göre 50,000 kat daha azdır.

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

Kırılma noktaları:
EUCAST (Antifungal Duyarlılık Testi Avrupa Konfederasyonu)
Enterobacteriaceae: S ≤ 2 R> 4
S. maltophilia: S ≤4 R> 4
Acinetobacter: S ≤ 2 R> 4
Staphylococcus: S ≤ 2 R> 4
Enterococcus: S ≤ 0.032 R> 1
Streptococcus ABCG: S ≤ 1 R> 2
Streptococcus pneumoniae: S ≤ 1 R> 2
Hemophilus influenza: S ≤ 0.5 R> 1
Moraxella catarrhalis: S ≤ 0.5 R>1
Psuedomonas aeruginosa ve diğer non-enterobacteriaceae: S ≤ 2* R> 4*

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

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

Antibakteriyel spektrum:

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

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

Genel olarak duyarlı olan türler:
Gram-pozitif aeroblar: *Staphylococcus aureus* *Staphylococcus saprophyticus* *Streptococcus pyogenes*
Gram-negatif aeroblar: *Enterobacter cloacae* *Haemophilus influenzae* *Klebsiella oxytoca* *Moraxella catarrhalis* *Salmonella* spp. *Stenotrophomonas maltophilia* *Yersinia spp.*
Edinilmiş direncin problem oluşturabileceği türler:
Gram-pozitif aeroblar: *Enterococcus faecalis* *Enterococcus faecium* *Nocardia* spp. *Staphylococcus epidermidis* *Streptococcus pneumoniae*
Gram-negatif aeroblar: *Citrobacter* spp. *Enterobacter aerogenes* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Klebsiella pneumonia* *Proteus mirabilis* *Proteus vulgaris* *Providencia* spp.

Serratia marcesans
Doğal olarak dirençli organizmalar:
Gram-negatif aeroblar: *Pseudomonas aeruginosa* *Shigella spp.* *Vibrio cholera*

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral uygulamadan sonra trimetoprim ve sülfametoksazol hızlı bir şekilde ve hemen hemen tamamen emilir. Besinlerin varlığı emilimi geciktirmez. Kanda pik düzeyler ilacın alınmasından bir ve dört saat sonra gerçekleşir ve elde edilen düzey dozla ilişkilidir. Terapötik bir dozdan sonra kanda etkin düzeyler 24 saate kadar devam eder. Erişkinlerde, sabit durum düzeylerine doz verildikten 2-3 gün sonra ulaşılır. İki öğeden hiçbirisinin diğerinin kanda elde edilen konsantrasyonu üzerinde önemli etkisi yoktur.

Dağılım:

Trimetoprim pKa 7.4 olan zayıf bir bazdır. Lipofiliktir. Trimetoprim doku düzeyleri genel olarak ilgili plazma düzeylerinden daha yüksektir (akciğerler ve böbrekler özellikle yüksek konsantrasyonlar gösterir). Trimetorpim konsantrasyonları, safrada, prostatik sıvıda ve dokuda, tükürükte, balgamda ve vajinal sekresyonlarda plazma konsantrasyonlarını aşar. Aköz humor, anne sütü, beyin-omurilik sıvısı, orta kulak sıvısı, sinoviyal sıvı ve doku (intestinal) sıvısındaki düzeyler, antibakteriyel aktivite için uygundur. Trimetoprim amniyoitk sıvıya ve fetal dokulara geçer (maternal serum konsantrasyonlarına yakın konsantrasyonlara ulaşır).
Plazmada trimetoprimin %50'si poteine bağlıdır. İnsanda yarı-ömür, böbrek fonksiyonu normal olduğu zaman 8,6-17 saattir. Kreatinin klirensi 10 ml/dk'dan düşükse, yarı-ömür 1,5-3,0 kat uzar. Yaşlılarda, gençlere göre anlamlı fark görünmemektedir.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

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

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

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Reprodüktif toksikoloji:

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Saf su
Sorbitol %70 (kristallenmeyen)
Metil parahidroksibenzoat
Propil parahidroksibenzoat
Polisorbat 80
Muz aroması
Vanilya aroması
Dispersiyon haline getirilebilir selüloz (Avicel RC 591):
Mikrokristal selüloz
Sodyum karboksimetilselüloz

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25^{o}C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

BACTRİM 200/40 mg Süspansiyon, 100 mL, cam şişede

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri' ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No: 1 34303 Küçükçekmece /İSTANBUL
Tel: 0 212 692 92 92
Faks: 0 212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI
218/88

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
05.05.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ