

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Berlocid, 800 mg/160 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Berlocid'i tablett sisaldab toimeainetena 800 mg sulfametoksasooli ja 160 mg trimetoprimi (= 960 mg kotrimoksasooli).

INN. *Sulfamethoxazolium, trimethoprimum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge või kollakasvalge piklik kaksikkumer tablett, mille mõlemal küljel on poolitusjoon.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sulfametoksasooli ja trimetoprimi kombinatsioonile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid:

- *Pneumocystis jirovecii (carinii)* poolt põhjustatud kopsupõletiku profülaktika ja ravi
- toksoplasmoosi profülaktika ja ravi
- nokardioosi ravi

Lisaks, kui kombinatsiooni kasutamise eelistamine ühe antibiootikumi asemel on põhjendatud:

- ägedad, mittekomplitseeritud neerude ja kuseteede infektsioonid;
- kroonilise bronhiidi ägenemine,
- äge keskkõrva põletik

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

Kliiniliselt oluline toimespekter: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pneumocystis*, *Staphylococcus* (v.a metitsilliinresistentne *Staphylococcus aureus* ja metitsilliinresistentne *Staphylococcus epidermidis*), *Streptococcus pneumoniae* (v.a penitsilliinresistentne *Streptococcus pneumoniae*), *Viridans*-grupi streptokokid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Standardannus:

Täiskasvanud ja noorukid alates 13. eluaastast võtavad ühe Berlocid'i tableti kaks korda ööpäevas.

Lapsed

Berlocid'i tabletid ei sobi alla 13-aastastele lastele. Lastele on saadaval teistsuguste ravimvormidena või väiksema toimeainesisaldusega ravimid.

Kopsupõletik:

Ravi: 25 mg/kg kehakaalu kohta sulfametoksasooli ja 5 mg/kg kehakaalu kohta trimetoprimi iga 6 tunni järel.

Profülaktika:

Täiskasvanud: 1 tablett üks kord ööpäevas.

Nokardioos:

Täiskasvanud: 1 Berlocidi 800mg/160mg tablett kolm korda ööpäevas, kestusega 8-10 nädalat.

Pane tähele! Ravi alguses, vähemalt 5 -7 päeva, manustatakse ravimit annuses 2400 mg sulfametoksasooli ja 480 mg trimetoprimi intravenoosselt.

Kahjustunud neerufunktsioon:

Annustamisjuhised neerukahjustuse korral

Kreatiini kliirens	Annus
Üle 30 ml/min	Standardannus
15...30 ml/min	Pool standardannusest
Alla 15 ml/min	Vastunäidustatud

Neerupuudulikkuse korral tuleb määrata sulfametoksasooli sisaldus seerumis. Vereanalüüs võetakse igal kolmandal ravipäeval 12 tundi pärast viimase annuse võtmist. Ravi tuleb katkestada, kui sulfametoksasooli kontsentratsioon plasmas tõuseb üle 150 mikrogrammi/ml. Kui sulfametoksasooli kontsentratsioon plasmas langeb alla 120 mikrogrammi/ml (näiteks pärast hemodialüüsi), võib ravi jätkata.

Kahjustunud maksafunktsioon

Raske maksakahjustuse korral (nt äge hepatiit) on Berlocid vastunäidustatud. Kerge maksafunktsiooni häire korral ei tohi kotrimoksasooli kasutada.

Eakad patsiendid

Kui Berlocid'i manustatakse eakatele patsientidele, peab arst neid pidevalt jälgima (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5). Üle 70 aastastel patsientidel saavutatakse ravimi parem talutavus sageli annuse vähendamisel.

Manustamisviis

Tabletid neelatakse alla tervelt koos piisava koguse vedelikuga.

Haiguse raske kulu korral tuleb eelistada ravimi parenteraalset ja eelkõige intravenoosset manustamist.

Ravi kestus

Ravikuuri pikkus sõltub kaasuvast haigusest ja haiguse kulust ning patsiendi seisundist.

Järgmised juhised on soovituslikud:

Bakteriaalsete infektsioonhaiguste puhul sõltub ravi kestus haiguse kulust. 5 – 8 päevane ravikuur on tavaliselt piisav. Püsiva ravitoime tagamiseks tuleb tavaliselt kasutada ravimit ka pärast sümptomite taandumist veel 2 -3 päeva.

Pneumocystis carinii põhjustatud kopsupõletiku ravi minimaalne ravikestus on 14 päeva.

Kuseteede infektsiooni pikaajaline profülaktika võib kesta 3 kuni 12 kuud ning vajadusel kauem.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus sulfoonamiidide, trimetoprimi ja sellesarnaste ühendite (trimetoprimi analoogid, näiteks tetroksoprim) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes;
- multiformne eksudatiivne erüteem (ka anamneesis);
- patoloogilised muutused verepildis (trombotsütopeenia, granulotsütopeenia, megaloblastne aneemia);

- pärilik erütrotsütaarne glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkus, hemoglobiнопaatiad (Hb-Köln ja Hb-Zürich);
- neerukahjustus või raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens alla 15 ml/min);
- raske maksakahjustus või maksafunktsiooni häire (nt äge hepatiit);
- porfüüria, kuna ravim võib vallandada ägeda porfüüriaahoo;
- alla 13-aastased lapsed (toimeaine suure sisalduse tõttu);
- rasedus;
- samaaegne kasutamine metotreksaadiga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Sageli on osteomüeliidi põhjustajaks stafülokokid, millele Berlocid'i tabletid alati tõhusalt ei mõju. Seetõttu ei sobi Berlocid osteomüeliidi raviks.

- Ettevaatlik tuleb olla, kui ravimit manustatakse patsientidele, kellel on raske allergia või bronhiaalastma.
- On täheldatud, et seoses sulfoonamiidide manustamisega võib harva esineda eluohtlikke tüsistusi, sh äge maksanekroos, agranulotsütoos, aplastiline aneemia ja teised luuüdi supressiooni vormid ning see võib mõjutada ka hingamist. Ravimi manustamise ajal tekkivad sümptomid või nähud, nt valus kurk, liigesvalu, palavik, köha, düspnoe või ikterus, võivad viidata tüsistuse tekkimisele, mis on väga harva esinev ja ohtlik kõrvaltoime. Sellisel juhul tuleb ravimi manustamine kohe lõpetada.
- Sulfoonamiidide kasutamisel on täheldatud hüpotüümia ka patsientidel, kellel ei esine suhkurtõbe.
- Berlocidi kasutamisel on teatatud eluohtliku nahareaktsiooni Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) ja toksilise epidermise nekrolüüsi (TEN, Lyelli sündroom) tekkest. Patsiente tuleb nõustada vastavate sümptomite suhtes, et nad oleksid tähelepanelikud nahareaktsioonide tekkimisel. Suurim oht SJS ja TEN esinemiseks on esimesel kahel ravinädalal. Kui Berlocidi kasutamisel tekivad SJS või TEN sümptomid (nt progresseeruv nahalööve sageli villide ja limaskesta haavanditena) tuleb ravimi võtmine lõpetada. SJS või TEN ravi on kõige tulemuslikum kui see diagnoositakse varakult ja kahtlustatava ravimi kasutamine lõpetatakse koheselt. Kohene ravimi kasutamise lõpetamine tagab parema prognoosi. Kui patsiendil on tekkinud Berlocidi kasutamisel SJS või TEN ei tohi sellel patsiendil Berlocidi enam kunagi kasutada.

Kotrimoksasooli ei tohi kasutada järgmistel juhtudel:

- neeru- ja maksafunktsiooni häired;
- kilpnäärmefunktsiooni häired;
- ülitundlikkus sulfonüüluurea rühma kuuluvate diabeediravimite ja sulfoonamiididel põhinevate diureetikumide suhtes;
- foolhappe defitsiidi kahtlus;
- lastel fragiilse X-i sündroom koos vaimse arengu peetusega.

Nn salmonellaenteriidist tingitud gastroenteriiti ei tohi reeglina antibiootikumidega ravida, sest see ei mõjuta haiguse kulgu ja haigustekitaja kandlus võib isegi pikeneda.

Trimetoprim (Berlocid'i koostisosa) häirib fenüülalaniini ainevahetust. Berlocid'i tohib fenüülketonuuriaga patsientidele siiski manustada, eeldades, et need patsiendid järgivad ranget fenüülalaniinivaest dieeti.

Berlocid'i kasutamise ajal peab arst patsienti pidevalt jälgima neeru- või maksafunktsiooni kahjustuse, kilpnäärmefunktsiooni häirete ja foolhappe defitsiidi kahtluse korral, samuti juhul, kui tegemist on eaka patsiendiga.

Tsüklosporiini manustavatel siirdatud neeruga patsientidel on nefrotoksilisuse risk ravi ajal Berlocid'iga suurenenud, sest ravimite toime on sünergistlik. Seetõttu ei ole Berlocid esmavalikuravimiks siirdatud neeruga patsientidel tekkinud kuseteede infektsioonide puhul. Gripitaoliste sümptomite, kurgupiirkonna põletiku või palaviku tekkimisel tuleb kohe kontrollida patsiendi verepilti.

Nahalööbe tekkimisel tuleb ravi Berlocid'iga viivitamata katkestada!

Et *Pneumocystis carinii* pneumoonia raviks kasutatakse suuri annuseid, on kõrvaltoimete esinemissagedus HIV-infektsiooniga patsientide seas eriti suur (eelkõige erineva raskusastmega

allergilised nahareaktsioonid). Nende patsientide puhul on vajalik ravimi kontsentratsioonide määramine seerumis, sest vaatamata normaalsele kreatiniini kliirensile võib Berlocid'i toimeainete kliirens neerude kaudu olla kristalluuria tõttu oluliselt vähenenud. Aeg-ajalt on tekkinud hüpokaleemia või ohtlik hüperkaleemia koos raske hüponatreemiaga, mistõttu tuleb mõne päeva jooksul pärast ravi alustamist korduvalt määrata seerumis kaaliumi- ja naatriumisisaldust.

Hüperkaleemia võib tekkida ka standardannuste kasutamisel, eelkõige neerufunktsiooni häire korral. Berlocid-raviga seoses on kirjeldatud ka hüpokaleemia teket.

Seetõttu tuleb Berlocid'i normaalannuste kasutamisel ja eelkõige neerufunktsiooni häire korral määrata korrapäraselt seerumis naatriumi- ja kaaliumisisaldust.

Berlocid-ravi ajal tuleb juua piisavas koguses vedelikku (diurees peab täiskasvanul olema vähemalt 1200 ml päevas).

Berlocid'i tablettide võtmise ajal võib tekkida fotosensitiivsus. Seda peab silmas pidama ülemäärasel kokkupuutel päikese- või ultraviolettkiirgusega.

Eakate patsientide ja foolhappe puuduse korral ning Berlocid'i suurte annuste kasutamisel tuleb kaaluda foolhappe manustamist.

Pikaajaline või suurte annuste kasutamine

Berlocid'i võtmisel kauem kui 14 päeva tuleb korrapäraselt kontrollida verepilti (eelkõige trombotsüütide arvu).

Berlocid'i pikaajaline ja/või korduv kasutamine võib viia uue või sekundaarse infektsiooni tekkele, mille põhjustajateks on trimetoprimi/sulfametoksasooli suhtes resistentsed bakterid või pärmseente taolised seened.

Tuleb pöörata tähelepanu võimalikele sümptomitele, mis võivad ilmneda seoses selliste haigusetekitajate poolt põhjustatud sekundaarsete infektsioonidega. Sekundaarseid infektsioone ravitakse nagu ette nähtud.

Muud ettevaatusabinõud

Kõikide antibiootikumide kasutamisega võib kaasneda ravimi suhtes mittetundlike haigusetekitajate vohamine.

Kui ravi ajal Berlocid'i tablettidega või pärast seda tekib raske, püsiv, mõnikord vere- või limasistaldusega kõhulahtisus ja krampilaadsed kõhuvalud, võib see viidata raskele pseudomembranoossele enterokoliidile (tekitaja enamasti *Clostridium difficile*), mida tuleb kohe ravida. See antibiootikumravi tagajärjel tekkinud soolehaigus võib olla eluohtlik (vt ka lõik 4.8).

Berlocid ei ole tõhus streptokokilise angiini puhul, sest ta ei eemalda haigustekitajaid. Süüfilise korral ei ole Berlocid tõhus inkubatsiooniperioodil ega haiguse väljendumise korral.

Enamikul juhtudest on püodermia, karbunklite, abstsesside ja haavainfektsioonide tekitajateks strepto- ja stafülokokid, millele Berlocid sageli tõhusalt ei mõju. Selliste infektsioonide raviks Berlocid'i tabletid ei sobi.

Päriliku erütrotsütaarse glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkuse või hemoglobiнопaatiate (Hb-Köln ja Hb-Zürich) korral võib sulfhemoglobineemia ja methemoglobineemia tõttu tekkida tsüanoos. Glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi defitsiidi korral võib tundlikel patsientidel annusest sõltumata tekkida hemolüüs.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime Berlocid'i toimele

Berlocid'i toimet tugevdavad kuni kõrvaltoimete riski suurenemiseni:

- probenetsiidid ja sulfiinpirasoon, indometasiin, fenüülbutasoon ja salitsülaadid;
- Berlocid'i toksilisus võib suureneeda p-aminosalitsüülhappe, barbituraatide või primidooni manustamisel;
- metenamiinravi korral või nt uriini happesuse suurendamisel metenamiinmandeladiga suureneb ka risk kristalluuria tekkeks.

Berlocid'i toimet nõrgendavad

Vältida tuleb lokaalanesteetikumide (paraaminobensoehappe derivaadid), näiteks bensokaiini, prokaiini, butakaiini või tetrakaiini, samuti antiarütmikumide prokaiinamiidi samaaegset kasutamist, sest need ravimid võivad nõrgendada Berlocid'i toimet.

Berlocid'i toimet võivad nõrgendada mineraalsed antatsiidid ja paraldehüüd.

Teised võimalikud koostoimed

- Tekkida võivad verepildi muutused seoses pürimetamiini sisaldavate ravimite manustamisega annuses üle 25 mg nädalas.
- Teiste foolhappe antagonistide (näiteks metotreksaadi) samaaegsel manustamisel suureneb foolhappe vaeguse esinemissagedus.

Berlocid'i toime teiste ravimite toimele

Berlocid tugevdab teiste ravimite toimet kuni kõrvaltoimete riski suurenemiseni

- Nagu neerude kaudu erituvate ravimite (näiteks prokaiinamiid, amantadiin) kasutamise puhul, võib tekkida konkureeriv pärssimine, mis võib suurendada ühe või mõlema toimeaine sisaldust plasmas.
- Ravi korral Berlocid'i tablettidega võib tsüklosporiini toimel tekkida pöörduv neerufunktsiooni häire.
- Trombotsütoopenia risk on suurenenud diureetikume (peamiselt tiasiide) manustavatel eakatel patsientidel.
- Berlocid võib tugevdada suukaudsete antikoagulantide toimet (kumariinide hüpoprotrombineemilise toime tugevnemine), sulfonüüluurea rühma suukaudsete diabeedivastaste ravimite toimet, difenüülhüdantoiini (fenütoiini) ja metotreksaadi toimet.
- Berlocid võib tugevdada ka lühitoimeliste intravenoosselt manustatavate barbituraatide (näiteks tiopentaali) toimet.
- Ravi ajal Berlocid'i tablettidega on võimalik digoksiini plasmasisalduse suurenemine eakatel patsientidel.
- Berlocid'i ja amiodarooni samaaegsel manustamisel võib suurened a raskete arütmiate (*torsades de pointes*) tekkeoht.
- Berlocid'i ja AKE inhibiitorite samaaegne manustamine võib põhjustada hüperkaleemia teket.

Berlocid nõrgendab teiste ravimite toimet järgmiselt.

- Ravi ajal Berlocid tablettidega võib tekkida 6-merkaptopuriini imendumishäire koos 6-merkaptopuriini antileukeemilise toime nõrgenemisega.
- Foolhappe tõhusus megaloblastilise aneemia ravimisel võib kotrimoksasooli samaaegsel manustamisel väheneda teatud määral või täielikult.
- Rifampitsiini kliirens võib kotrimoksasooli ja rifampitsiini koosmanustamisel langeda (rifampitsiini seerumikontsentratsioonid (AUC) suurenevad).
- Harvadel juhtudel võib kotrimoksasool nõrgendada hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide toimet. Seetõttu on ravi ajal soovitatav kasutada täiendavat mittehormonaalset rasestumisvastast vahendit.
- Samaaegne kotrimoksasooli manustamine võib nõrgendada tritsükliliste antidepressantide toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raseduse ajal on ravimi manustamine vastunäidustatud.

Imetamine

Imetamise ajal on ravimi manustamine vastunäidustatud.

Trimetoprim ja sulfametoksasool läbivad platsentaarbarjääri. Sünnieelselt ravimiga kokkupuutes olnud vastsündinutel (eelkõige enneagsetel) esineb suurem risk hüperbilirubineemia tekkeks. Toimeained imenduvad rinnapiima. Rinnaga ei tohi toita glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi defitsiidi või hüperbilirubineemiaga vastsündinuid ja imikuid ning samuti enneagseid imikuid.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Berlocid'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Siiski tuleb arvestada, et väga harva võib ravi ajal Berlocid'iga tekkida mööduv müoopia või äge psühhoos, mis võivad mõjutada autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks on seedetrakti häired (iiveldus, oksendamine, isutus) ning nahareaktsioonid (lööve, nõgestõbi).

Lisaks eelnevale on olnud teateid ka järgnevate kõrvaltoimete kohta.

Kõrvaltoimete hindamisel võetakse aluseks järgmised esinemissagedused:

Väga sage:	($\geq 1/10$)
Sage:	($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
Aeg-ajalt:	($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
Harv:	($\geq 1/1000$ kuni $< 1/1000$)
Väga harv:	($< 1/10000$)
Teadmata:	(esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata)

Infektsioonid ja infestatsioonid

Väga harv:

Seennakkuste teke

Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv:

Leukopeenia, granulotsütopeenia, trombotsütopeenia.

Väga harv:

Aplastiline aneemia, megaloblastiline aneemia, agranulotsütoos, äge hemolüütiline aneemia, eosinofiilia, hüpoprotrombineemia, methemoglobineemia, neutropeenia.

Immuunsüsteemi häired

Väga harv:

Külmavärinad, ravimpalavik, angioödeem, anafülaktilised reaktsioonid, sh seerumtõbi, nodoosne periarteriit, allergiline müokardiit, hingamisteede ülitundlikkuse sümptomid ja nähud, süsteemne erütematoosne luupus.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt:

Hüponatreemiaga seotud hüpo- või hüperkaleemia (vt ka lõik 4.4).

Väga harv:

Metaboolne atsidoos, hüpoplükeemia.

Psühhiaatrilised häired

Väga harv:

Äge psühhos, hallutsinatsioonid, apaatia, depressioon.

Närvisüsteemi häired

Väga harv:

Peavalu, peapööritus, perifeerne neuriit, neuropaatiad, paresteesiad, ataksia, düsdiadohhokinees, krambid, aseptiline meningiit.

Silma kahjustused

Väga harv:

Mööduv müopia, uveit.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt:

Tinnitus.

Südame häired

Väga harv:

Müokardiit, QT-intervalli pikenemine ja *torsade de pointes*.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv:

Hingamisteede allergilised reaktsioonid (kopsu infiltraadid, interstitsiaalne ja eosinofiilne pneumoonia, hingamispuudulikkus). Need reaktsioonid esinevad sagedamini AIDSiga patsientidel.

Seedetrakti häired

Sage:

Glossiit, gingiviit, stomatiit, maitsetundlikkuse häired, ülakõhuvalu, isupuudus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus.

Harv:

Raske soolepõletiku (pseudomembranoosse enterokoliidi) teke, mille põhjustajaks on enamasti *Clostridium difficile*.

Väga harv:

Äge pankreatiit.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv:

transaminaaside aktiivsuse ja bilirubiinisalduse tõus seerumis, hepatiit, kolestaas, äge maksanekroos.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage:

Erineva raskusega allergilised reaktsioonid, nagu eksanteemid (urtikaalsed, erütematoossed, makulaarsed, makulopapulaarsed, morbilliformsed), purpur, fotodermatoos ja nodoosne erütem.

Harv:

Täheldatud on raskeid naha ülitundlikkusreaktsioone, nagu eksudatiivne multiformne erütem,) ja eksfoliatiivne dermatiit (nahal). HIV-infektsiooniga patsientidel tekib nimetatud allergilisi nahareaktsioone (erineva raskusastmega) sagedamini.

Väga harv:

Nodoosne periartriit, Schönleini-Henochi sündroom, süsteemne erütematoosne luupus, angioödem ja petehhiaalne nahalööve.

Ravimist tingitud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*DRESS sündroom*)

Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermise nekrolüüs (TEN) (vt lõik 4.4).

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga harv:

Lihaskramp, liigesvalu.

Neerude ja kuseteede häired

Väga harv:

Kristalluuria (eelkõige alatoitumusega patsientidel), diureesi suurenemine, äge interstitsiaalne nefriit ja äge neerupuudulikkus, toksiline nefroos koos oliguuria või anuuriaga, urea lämmastiku ja kreatiniinisalduse tõus vereplasmas.

Pneumocystis carinii pneumoonia ravi korral ilmnevad kõrvaltoimed

Väga harv:

Rasket ülitundlikkusreaktsioonid, lööve, palavik, neutropeenia, trombotsütopeenia, maksaensüümide aktiivsuse tõus, hüperkaleemia, hüponatreemia (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

(a) Üleannustamise sümptomid

Üleannustamise sümptomid on kristalluuria, oliguuria, anuuria, oksendamine, kõhulahtisus, peavalu ja peeringlus.

b) Üleannustamise ravi

Üleannustamise sümptomite raskusastme põhjal tuleb kasutada järgmisi ravivõtteid: maoloputus. Kui patsiendi teadvus on selge, võib ka kohe mao sisu väljutada (oksendamise esilekutsumine). Neerude kaudu ravimi eritumise kiirendamine vedeliku manustamise teel (forseseeritud diurees), hemodialüüs ja foolhappe manustamine. Jälgida tuleb ka verepilti, et selgitada, millisel määral üleannustamine verepilti mõjutas.

c) Krooniline üleannustamine

Ravimi krooniline üleannustamine põhjustab luuüdi supressiooni, mis väljendub trombotsütopeenia, leukopeenia ja/või megaloblastilise aneemia. Ülaltoodud sümptomite ilmnemisel soovitatakse sümptomite taandumiseni manustada foolhapet annuses 5...15 mg ööpäevas.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: sulfoonamiidide kombinatsioonid trimetoprimiga, k.a. derivaadid
ATC-kood: J01EE01

Toimemehhanism

Mõlemad toimeained toimivad konkureerivate inhibiitoritena mitmetele ensüümidele, mis osalevad bakterite foolhappe metabolismis. Sulfametoksasool pärssib dihidropteroaadi süntetaasi, samas kui trimetoprim pärssib dihidrofolaaadi reduktaasi. Sellega pärssitakse tetrahüdfoolhappe sünteesi ning seega ei saada enam tümiini ja puriinide moodustamiseks vajalikku C₁ ühendeid (metüül- ja formüülühmi). Mõlemal toimeainel on bakteriostaatiline toime: kombinatsioonis annavad nad aga sünergilise bakteriitsiidse toime.

Farmakodünaamilised toimed

Tõhusus sõltub põhiliselt ajast, mille jooksul toimeainete sisaldus ületab haigustekitaja minimaalset inhibeerivat kontsentratsiooni (MIK).

Resistentsuse mehhanismid

Resistentsus kotrimoksaasooli suhtes võib tekkida järgmiste mehhanismide kaudu:

- kõige olulisem resistentsuse tekkemehhanism seisneb muutunud struktuuriga sihtmärkmolekulide tekkimises, millel on vähenenud afiinsus mõlema toimeaine suhtes – mõlemal juhul on see tingitud mitmetest mutatsioonidest;
- mõlema muutumatu ensüümi liigne tootmine võib samuti resistentsust põhjustada;
- aeg-ajalt on kirjeldatud ka mõlema toimeaine bakterirakku tungimise võime vähenemist.

Sulfametoksaasooli ja sulfoonamiidide vahel esineb ulatuslikku ristresistentsust.

Piirväärtused

Kotrimoksaasooli on testitud tavapärares lahjendusseeriates. Tundlike ja resistentsete mikroorganismide jaoks on leitud järgnevad minimaalsed inhibeerivad kontsentratsioonid.

DIN-i (Saksa riiklik standardiseerimisinstituut, ingl *German Institute for Standardization*) piirväärtused

Haigustekitaja	Tundlik*	Resistentne*
Kõik bakterid, sh anaeroobid	≤ 16 mg/l	> 64 mg/l

* Tasemete hindamisel kasutatud inhibeerivad kontsentratsioonid viitavad toimeainete kombinatsioonile, kus trimetoprim moodustab ühe ja sulfametoksaasool 19 osa (seega on "tundlike" mikroorganismide puhul hinnatud trimetoprими tasemeks ≤ 0,8 mikrogrammi/ml ja sulfametoksaasooli tasemeks ≤ 15,2 mikrogrammi/ml).

CLSI (USA kliinilis-laboratoorsete standardite instituut, ingl *US Clinical Laboratory Standards Institute*) piirväärtused

Haigustekitaja	Tundlik*	Resistentne*
<i>Enterobacteria</i>	≤ 2/38 mg/l	≥ 4/76 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 2/38 mg/l	≥ 4/76 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 2/38 mg/l	≥ 4/76 mg/l
<i>Burkholderia cepacia</i>	≤ 2/38 mg/l	≥ 4/76 mg/l
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤ 2/38 mg/l	≥ 4/76 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 2/38 mg/l	≥ 4/76 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ja <i>H. parainfluenzae</i>	0,5/9,5 mg/l	≥ 4/76 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5/9,5 mg/l	≥ 4/76 mg/l
<i>Vibrio cholerae</i>	≤ 2/38 mg/l	≥ 4/76 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12/2,4 mg/l	≥ 0,5/9,5 mg/l

* Viitab olukorrale, kus trimetoprими ja sulfametoksaasooli vahekord on 1:19.

Omandatud resistentsuse esinemine võib liigiti varieeruda nii geograafiliselt kui ka ajaliselt ning kohalik teave resistentsuse kohta on oluline eriti raskete infektsioonide ravimisel. Kui resistentsuse paikne esinemissagedus on selline, et ravimi kasutamine on vähemalt teatud tüüpi infektsioonide korral küsitav, tuleb vajaduse korral küsida ekspertide arvamust.

Omandatud resistentsuse levimus Saksamaal

Omandatud resistentsuse levimus võib erinevatel liikidel varieeruda sõltuvalt ajast ja kohast. Seetõttu on vajalik kohalik teave resistentsuse kohta – eelkõige raskete infektsioonide adekvaatse ravi seisukohalt. Kui kotrimoksaasooli tõhusus muutub küsitavaks kohaliku resistentsuse tõttu, tuleb ravinõuande saamiseks küsida ekspertarvamust. Mikrobioloogiline diagnoos koos haigustekitaja tõendamise ja selle tundlikkuse hindamine kotrimoksaasooli suhtes on vajalik eelkõige raskete infektsioonide korral või patsientide puhul, kes ravile ei reageeri.

Omandatud resistentsuse levimus Saksamaal riiklike resistentsuse jälgimise projektide ja uuringute viimase viie aasta andmete kohaselt (viimati üle vaadatud 11.12.2007):

Tavaliselt tundlikud liigid
<i>Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid</i>
<i>Nocardia asteroides</i> [°]
<i>Staphylococcus aureus</i> (sh metitsilliinresistentsed tüved)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> [°]
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Brucella spp.</i> [°]
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Salmonella enterica</i> (sh <i>S. typhi/paratyphi</i>)
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Teised mikroorganismid</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Pneumocystis jiroveci</i> (endine <i>carinii</i>) [°]
Liigid, kelle puhul omandatud resistentsus võib probleemiks osutuda
<i>Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid</i>
<i>Campylobacter jejuni</i> [§]
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Shigella spp.</i> [†]
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Looduslikult resistentsed liigid
<i>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Teised mikroorganismid</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Rickettsia spp.</i>
<i>Treponema pallidum</i>

[°] Tabeli avaldamisel ei olnud kaasaegseid andmeid saadaval. Tundlikkus on määratud kirjanduse, standardsete tööde ja ravisoovituste alusel.

[§] Looduslik tundlikkus jääb enamike isoleeritud mikroorganismide puhul keskmisse vahemikku.

[†] Resistentsuse määr on vähemalt ühes piirkonnas üle 50%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub toimeainete kombinatsiooni seedetrakti ülaosast kiiresti ja täielikult.

Jaotumine

Plasmavalkudega seondub ligikaudu 65% sulfametoksasoolist ja ligikaudu 40% trimetoprimist. Suukaudsel manustamisel saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon 2...4 tunni pärast. See vastab peaaegu täpselt intravenoosse ja intramuskulaarse manustamise järgselt saavutatud plasmasisaldusele.

Biotransformatsioon

Mõlema toimeaine metabolisatsioon toimub maksas: sulfametoksasool peamiselt atsetüülitakse ja glükuroonitakse; trimetoprim metaboliseeritakse oksüdatiivse muundumise teel (nt O-demetüülimine, N-oksüdatsioon ja hüdroksüülimine). Sulfametoksasool metaboliseerub ligikaudu 80% ulatuses. Ainult 15...20% sulfametoksasoolist eritub muutumatul kujul aktiivse vormina. Kogu sulfametoksasoolist eritub 61% kõige tähtsama metaboliidi N4-atsetüül-sulfametoksasoolina; 15% sulfametoksasoolist metaboliseerub N1-glükuronisatsiooni teel. Trimetoprim metaboliseerub ligikaudu 20% ulatuses. Ei metaboliseeritud ega plasmavalkudega seondunud vormil ei ole antibakteriaalset toimet.

Eritumine

Mõlemad toimeained erituvad peamiselt neerude kaudu ning väikeses koguses ka maksa ja sapiteede kaudu.

Kuigi neerupuudulikkuse korral saab Berlocid'i annust kohandada, põhjustab see alati toimiva trimetoprimi kuhjumist võrreldes toimiva sulfametoksasooliga, mille juures toksilisi kontsentratsioone ei saavutata. Pika poolväärtusaja tõttu kuhjuvad sulfametoksasooli ainevahetussaadused (peamiselt N-atsetüülnderivaat) annuste kohandamisele vaatamata suhteliselt kiiresti ja põhjustavad soovimatult suurt sulfametoksasooli üldkontsentratsiooni.

Sulfametoksasooli atsetüülnderivaatide vees lahustuvus on väiksem kui mittemetaboliseeritud toimeainel. Leelistamine suurendab vees lahustuvust.

Terminaalne neerupuudulikkuse korral erituvad toimeained märkimisväärselt pikema eliminatsiooni poolväärtusajaga ekstrarenaalsete teede kaudu. Sulfametoksasooli ainevahetussaadused ei eritu ei neerude kaudu ega ekstrarenaalselt.

Sulfametoksasool on täielikult dialüüsitav (hemodialüüs ja peritoneaaldialüüs). Trimetoprim on hästi dialüüsitav hemodialüüsi teel. Peritoneaaldialüüs ei anna tulemust.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

(a) Äge toksilisus

(LD₅₀) hiirtel:

Trimetoprim:	2000 mg/kg (suukaudselt)
Sulfametoksasool:	5000 mg/kg (suukaudselt)
Trimetoprim/sulfametoksasool (1 : 5):	4200 mg/kg (suukaudselt)
	500 mg/kg (intravenoosselt)

b) Krooniline toksilisus/subkrooniline toksilisus

Trimetoprim

Rottide ja ahvide kroonilise toksilisuse uuringutes manustati 3 kuu jooksul terapeutilistest annustest kuni 50 korda suuremaid annuseid ja 1 aasta jooksul maksimaalsest terapeutilisest annusest 12 ja 24 korda suuremaid annuseid. Märkimisväärsed trimetoprimiga seotud toksilisuse sümptomeid ei täheldatud.

Koerad olid aga tundlikumad. Kolme kuu jooksul terapeutilistest annustest ligikaudu 25 korda suuremate annuste suukaudsel manustamisel tekkisid rasked toksilisuse sümptomid nagu kehakaalu langus ja selle tagajärjel surm, vereloome pärssimine ja (ühel koeral) maksa degeneratsioon.

Sulfametoksasool

Rottidel ei teki annuste 600 mg/kg kehakaalu kohta juures ravimist tingitud muutusi. Annuste 200 mg/kg kehakaalu kohta (seitse korda inimese ööpäevasest annusest suurem) juures oli sulfametoksasool väga hästi talutav.

Trimetoprim/sulfametoksasool

90-päevases uuringus said noored rotid sulfametoksasooli ööpäevasest annuses 258 mg/kg kehakaalu kohta ja trimetoprimi ööpäevasest annuses 129 mg/kg kehakaalu kohta. Kehakaalu suurenemine pidurdus võrreldes kontroll-loomadega. Hematoloogilised ja vere keemilised näitajad ei muutunud. Histoloogiliselt tehti kindlaks kilpnäärme mikrofolliiklite tekke sagenemine ja hematopoetilise koe hüpoplaasia luuüdis. Valitud annus on ligikaudu 15 korda suurem trimetoprimi/sulfametoksasooli inimestele mõeldud ööpäevasest annusest.

c) Mutageensus ja tumorigeensus

Trimetoprim

Negatiivsete leidude kõrval on teaduslikus erialakirjanduses tõestusmaterjale ka trimetoprimi mutageense toime kohta. Trimetoprimi tuleb alati lugeda kahtlaste foolhappe antagonistide klassi kuuluvate ravimite hulka; *in vitro* suurtes kontsentratsioonides täheldatud klastogeense toime olulisuse väljaselgitamiseks ei ole tänaseni *in vivo* uuringuid tehtud.

Et loomadega ei ole pikaajalisi uuringuid tehtud, ei saa võimalikke kartsinogeenseid toimeid välistada.

Sulfametoksasool

Sulfametoksasooli mutageenset toimet ei ole uuritud.

Rottidel põhjustab sulfametoksasool kilpnäärme kartsinoomi. See tulemus tundub olevat liigspetsiifiline ja tõenäoliselt ei ole sellel inimeste puhul kliinilist tähtsust.

d) Reprodutiivne toksilisus

Suurte annuste juures (üle 180 mg/kg ööpäevas) on rottidel kirjeldatud väärarendite teket ja embrüoletaalseid toimeid ning samuti järglaste sünnikaalu ja elujõu vähenemist. Isastel ja emastel rottidel ei ole kirjeldatud viljakushäireid, kuigi esineb tõestusmaterjale spermatogeneesi häirete kohta isasloomadel pärast ühekuulist pidevat ravi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Maisitärklis,
Zelatiin,
Magneesiumstearaat (Ph. Eur.)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend, mis on valmistatud läbipaistmatust jäigast PVC kilest, mis on kaetud kõva alumiiniumfooliumiga.

Pakendis on 10 või 20 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BERLIN-CHEMIE AG (Menarini Group)

Glienicker Weg 125

D-12489 Berliin

Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

258399

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.06.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

10. TEKSTI ÜLEVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014