

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Berlocid, 800 mg / 160 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN. *Sulfamethoxazolium, trimethoprimum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Valged või kollakasvalged piklikud kaksikkumerad tabletid, mille mõlemal küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sulfametoksasooli ja trimetoprimi suhtes tundlike mikroorganismide põhjustatud infektsioonid.
Pneumocystis jirovecii põhjustatud kopsupõletiku profülaktika ja ravi.
Toksoplasmoosi profülaktika ja ravi.
Nokardioosi ravi.

Antibiootikumide kombinatsiooni kasutamise põhjendatud eelistamine ühe antibiootikumi asemel:

- neerude ja kuseteede ägedad tüsistumata infektsioonid;
- kroonilise bronhiidi ägenemine;
- äge keskkõrvapõletik.

Kliiniliselt oluline mikroobivastane toimespekter: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pneumocystis*, *Staphylococcus* (välja arvatud metitsilliinresistentne *Staphylococcus aureus* ja metitsilliinresistentne *Staphylococcus epidermidis*), *Streptococcus pneumoniae* (välja arvatud penitsilliinresistentne *Streptococcus pneumoniae*), *Viridans*'i rühma streptokokid.

Berlocid on näidustatud täiskasvanutele ja 13-aastastele ning vanematele noorukitele.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Standardannus

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

Pneumocystis jirovecii põhjustatud kopsupõletik

Annustatakse kuni viiekordne standardannus (100 mg sulfametoksasooli kilogrammi kehakaalu kohta ja 20 mg trimetoprimi kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas). Ravi alguses vähemalt esimeseks 48 tunniks tuleb valida intravenoosne manustamisviis.

Märkus

Väiksemate annuste jaoks on olemas väiksema toimeaine sisaldusega ravimpreparaadid.

Annustamissoovitused erijuhtudeks

Nokardioos

Täiskasvanud: Üks Berlocid 800 mg / 160 mg tablett kolm korda ööpäevas kestusega 8...10 nädalat.

Märkus. Ravi alguses, vähemalt 5...7 päeva, manustatakse ravimit eelmainitud annuses 2400 mg sulfametoksasooli ja 480 mg trimetoprimi intravenoosselt.

Annustamisjuhised neerukahjustuse korral

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

Neerupuudulikkuse korral on vajalik määrata sulfametoksasooli plasmakontsentratsioon. Vereanalüüs võetakse igal kolmandal ravipäeval 12 tundi pärast viimase annuse võtmist. Ravi tuleb katkestada, kui sulfametoksasooli kontsentratsioon plasmas on rohkem kui 150 mikrogrammi/ml. Kui sulfametoksasooli kontsentratsioon plasmas väheneb alla 120 mikrogrammi/ml (näiteks pärast hemodialüüsi), võib ravi jätkata.

Manustamisviis

Tabletid neelatakse alla tervelt koos piisava koguse vedelikuga.

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

Manustamise kestus

Manustamise kestus sõltub kaasuvast haigusest ja haiguse kulust. Kasutage suunistena järgmisi väärtusi.

Bakteriaalsete infektsioonhaiguste puhul sõltub ravi kestus haiguse kulust. Tavaliselt piisab 5...8-päeva kestva ravikuurist. Püsiva ravitoime tagamiseks tuleb Berlocid tablette ka pärast sümptomite taandumist võtta veel 2...3 päeva.

Pneumocystis jirovecii põhjustatud kopsupõletiku ravi minimaalne ravi kestus püsiva ravitoime tagamiseks on 14 päeva.

Kusetee infektsiooni pikaajaline profülaktika võib kesta 3...12 kuud ja vajaduse korral kauem.

Lapsed

Berlocid ei sobi alla 13-aastastele lastele. Laste jaoks on müügil teistsuguste ravimvormidena või väiksema toimeainesisaldusega ravimid. Lastele manustatavad annused arvutatakse ligikaudu 6 mg trimetoprimi ja 30 mg sulfametoksasooli kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete, nendega sarnaste ainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

- Multiformne eksudatiivne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ning ravimist tingitud eosinofiilia ja süsteemsed sümptomid (ka anamneesis);
- patoloogilised muutused verepildis (trombotsütopeenia, granulotsütopeenia, megaloblastne aneemia);
- kaasasündinud erütrotsütaarne glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi vaegus;
- hemoglobiнопaatiad (Hb-Köln ja Hb-Zürich);
- neerukahjustus või raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens alla 15 ml/min);
- raske maksakahjustus või maksafunktsiooni häire (nt äge hepatiit);
- äge porfüüria;
- alla 13-aastastel lapsed (toimeaine suure sisalduse tõttu);
- rasedus;

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Berlocid'i ei tohiks kasutada järgmistel juhtudel:

- kergekujulised neeru- ja maksafunktsiooni häired;
- kilpnäärme funktsiooni häire;
- ülitundlikkus sulfonüüluurea rühma kuuluvate diabeediravimite ja sulfoonamiididel põhinevate diureetikumide suhtes;
- foolhappe vaeguse kahtlus;

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

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

Tsüklosporiini saaval siiratud neeruga patsientidel on nefrotoksilisuse risk ravi ajal Berlocid'iga suurenenud, sest ravimite toime on sünergistlik. Seetõttu ei tohiks Berlocid olla esmavalikuravimiks siiratud neeruga patsientidel kuseteede infektsioonide puhul.

Gripitaoliste sümptomite, kurgupiirkonna põletiku või palaviku tekkimisel tuleb kohe kontrollida patsiendi verepilti.

Berlocid'i kasutamisel on teatatud eluohtlike nahareaktsioonide tekkest (Stevensi-Johnsoni sündroom [SJS], toksiline epidermaalne nekrolüüs [TEN] ning ravimist tingitud eosinofiilia ja süsteemsed sümptomid [DRESS-i sündroom]). Patsiente tuleb nõustada vastavate haigusnähtude ja sümptomite suhtes ning nahareaktsioonide tekkimise osas hoolikalt jälgida.

Suurim oht SJS-i, TEN-i või DRESS-i sündroomi esinemiseks on esimesel kahel ravinädalal. Kui Berlocid'i kasutamisel tekivad SJS-i, TEN-i või DRESS-i sündroomi sümptomid (nt progresseeruv nahalööve, sageli villide ja limaskestast haavanditena), tuleb ravimi võtmine lõpetada. SJS-i, TEN-i või DRESS-i sündroomi ravi on kõige tulemuslikum, kui see diagnoositakse varakult ja kahtlustatava ravimi kasutamine lõpetatakse kohe. Varajane ravimi kasutamise lõpetamine tagab parema prognoosi.

Kui patsiendil on tekkinud Berlocid'i kasutamisel SJS-i, TEN-i või DRESS-i sündroom, ei tohi see patsient Berlocid'i enam kunagi kasutada.

Nahalööbe tekkimisel tuleb ravi viivitamata katkestada.

Et *Pneumocystis jirovecii* põhjustatud kopsupõletiku raviks kasutatakse suuri annuseid, on kõrvaltoimete (eelkõige erineva raskusastmega allergiliste nahareaktsioonide) esinemissagedus aidsihaigete patsientide seas eriti suur. Nende patsientide puhul on vajalik ravimi seerumikontsentratsioonide määramine, sest vaatamata normaalsele kreatiniini kliirensile võib

Berlocid'i toimeainete kliirens neerude kaudu olla kristalluuria tõttu oluliselt vähenenud. Aeg-ajalt on tekkinud hüpokaleemia (vere kaaliumisisalduse vähenemine) või ohtlik hüperkaleemia koos raske hüponatreemiaga, mistõttu tuleb mõne päeva jooksul pärast ravi alustamist seerumi kaaliumi- ja naatriumisisaldust hoolikalt jälgida.

Hüperkaleemia võib tekkida ka standardannuste kasutamisel, olgugi et seda seostatakse eelkõige neerufunktsiooni häiretega. Berlocid'iga seoses on kirjeldatud ka hüpokaleemia teket.

Seetõttu tuleb Berlocid'i normaalannuste kasutamisel ja eelkõige neerufunktsiooni häire korral kontrollida korrapäraselt patsientide seerumi naatriumi- ja kaaliumisisaldust.

Ravi ajal Berlocid'iga tuleb juua piisavas koguses vedelikku (diurees peab täiskasvanul olema vähemalt 1200 ml päevas).

Berlocid võib põhjustada fotosensitiivsust. Sellega tuleb arvestada kokkupuutel tugeva päikese- või ultraviolettkiirgusega.

Eakate ja foolhappe puudulikkusega patsientide puhul ning suurte annuste kasutamisel tuleb kaaluda foolhappe manustamist.

Piisav foolhappega varustus tuleb tagada ka rasedatele.

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 pärmilaadsed seened.

Tuleb pöörata tähelepanu võimalikele sümptomitele, mis võivad ilmneda seoses selliste haigusetekitajate põhjustatud sekundaarsete infektsioonidega. Sekundaarseid infektsioone ravitakse tavapäraselt.

Muud ettevaatusabinõud

Antibiootikumide kasutamisega võib alati kaasnedu ravimi suhtes mittetundlike haigusetekitajate vohamine.

Kui ravi ajal Berlocid'iga või pärast seda tekib raske, püsiv, mõnikord vere- või limasialdusega kõhulahtisus ning krambilaadsed kõhuvalud, võib see viidata raske pseudomembranoossele enterokoliidile (tekitajaks on enamasti *Clostridium difficile*), mida tuleb kohe ravida. See antibiootikumravi tagajärjel tekkinud soolehaigus võib olla eluohtlik (vt ka lõik 4.8).

Berlocid ei sobi osteomüeliidi raviks, sest üldjuhul on selle põhjustajaks stafülokokid, millele Berlocid'i tabletid alati tõhusalt ei mõju.

Berlocid ei sobi streptokokkide põhjustatud angiini puhul, sest see ei eemalda haigusetekitajaid. Süüfilise korral ei ole Berlocid tõhus inkubatsiooniperioodil ega pärast haiguse avaldumist.

Enamikul juhtudest on püoderma, karbunkulite, abstsesside ja haavainfektsioonide tekitajateks strepto- ning stafülokokid, millele Berlocid sageli piisavalt tõhusalt ei mõju. Berlocid ei sobi selliste infektsioonide raviks.

Kaasasündinud erütrotsütaarse glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi vaeguse või hemoglobiнопaatiate (Hb-Köln ja Hb-Zürich) korral võib sulphemoglobineemia ja methemoglobineemia tõttu tekkida tsüanoos. Glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi vaeguse korral võib tundlikel patsientidel annusest sõltumata tekkida hemolüüs.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju Berlocid'i toimele

Berlocid'i toimet tugevdavad kuni kõrvaltoimete riski suurenemiseni:

- probenetsiid ja sulfiinpüraasoon, indometatsiin, fenüülbutasoon ja salitsülaadid;
- Berlocid'i toksilisus võib suurenedada p-aminosalitsüülhappe, barbituraatide või primidooni manustamisel;
- metenamiinravi korral või uriini happesuse suurenemisel, nt metenamiinmandelaadi toimet, suureneb ka risk kristalluuria tekkeks.

Berlocid'i toimet nõrgendavad:

- vältida tuleb lokaalanesteetikumide (paraaminobensoehappe derivaadid), näiteks bensokaiini, prokaiini, butakaiini või tetrakaiini, samuti antiarütmikumi prokaiinamiidi samaaegset kasutamist, sest need ravimid võivad nõrgendada Berlocid'i toimet.
- Berlocid'i toimet võivad nõrgendada mineraalsed antatsiidid ja paraldehüüd.

Muud võimalikud koostoimed:

- seoses pürimetamiini sisaldavate ravimite manustamisega annuses üle 25 mg nädalas võivad tekkida verepildi muutused.
- Teiste foolhappe antagonistide (nt metotreksaadi) toimet suureneb foolhappe vaeguse esinemissagedus. Vältimaks metotreksaadi toimeid vereloomele, peab riskirühma patsientidel kasutama foolhapet või kaltsiumfolinaati.

Berlocid'i mõju teiste ravimite toimele

Berlocid tugevdab teiste ravimite toimet kuni kõrvaltoimete riski suurenemiseni

- Berlocid'i samaaegsel kasutamisel võib suurenedada OCT2 poolt transporditavate ravimite süsteemne ekspositsioon. Sellisteks ravimiteks on näiteks dofetiliid, amantadiin, memantadiin ja lamivudiin. Berlocid'i ei tohi kasutada kombinatsioonis dofetiliidiga. On tõendeid selle kohta, et trimetoprim pärsib dofetiliidi eritumist. Dofetiliid võib põhjustada raskekujulisi ventrikulaarseid arütmiaid, mis on seotud QT-intervalli pikenedamisega, sh *torsade de pointes* tekkega, mis on otseselt seotud dofetiliidi plasmakontsentratsiooniga. Amantadiini või memantadiini saavatel patsientidel võib suurenedada neuroloogiliste kõrvaltoimete (nt deliiriumi ja müokloonuse) tekkerisk.
- Berlocid'i kasutamisel samal ajal teiste, samuti neerude kaudu aktiivselt erituvate ravimitega (näiteks prokaiinamiid) võib tekkida konkureeriv pärssimine, mis võib suurendada ühe või mõlema toimeaine sisaldust plasmas.
- Ravi korral Berlocid'i tablettidega võib tsüklosporiini toimet tekkida pöörduv neerufunktsiooni häire.
- Diureetilist ravi (eelkõige tiasiide) saavatel eakatel patsientidel suureneb trombotsütopeenia risk.
- Berlocid võib tugevdada suukaudsete antikoagulantide toimet (kumariinide hüpoprotrombineemilise toime tugevnemine), sulfonüülurea rühma suukaudsete diabeedivastaste ravimite toimet ja difenüülhüdantoiini (fenütoiini) toimet.
- Sulfoonamiidid (sh sulfametoksasool) võivad konkureerida plasmavalkudega seondumise ja samuti metotreksaadi renaalse transportsüsteemi pärast, mille tagajärjel suureneb metotreksaadi vaba fraktsioon ja süsteemne ekspositsioon. Trimetoprimi ja metotreksaadi samaaegsel kasutamisel on kirjeldatud pantsütopeenia teket. Trimetoprimil on madal afiinsus inimese dihidrofolaaadi reduktaasi suhtes, kuid ta võib suurendada metotreksaadi toksilisust, eriti kui esinevad riskifaktorid, nagu kõrge vanus, hüpoalbumineemia, neerufunktsiooni häired ja vähenenud luuüdi reserv ning metotreksaadi suurte annuste kasutamisel.
- Berlocid võib tugevdada ka lühitoimeliste intravenoosselt manustatavate barbituraatide (näiteks tiopentaali) toimet.
- Ravi ajal Berlocid'iga võib eakatel patsientidel suurenedada digoksiinisisaldus plasmas.

- Berlocid'i ja AKE inhibiitorite või spironolaktooni samaaegne manustamine võib suurendada hüperkaleemia ohtu (vt lõik 4.4).

Berlocid nõrgendab teiste ravimite toimet

- Ravi ajal Berlocid'i tablettidega võib tekkida 6-merkaptopuriini imendumishäire koos 6-merkaptopuriini antileukeemilise toime nõrgenemisega.
- Megaloblastilise aneemia ravimisel foolhappega võib kotrimoksasooli samaaegne manustamine põhjustada foolhappe tõhususe vähenemist või kadu.
- Rifampitsiini kliirens võib kotrimoksasooli ja rifampitsiini koosmanustamisel langeda (rifampitsiini seerumikontsentratsioonid ja ekspositsioon [AUC, *Area Under Curve*] suurenevad).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Senini ei ole sulfametoksasooli/trimetoprimi kombinatsiooni kasutamisel rasedatel ilmnenud tõendeid väärarengute tekkeriski suurenemise kohta. Siiski võib selline oht esineda trimetoprimi pärssiva toime tõttu foolhappe metabolismile. Loomkatsed on suurte annuste korral näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Enne sündi ravimiga kokku puutunud vastsündinutel (eelkõige enneaegsetel) esineb suurem risk hüperbilirubineemia tekkeks.

Seetõttu on raseduse ajal ravimi manustamine vastunäidustatud.

Imetamine

Imetamise ajal on ravimi manustamine vastunäidustatud.

Fertiilsus

Pärast kuuajalist pidevat ravi trimetoprimiga täheldati isasloomadel spermatogeneesi häiret.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravi ajal Berlocid'iga võib väga harvadel juhtudel tekkida mööduv müoopia või äge psühhoos, mis võivad mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

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	($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
Väga harv	($< 1/10\ 000$)
Teadmata	(ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Psühhiaatrilised häired

Väga harv: äge psühhoos, hallutsinatsioonid, apaatia, depressioon

Närvisüsteemi häired

Sage: maitsetundlikkuse häired
 Väga harv: peavalu, perifeerne neuriit, neuropaatia, paresteesia, ataksia, düsdiadohokinees, krambid

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Väga harv: müalgia, artralgia, rabdomüolüüs

Silma kahjustused

Väga harv: mööduv müoopia, uveit

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: tinnitus

Väga harv: vertiigo

Seedetrakti häired

Sage: glossiit, stomatiit, seedetrakti sümptomid, nagu valu epigastriumi piirkonnas, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus

Väga harv: äge pankreatiit

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: kolestaatiline maksahaigus

Väga harv: fokaalne või difuusne maksanekroos, sapiteede hävimiseni viiv sündroom, millega kaasneb verenäitajate teatud muutused (kliinilis-keemilised laboratoorsed parameetrid: transaminaasid, bilirubiin)

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: anoreksia

Väga harv: metaboolne atsidoos, hüoglükeemia

Aeg-ajalt: hüpokaleemia või hüperkaleemia seoses hüponatreemiaga (vt ka lõik 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“)

Neerude ja kuseteede häired

Väga harv: kristalluuria (eelkõige alatoitumusega patsientidel), äge interstitsiaalne nefriit, äge neerupuudulikkus, toksiline nefroos. Teatud verenäitajate muutused (kliinilis-keemilised laboratoorsed parameetrid: kreatiniin, uurea)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: hingamisteede allergilised reaktsioonid (kopsu infiltraadid, interstitsiaalne ja eosinofiilne pneumoonia, hingamispuudulikkus). Need reaktsioonid esinevad sagedamini aidsihaigetel patsientidel.

Südame häired

Väga harv: müokardiit, QT-intervalli pikenemine, *torsade de pointes*'i arütmia

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: verepildi muutused seoses trombotsütopeenia ja leukotsütopeeniaga, aplastiline aneemia, megaloblastne aneemia, agranulotsütoos, äge hemolüütiline aneemia, hüpoprotrombineemia, methemoglobineemia, neutropeenia

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: igemepõletik

Harv: peamiselt *Clostridium difficile* tekitatud raskekujuline soolte limaskestast põletik (pseudomembraanne enterokoliit)

Sõltuvalt näidustusest tuleb kaaluda ravi katkestamist Berlocid'iga ja vajaduse korral alustada kohe sobivat ravi (nt spetsiaalsete kliiniliselt tõestatud tõhususega antibiootikumide / kemoteraapiliste ravimite manustamist).

Väga harv: *Candida albicans*'i infektsioonide esinemissageduse suurenemine, aseptiline meningiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: erineva raskusega allergilised reaktsioonid, nagu eksanteemid (urtikaalsed, erütematoossed, makulaarsed, makulopapulaarsed, morbilliformsed), purpura, fotodermatoos ja nodoosne erüteem.

Harv: raskekujulised naha ülitundlikkusreaktsioonid, nagu eksudatiivne multiformne erüteem ja eksfoliatiivne dermatiit. HIV-infektsiooniga patsientidel tekib nimetatud allergilisi nahareaktsioone (erineva raskusastmega) sagedamini.

Väga harv: Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ning ravimist tingitud eosinofiilia ja süsteemsed sümptomid (DRESS-i sündroom) (vt lõik 4.4)
Nodoosne periartriit, Henochi-Schönleini purpura, süsteemne erütematoosne luupus, angioödeem ja naha petehhiaalne veritsus

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: rasked ägedad ülitundlikkustähed koos anafülaktilise šokiga, sh seerumtõbi, külmavärinad

Siinkohal tuleb ravi Berlocid'iga kohe katkestada ja kasutusele võtta asjakohased esmaabimeetmed (nt antihistamiinsed ravimid, kortikosteroidid, sümpatomimeetikumid ja, kui on kohaldatav, hingamisaparaat).

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga harv: ravimpalavik, pseudosepsis

Üldine teave ülitundlikkusreaktsioonide kohta

Tõsiseid ja eluohtlikke kõrvaltoimeid esineb sagedamini vanematel patsientidel (üle 60-aastastel). Teatatud on surmajuhtudest seoses vereloomesüsteemi ja nahka mõjutavate kõrvaltoimetega või kiiresti areneva maksanekroosiga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid

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

Üleannustamise ravi

Üleannustamise sümptomite raskusastmest sõltuvalt tuleb kasutada järgmisi ravivõtteid:

- maoloputus ;
- kui patsiendi teadvus on selge, võib ka kohe mao sisu väljutada (oksendamise esilekutsumine);
- neerude kaudu ravimi eritumise kiirendamine forsseeritud diureesi abil vedeliku manustamise teel;
- hemodialüüs ja
- foolhappe manustamine;
- Jälgida tuleb ka verepilti.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, sulfoonamiidide ja trimetoprimi kombinatsioonid, k.a derivaadid, ATC-kood: J01EE01

Toimemehhanism

Mõlemad toimeained toimivad konkureerivate inhibiitoritena mitmetele ensüümidele, mis osalevad bakterite foolhappe metabolismis. Sulfametoksasool pärsib dihidropteroadi süntetaasi, samas kui trimetoprim pärsib dihidrofolaadi reduktaasi. Sellega hoitakse ära tetrahüdrofoolhappe süntees ning tümiini ja puriinide moodustamiseks vajalikke C₁ ühendeid (metüül- ja formüülrühmi) ei saa enam toota. Mõlemal toimeainel eraldi on bakteriostaatiline toime: kombinatsioonis annavad nad aga sünergilise ja peamiselt bakteriitsidse toime.

Optimaalne trimetoprimi ja sulfametoksooli suhe keha vastupanuvõime suurendamiseks haigustekitajate vastu on 1/19, see saavutatakse suukaudsel manustamisel vahekorras 1/5.

Farmakokineetika ja farmakodünaamika suhe

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

Resistentsuse mehhanismid

Resistentsus kotrimoksasooli suhtes võib tekkida järgmiste mehhanismide kaudu:

- kõige tähtsam resistentsuse tekkemehhanism seisneb erinevatest mutatsioonidest tingitud muutustes sihtmärkmolekulide struktuuris, mille tulemusena väheneb afiinsus mõlema toimeaine suhtes;
- mõlema muutumatu ensüümi liigne tootmine võib samuti resistentsust põhjustada;
- aeg-ajalt on kirjeldatud ka mõlema toimeaine bakteriraku tungimise võime vähenemist.

Sulfametoksasooli ja sulfoonamiidide vahel esineb ulatuslikku ristresistentsust.

Piirväärtused

Kotrimoksasooli on katsetatud tavapärares lahjendusseeriates. Tundlike ja resistentsete mikroorganismide osas on kindlaks määratud järgnevad minimaalsed inhibeerivad kontsentratsioonid:

EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, Euroopa antimikrobiaalse tundlikkuse testimise komitee)

Piirväärtused

Haigustekitajad	Tundlik	Resistentne
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ¹⁾	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp. ²⁾	≤ 0,03 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Rühm A, B, C, G)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l

Tasemete hindamisel kasutatud pärssivad kontsentratsioonid viitavad trimetoprimi osale toimeainete kombinatsioonist, kusjuures trimetoprim moodustab ühe ja sulfametoksasool 19 osa.

¹⁾ Piirväärtuste aluseks on võetud 2 x 240 mg trimetoprimi suur ööpäevane annus kombineerituna 1,2 g sulfametoksasooliga.

²⁾ Trimetoprimi/sulfametoksasooli enterokokivastane toime on teadmata. Seetõttu on metsiktüüpi populatsioon klassifitseeritud kui vahepealne.

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 kotrimoksasooli tõhusus muutub küsitavaks kohaliku resistentsuse tõttu, tuleb ravinõuande saamiseks küsida ekspertarvamust. Mikrobioloogiline diagnoos koos haigustekitaja tõendamise ja selle tundlikkuse hindamine kotrimoksasooli 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 01.2017):

Tavaliselt tundlikud liigid
<i>Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid</i>
<i>Listeria monocytogenes</i> ^o
<i>Nocardia asteroides</i> ^o
<i>Staphylococcus aureus</i> (sh metitsilliinresistentsed tüved)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ^o
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid</i>
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Brucella spp.</i> ^o
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Salmonella enterica</i> (sh <i>S. typhi/paratyphi</i>) ^o
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Teised mikroorganismid</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamyphila pneumoniae</i> ^o
<i>Pneumocystis jiroveci</i> (varem <i>carinii</i>) ^o
Liigid, kelle puhul omandatud resistentsus võib probleemiks osutuda
<i>Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid</i>
<i>Enterococcus faecalis</i> ^s
<i>Enterococcus faecium</i> ^s
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>

<i>Campylobacter jejuni</i> [§]
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> [°]
<i>Shigella</i> spp. ⁺
Looduslikult resistentsed liigid
<i>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Teised mikroorganismid</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Rickettsia</i> spp.
<i>Treponema pallidum</i>

[°] Tabeli avaldamise ajal ei olnud värsked andmed kättesaadavad. 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%.

[∞] Värsked andmed puuduvad, viimaste (rohkem kui viis aastat tagasi avaldatud) uuringute järgi oli resistentsete tüvede määr $\geq 10\%$.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine, jaotumine

Pärast suukaudset manustamist imendub toimeainete kombinatsioon seedetrakti ülaosast kiiresti ja täielikult. 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 oksüdatiivselt (nt *O*-demetüülimine, *N*-oksüdeerimine ja hüdroksüülimine). Sulfametoksasool metaboliseerub ligikaudu 80% ulatuses. Ainult 15...20% sulfametoksasoolist eritub muutumatu kujul aktiivse vormina. Kogu sulfametoksasoolist eritub 61% kõige tähtsama metaboliidi N4-atsetüül-sulfametoksasoolina; 15% sulfametoksasoolist metaboliseerub N1-glükuronisatsiooni teel. Trimetoprim metaboliseerub ligikaudu 20% ulatuses. Metaboliseeritud ega plasmavalkudega seondunud vormil ei ole kummalgi 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 aktiivse trimetoprimi kuhjumist võrreldes aktiivse sulfametoksasooliga, kuid ei saavuta seejuures siiski toksilisi kontsentratsioone. Seevastu kuhjuvad sulfametoksasooli ainevahetussaadused (peamiselt

N-atsetüülderivaat) pika poolväärtusaja tõttu annuste kohandamisele vaatamata suhteliselt kiiresti ja põhjustavad soovimatult suurt sulfametoksasooli üldkontsentratsiooni.

Sulfametoksasooli atsetüülderivaadid ei lahustu vees nii hästi kui mittemetaboliseeritud toimeaine. Leelistamine suurendab vees lahustuvust.

Terminaalne neerupuudulikkuse korral erituvad toimeained ekstrarenaalselt, märkimisväärselt pikema eliminatsiooni poolväärtusajaga. Samas ei eritu sulfametoksasooli ainevahetussaadused neerude kaudu ega ekstrarenaalselt.

Sulfametoksasool on täielikult dialüüsitav (hemodialüüs ja peritoneaaldialüüs); trimetoprim on täielikult dialüüsitav hemodialüüsi teel, peritoneaaldialüüs ei anna tulemust.

Normaalse neerufunktsiooniga populatsioonis on Berlocid'i mõlema komponendi, trimetoprimi ja sulfametoksaali, farmakokineetika vanusest sõltuv. Trimetoprimi ja sulfametoksaali eritumine on vastündinutel esimesel kahel elukuul aeglane; hiljem, tänu keha kliirensi suurenemisele ja eritumise poolväärtusaja lühenemisele kiireneb nii trimetoprimi kui ka sulfametoksaali eritumine. Erinevused on kõige silmatorkavamad imikute puhul (> 1,7-kuused kuni 24-kuused) ja lapse kasvades erinevused vähenevad, võrreldes väikelaste (1-aastased kuni 3,6-aastased), laste (7,5-aastased ja kuni 10-aastased) ning täiskasvanutega (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Krooniline toksilisus

Kroonilise toksilisuse uuringutest ei ole ilmnenud märke, mis võiksid vihjata seniteadmata kõrvaltoimete tekkimise kahtlusele inimestel.

Mutageensus ja tumorigeensus

Negatiivsete leidude kõrval leidub teaduslikus erialakirjanduses tõendeid ka trimetoprimi mutageense toime kohta. Trimetoprimi tuleb alati lugeda kahtlaste foolhappe antagonistide klassi kuuluvate ravimite hulka; *in vitro* on suurte kontsentratsioonide puhul täheldatud klastogeenset toimet, kuid selle tähtsuse väljaselgitamiseks ei ole tänaseni *in vivo* uuringuid tehtud.

Et loomadega ei ole pikaajalisi uuringuid tehtud, tuleb kinnitamata tõendeid mutageense toime kohta lugeda võimalikeks.

Sulfametoksasooli mutageenset toimet ei ole uuritud. Rottidel põhjustab sulfametoksasool kilpnäärme kartsinoomi. See tulemus tundub olevat liigispetsiifiline ja tõenäoliselt ei ole sellel inimeste puhul kliinilist tähtsust.

Reproduktiivne toksilisus

Suurte annuste juures on rottidel kirjeldatud väärendite teket. Embrüoletaalseid toimeid on täheldatud rottidel ja jänestel.

Emastel ja isastel rottidel ei ole kirjeldatud viljakushäireid, kuigi esineb tõestusmaterjale spermatogeneesi häirete kohta isasloomadel pärast ühekuulist pidevat ravi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Maisitärklis

Želatiin

Magneesiumstearaat [veg.]

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

Pakendis on 10 või 20 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BERLIN-CHEMIE AG (Menarini Group)
Glienicke 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 LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuar 2019