

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bactrim, (200 mg + 40 mg)/5 mL syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum

Bactrim, (200 mg + 40 mg)/5 mL syrop:

5 mL syropu (1 łyżeczka miarowa) zawiera: 200 mg sulfametoksazolu i 40 mg trimetoprimu.

Skojarzenie sulfametoksazolu z trimetoprimem w stosunku masowym 5:1 znane jest jako kotrimoksazol.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sorbitol (E 420), metylu parahydroksybenzoesan (E 218), propylu parahydroksybenzoesan (E 216), glikol propylenowy (E 1520) i alkohol (etanol).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Produkt leczniczy zawiera 630 mg sorbitolu w każdym mL syropu, 24 mg glikolu propylenowego w każdym 5 mL syropu, co odpowiada 4,8 mg/mL oraz 9 mg alkoholu (etanolu) w każdym 5 mL syropu, co odpowiada 1,8 mg/mL

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

Zawiesina jednorodna o barwie żółtawobiałej do jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Bactrim można zastosować po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, sprawdzeniu danych epidemiologicznych i oporności bakterii.

Wskazania lecznicze są ograniczone do zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na kotrimoksazol (patrz punkt 5).

Podejmując decyzję o leczeniu produktem Bactrim należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

Produkt Bactrim należy stosować w celu leczenia lub zapobiegania zakażeniom, wyłącznie w przypadkach, w których potwierdzono lub istnieje uzasadnione podejrzenie, że zostały wywołane przez bakterie lub inne drobnoustroje wrażliwe na kotrimoksazol. W przypadku braku takich danych, w procesie empirycznego wyboru właściwej antybiotykoterapii należy uwzględnić lokalne uwarunkowania epidemiologiczne i dotyczące lekowrażliwości drobnoustrojów.

Produkt Bactrim jest wskazany w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 tygodnia (patrz punkt 4.3).

Wskazania do stosowania:

- zakażenie dróg oddechowych - w przypadku zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli;
- zapalenie ucha środkowego;
- zakażenie przewodu pokarmowego, w tym dur brzuszny i biegunki podróżnych;
- leczenie i profilaktyka (pierwotna i wtórna) zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* u dorosłych i dzieci, w szczególności u osób z ciężkimi zaburzeniami odporności;
- zakażenie układu moczowego i wrzód miękkiej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Uwaga: Bactrim syrop jest zalecany głównie dla dzieci w wieku do 12 lat. U młodzieży w wieku powyżej 12 lat oraz u dorosłych można zastosować produkt Bactrim 400 mg + 80 mg tabletki lub Bactrim Forte 800 mg + 160 mg tabletki.

Dawkowanie*Dzieci w wieku do 12 lat*

Dawki u dzieci odpowiadają średnio 30 mg/kg mc./dobę sulfametoksazolu i 6 mg/kg mc./dobę trimetoprimu w dwóch dawkach podzielonych.

Tabela 1. Zalecane dawkowanie u dzieci zależne od wieku dziecka (do 12 r.ż.) przedstawiono w poniższej tabeli:

Wiek	Dawka podawana co 12 godzin	
	łyżeczki miarowe 5 mL	objętość (mL)
6 tygodni – 5 miesięcy	½	2,5
6 miesięcy – 5 lat	1	5
6 lat – 12 lat	2	10

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat z prawidłową czynnością nerek

4 łyżeczki miarowe (20 mL) syropu Bactrim, co 12 godzin.

W przypadku ciężkich zakażeń dawkę tę można zwiększyć do 6 łyżeczek miarowych (30 mL) syropu Bactrim, co 12 godzin.

Dawka minimalna w przypadku długotrwałego leczenia (powyżej 14 dni) to 2 łyżeczki miarowe (10 mL) syropu Bactrim, co 12 godzin.

Uwaga. U młodzieży w wieku powyżej 12 lat można zastosować produkt Bactrim 400 mg + 80 mg tabletki. 1 tabletka odpowiada 2 łyżeczkom miarowym syropu.

W przypadku ostrych zakażeń Bactrim należy podawać przez co najmniej 5 dni lub do momentu, gdy u pacjenta przez co najmniej 2 dni nie będą już występowały objawy zakażenia. Jeśli po 7-dniowym leczeniu nie nastąpi kliniczna poprawa, należy ponownie ocenić stan pacjenta.

*Zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii**

W leczeniu należy stosować dawkę nie wyższą niż 100 mg/kg mc./dobę sulfametoksazolu i 20 mg/kg mc./dobę trimetoprimu w równych dawkach podzielonych podawanych co 6 godzin, przez 14 dni.

Tabela 2. Maksymalne dawki w zależności od masy ciała pacjentów z zapaleniem płuc wywołanym przez *Pneumocystis jirovecii*:

Masa ciała [kg]	Dawka syropu co 6 godzin	
	łyżeczki miarowe 5 mL	objętość (mL)
8	1	5
16	2	10
24	3	15
32	4	20
40	5	25
48	6	30
64	8	40
80	10	50

W profilaktyce zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* zalecana dawka u młodzieży i dorosłych to 4 łyżeczki miarowe syropu Bactrim raz na dobę. Wyniki badania przeprowadzonego u pacjentów zakażonych HIV wskazują również na skuteczność zastosowania dawki odpowiadającej 2 łyżeczkom miarowym syropu Bactrim raz na dobę.

U dzieci, w profilaktyce zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii*, zalecana dawka dobową wynosi 750 mg/m² pc./dobę sulfametoksazolu z 150 mg/m² pc./dobę trimetoprimu podzielonych na dwie równe dawki, przez kolejne 3 dni w tygodniu. Całkowita dawka dobową nie powinna przekroczyć 1600 mg sulfametoksazolu i 320 mg trimetoprimu.

Tabela 3. Dawki produktu Bactrim (200 mg + 40 mg) syrop zalecane u dzieci w profilaktyce zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii*:

Powierzchnia ciała [m ²]	Dawka co 12 godzin	
	łyżeczki miarowe 5 mL	objętość (mL)
0,26	½	2,5
0,53	1	5
1,06	2	10

Leczenie dawką pojedynczą w niepowikłanym, ostrym zapaleniu dróg moczowych

Ze względu na konieczność zastosowania dużej jednorazowej dawki zaleca się stosowanie produktu Bactrim Forte lub Bactrim tabletki.

Jeśli pacjent nie jest w stanie przełknąć tabletki zalecane dawkowanie to 8 do 12 łyżeczek miarowych syropu Bactrim stosowanych jednorazowo, przyjmowanych w miarę możliwości wieczorem po kolacji lub przed snem.

Leczenie wrzodu miękkiego

Ze względu na konieczność zastosowania dużej jednorazowej dawki zaleca się stosowanie produktu Bactrim Forte lub Bactrim tabletki.

Jeśli pacjent nie jest w stanie przełknąć tabletki zalecane dawkowanie to 4 łyżeczki miarowe syropu Bactrim, co 12 godzin. Jeśli po 7 dniach nie będzie widocznych oznak poprawy, należy rozważyć podawanie leku przez kolejne 7 dni. Jednak należy zdawać sobie sprawę, iż brak reakcji na leczenie może oznaczać, że choroba jest wywołana przez szczepy odporne.

Dawkowanie u osób z niewydolnością nerek

Zalecany schemat dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek:

Klirens kreatyniny > 30 mL/min: standardowe dawkowanie.

Klirens kreatyniny 15 – 30 mL/min: połowa standardowej dawki.

Klirens kreatyniny < 15 mL/min: produkt Bactrim jest przeciwwskazany (patrz punkt 4.3).

Dawkowanie u osób poddawanych dializom

Pacjenci poddawani hemodializom powinni początkowo otrzymywać normalną dawkę nasycającą TMP-SMZ, a następnie dodatkowo połowę dawki po każdej hemodializie.

Dializa otrzewnowa powoduje minimalną eliminację TMP i SMZ. Nie zaleca się stosowania TMP-SMZ u pacjentów poddawanych dializom otrzewnowym.

Dawkowanie u osób w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek należy stosować takie dawki, jak zalecane u dorosłych.

Sposób podawania

Podanie doustne. Najkorzystniej jest przyjmować produkt po posiłku z odpowiednią ilością płynów.

4.3 Przeciwwskazania

Bactrim jest bezwzględnie przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów z istotnym uszkodzeniem mięszu wątroby;
- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek z klirensiem kreatyniny <15 mL/min (patrz punkt 4.2);
- w skojarzeniu z dofetylidem (patrz punkt 4.5);
- u dzieci w ciągu pierwszych 6 tygodni życia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W razie pojawienia się wysypki skórnej lub innych ciężkich działań niepożądanych, należy natychmiast przerwać stosowanie leku.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu Bactrim u pacjentów, z ciężką alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie.

Istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o dużym nasileniu:

- u osób w podeszłym wieku,
- w przypadku występowania chorób współistniejących np.: zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby,
- w przypadku równoczesnego przyjmowania innych leków (ryzyko może zależeć od dawki i czasu trwania leczenia).

Ciężkie działania niepożądane

Rzadko opisywano zakończone śmiercią przypadki związane z wystąpieniem działań niepożądanych, takich jak: nieprawidłowości w składzie krwi, ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry (ang. severe adverse skin reactions, SCAR) - takie jak ciężka postać wysiękowa rumienia wielopostaciowego (zespół Stevensa–Johnsona, ang. SJS od Stevens–Johnson Syndrome), toksyczne martwicz oddzielanie się naskórka (choroba Lyella, ang. TEN od Toxic Epidermal Necrolysis), wysypka poplekowa, której towarzyszy zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych we krwi oraz objawy ogólnoustrojowe (ang. DRESS od Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP)) i piorunująca martwica wątroby.

- Podczas stosowania produktu Bactrim zgłaszano zagrażające życiu reakcje skórne: zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicz oddzielanie się naskórka.

- Pacjenci powinni zostać poinformowani o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz być uważnie kontrolowani w kierunku reakcji skórnych. Największe ryzyko wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka występuje w ciągu pierwszych tygodni leczenia.

- Jeśli wystąpią objawy lub oznaki zespołu Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (np. postępująca wysypka skórna często z pęcherzami lub zmiany na błonach śluzowych) należy przerwać leczenie produktem Bactrim.
- Najlepsze rezultaty w przypadku wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka przynosi wczesne rozpoznanie i natychmiastowe przerwanie stosowania podejrzanego produktu. Szybkie przerwanie stosowania produktu związane jest z lepszym rokowaniem.
- Jeśli u pacjenta podczas stosowania produktu Bactrim wystąpił zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, to Bactrim nie może być ponownie zastosowany u tego pacjenta.

W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, leczenie produktem Bactrim powinno trwać jak najkrócej, szczególnie w przypadku osób w podeszłym wieku.

Reakcje nadwrażliwości i reakcje alergiczne

Nacieki płucne obserwowane w związku z eozynofilowym lub alergicznym zapaleniem pęcherzyków płucnych mogą objawiać się kaszlem i dusznością. Jeśli objawy te wystąpią lub ulegną nagłemu nasileniu, należy przeprowadzić ponowną ocenę pacjenta i rozważyć przerwanie leczenia produktem Bactrim.

Działanie toksyczne na układ oddechowy

W trakcie leczenia kotrimoksazolem bardzo rzadko występowały przypadki ciężkiego działania toksycznego na układ oddechowy, czasami przekształcającego się w zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS). Pierwszymi objawami ARDS mogą być takie objawy ze strony płuc, jak kaszel, gorączka i duszności, z jednoczesnymi objawami radiologicznymi wskazującymi na nacieki płucne oraz osłabieniem czynności płuc. W takich okolicznościach należy przerwać leczenie kotrimoksazolem i zastosować odpowiednią terapię.

Wpływ na nerki

Sulfonamidy, w tym produkt Bactrim, mogą powodować zwiększoną diurezę, w szczególności u pacjentów z obrzękami pochodzenia sercowego.

Należy dokładnie monitorować stężenie potasu w surowicy krwi oraz czynność nerek u pacjentów przyjmujących duże dawki produktu Bactrim, stosowane u pacjentów z zapaleniem płuc wywołanym przez *Pneumocystis jirovecii*, lub u pacjentów przyjmujących standardową dawkę produktu Bactrim, u których występują zaburzenia metabolizmu potasu lub niewydolność nerek lub którzy otrzymują leki powodujące hiperkaliemię (patrz punkt 4.5).

Szczególne populacje pacjentów

W przypadku niewydolności nerek dawkę należy odpowiednio dostosować (patrz punkt 4.2). Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (tj. z klirensiem kreatyniny 15-30 mL/min) przyjmujący TMP-SMZ powinni być dokładnie monitorowani z powodu możliwości wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności, takich jak mdłości, wymioty i hiperkaliemia.

Leczenie długotrwałe

Należy wykonywać regularne badania krwi u pacjentów poddawanych przedłużonemu leczeniu produktem Bactrim. W przypadku znaczącego zmniejszenia się wartości któregośkolwiek z elementów krwi, należy przerwać podawanie produktu Bactrim.

Poza wyjątkowymi sytuacjami, nie zaleca się stosowania produktu Bactrim u pacjentów z poważnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Odnotowano przypadki pancytopenii u pacjentów, którzy przyjmowali kotrimoksazol (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Hematologiczne objawy niepożądane związane z niedoborem kwasu foliowego mogą wystąpić u osób w podeszłym wieku, u pacjentów z wcześniej istniejącym niedoborem kwasu foliowego lub u pacjentów z niewydolnością nerek. Objawy te ustępują po podaniu kwasu folinowego.

Limfohistiocytoza hemofagocytoza

Bardzo rzadko u pacjentów leczonych kotrimoksazolem występowały przypadki limfohistiocytozy hemofagocytowej (ang. haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH). Jest to zagrażający życiu zespół nieprawidłowej aktywacji immunologicznej, charakteryzujący się występowaniem takich klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych, jak nasilone zapalenie uogólnione (np. gorączka, hepatosplenomegalia, hipertriglicerydemia, hipofibrynogenemia, duże stężenie ferrytyny w surowicy, cytopenie i hemofagocytoza). Pacjentów z wczesnymi objawami nieprawidłowej aktywacji immunologicznej należy niezwłocznie zdiagnozować. Jeśli rozpozna się HLH, należy przerwać leczenie kotrimoksazolem.

Podczas długotrwałego leczenia produktem Bactrim (szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek) należy regularnie wykonywać badania moczu oraz czynności nerek. Podczas leczenia należy zapewnić odpowiednią podaż płynów oraz diurezę, aby zapobiec krystalurii.

W związku z możliwością wystąpienia hemolizy, nie należy stosować produktu Bactrim u pacjentów z niedoborem G6PD, z wyjątkiem absolutnej konieczności. W takim wypadku należy podawać wyłącznie minimalne dawki leku.

Podobnie jak w przypadku innych leków zawierających sulfonamidy zaleca się ostrożność podczas leczenia pacjentów z porfirią i zaburzeniami czynności tarczycy.

Pacjenci należący do grupy „osób wolno acetylujących” mogą mieć większą skłonność do indywidualnej odczynowości na sulfonamidy (zjawisko idiosynkrazji).

Produkt leczniczy Bactrim zawiera sorbitol (E 420), metylu parahydroksybenzoesan (E 218), propylu parahydroksybenzoesan (E 216), glikol propylenowy (E 1520), alkohol (etanol) i sól

Produkt leczniczy zawiera 630 mg sorbitolu w każdym mL syropu.

Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta (lub jego dziecka) nietolerancję niektórych cukrów lub stwierdzono wcześniej u pacjenta dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, w której organizm pacjenta nie rozkłada fruktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem produktu leczniczego lub podaniem go dziecku. Sorbitol może powodować dyskomfort ze strony układu pokarmowego i może mieć łagodne działanie przeczyszczające.

Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol).

Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

Produkt leczniczy zawiera metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan, które mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Produkt leczniczy zawiera 24 mg glikolu propylenowego w każdych 5 mL syropu, co odpowiada 4,8 mg/mL.

Ten produkt leczniczy zawiera 9 mg alkoholu (etanolu) w każdych 5 mL syropu, co odpowiada 1,8 mg/mL. Ilość alkoholu w 5 mL tego produktu leczniczego jest mniejsza niż 1 mL piwa lub wina. Mała ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 5 mL syropu, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Leki transportowane przez OCT2

Trimetoprim jest inhibitorem organicznego transportera kationów 2 (ang. Organic Cation Transporter 2, OCT2) i słabym inhibitorem CYP2C8. Sulfametoksazol jest słabym inhibitorem CYP2C9.

Ogólnoustrojowa ekspozycja na leki transportowane przez OCT2 może wzrastać, gdy są podawane jednocześnie z TMP-SMZ (trimetoprim-sulfametoksazol). Przykłady obejmują dofetylid, amantadynę, memantynę oraz lamiwudynę.

Dofetylid

TMP-SMZ nie należy podawać w skojarzeniu z dofetylidem (patrz punkt 4.3).

Udowodniono, że trimetoprim, hamuje nerkowe wydzielanie dofetylidu. Skojarzenie trimetoprimu (160 mg) z sulfametoksazolem (800 mg) podawane dwa razy na dobę razem z dofetylidem w dawce 500 µg podawanej dwa razy na dobę przez 4 dni powodowało zwiększenie pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (ang. AUC od Area Under the Curve) dofetylidu o 103% oraz zwiększenie wartości maksymalnego stężenia (C_{max}) o 93%. Dofetylid może powodować ciężkie arytmie komorowe związane z wydłużeniem odstępu QT, w tym *torsades de pointes*, które bezpośrednio związane są ze stężeniem dofetylidu w osoczu krwi.

Amantadyna i memantyna

Pacjenci przyjmujące amantadynę lub memantynę mogą być narażeni na zwiększone ryzyko niepożądanych zdarzeń neurologicznych, np. majaczenie (delirium) i mioklonie.

Leki metabolizowane głównie przez CYP2C8

Ogólnoustrojowa ekspozycja na leki metabolizowane głównie przez CYP2C8 może się zwiększać przy jednoczesnym podawaniu z TMP-SMZ. Przykłady obejmują paklitaksel, amiodaron, dapson, repaglinid, rozyglitazon oraz pioglitazon.

Paklitaksel i amiodaron mają wąski indeks terapeutyczny. W związku z tym nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania z TMP-SMZ.

Dapson

Zarówno dapson jak i TMP-SMZ mogą powodować methemoglobinemię, skąd wynika możliwość interakcji zarówno farmakokinetycznych, jak i farmakodynamicznych. Pacjentów otrzymujących dapson i TMP-SMZ należy kontrolować w kierunku methemoglobinemii. Jeśli możliwe, należy rozważyć alternatywne terapie.

Repaglinid, rosiglitazon, pioglitazon

Pacjentów otrzymujących repaglinid, rozyglitazon lub pioglitazon należy regularnie kontrolować w kierunku hipoglikemii.

Leki metabolizowane głównie przez CYP2C9

Ogólnoustrojowa ekspozycja na leki metabolizowane głównie przez CYP2C9 może wzrastać przy jednoczesnym podawaniu z TMP-SMZ. Przykłady obejmują kumaryny (warfarynę, acenokumarol, fenprokumon), fenytoinę oraz pochodne sulfonilomocznika (glibenlamid, gliklazyd, glipizyd, chlorpropamid oraz tolbutamid).

Kumaryny

U pacjentów otrzymujących kumaryny należy kontrolować krzepnięcie.

Fenytoina

Zaobserwowano 39% wydłużenie okresu półtrwania i 27% zmniejszenie klirensu fenytoiny po podaniu TMP-SMZ w dawkach standardowych. Pacjentów otrzymujących fenytoinę należy kontrolować w kierunku objawów toksycznego działania fenytoiny.

Pochodne sulfonilomocznika

Pacjentów otrzymujących pochodne sulfonilomocznika (w tym glibenklamid, gliklazyd, glipizyd, chlorpropamid i tolbutamid) należy regularnie kontrolować w kierunku hipoglikemii.

Digoksyna

Zwiększenie stężenia digoksyny we krwi może pojawić się podczas równoczesnego stosowania TMP-SMZ, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Należy kontrolować stężenie digoksyny w surowicy krwi.

Interakcje farmakodynamiczne oraz interakcje o niezdefiniowanym mechanizmie

Częstość występowania i nasilenie miętoksycznych i nefrotoksycznych działań niepożądanych może zwiększyć się, jeśli TMP-SMZ jest podawany jednocześnie z innymi lekami o potwierdzonym działaniu mielosupresyjnym lub nefrotoksycznym, takimi jak analogi nukleozydów, takrolimus, azatiopryna lub merkaptopuryna. Pacjenci przyjmujący TMP-SMZ jednocześnie z tymi lekami powinni być monitorowani z powodu możliwości wystąpienia mielo- i (lub) nefrotoksyczności.

Klozapina

Należy unikać jednoczesnego podawania z klozapiną lekiem mogącym powodować wystąpienie agranulocytozy.

Diuretyki

Zaobserwowano zwiększenie częstości występowania przypadków trombocytopenii u pacjentów w podeszłym wieku, przyjmujących równocześnie niektóre diuretyki, szczególnie tiazydy. U pacjentów przyjmujących diuretyki należy regularnie kontrolować liczbę płytek.

Metotreksat

Sulfonamidy, w tym sulfametoksazol, mogą współzawodniczyć z wiązaniem z białkami surowicy krwi oraz z nerkowym transportem metotreksatu, zwiększając tym samym frakcję wolnego metotreksatu i całkowity wpływ metotreksatu na organizm.

Zgłaszano przypadki pancytopenii u pacjentów przyjmujących jednocześnie trimetoprim i metotreksat (patrz punkt 4.4). Trimetoprim wykazuje niskie powinowactwo do ludzkiej reduktazy dehydrofolianowej, może natomiast zwiększać toksyczność metotreksatu, szczególnie jeśli występują czynniki ryzyka, takie jak: podeszły wiek, hipalbuminemia, nieprawidłowa czynność nerek, zmniejszenie rezerwy szpiku kostnego oraz u pacjentów otrzymujących wysokie dawki metotreksatu. Pacjentów z grupy ryzyka należy leczyć kwasem foliowym lub folinianem wapnia w celu przeciwdziałania niekorzystnemu wpływowi metotreksatu na hemopoezę.

Pirymetamina

Sporadycznie notowano niedokrwistość megaloblastyczną u pacjentów otrzymujących pirymetaminę w zapobieganiu malarii, w dawkach przekraczających 25 mg na tydzień, i przyjmujących równocześnie TMP-SMZ.

Leki oszczędzające potas (inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensynowego)

Wskutek działania oszczędzającego potas TMP-SMZ, należy zachować ostrożność, gdy TMP-SMZ jest podawany jednocześnie z innymi lekami, które zwiększają poziom potasu w surowicy, np. inhibitorami konwertazy angiotensyny oraz blokerami receptora angiotensyny, lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas i prednizolonem.

Cyklosporyna

Obserwowano przemijające pogorszenie czynności nerek u pacjentów leczonych TMP-SMZ i cyklosporyną po przeszczepie nerek.

Leki hipoglikemizujące.

Rzadko może wystąpić ciężka hipoglikemia. Należy ostrzec pacjenta i zalecić częstsze kontrolowanie stężenia glukozy we krwi. Może zaistnieć konieczność zmiany dawki doustnych leków przeciwcukrzycowych w trakcie i po zakończeniu stosowania leku Bactrim.

Wpływ na wyniki badań diagnostycznych

TMP- SMZ, a szczególnie trimetoprim, może powodować zafałszowanie wyników oznaczenia stężenia metotreksatu w surowicy za pomocą techniki kompetycyjnego wiązania z białkami, z zastosowaniem bakteryjnej reduktazy dihydrofolanu jako białka wiążącego. Nie występują jednak żadne interferencje, gdy pomiary stężenia metotreksatu wykonuje się metodą radioimmunologiczną.

Obecność TMP i SMZ może powodować zmianę wyników oznaczenia stężenia kreatyniny w osoczu, wykonywanych z zastosowaniem reakcji Jaffe'go z pikrynianem zasadowym. Może dochodzić do zawyżenia wyniku pomiaru stężenia kreatyniny w osoczu o około 10%.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie wykazano w sposób jednoznaczny ryzyka wystąpienia wad rozwojowych płodu u kobiet leczonych we wczesnym okresie ciąży kotrimoksazolem. Wyniki dwóch dużych badań obserwacyjnych wskazują na zwiększenie ryzyka samoistnego poronienia o 2 do 3,5 razy u kobiet, u których zastosowano trimetoprim w monoterapii lub w skojarzeniu z sulfametoksazolem w pierwszym trymestrze ciąży w porównaniu z kobietami, u których nie zastosowano antybiotyków lub zastosowano penicyliny. Badania na zwierzętach wskazują, że bardzo wysokie dawki kotrimoksazolu powodują malformacje płodu typowe dla antagonistów kwasu foliowego.

Ponieważ zarówno trimetoprim, jak i sulfametoksazol przenikają barierę łożyska i mogą wpływać na metabolizm kwasu foliowego, zastosowanie produktu Bactrim w ciąży można rozważyć jedynie w przypadkach, gdy spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu. W takim przypadku pacjentkom w ciąży lub kobietom, które planują zajść w ciążę podczas leczenia produktem Bactrim zaleca się podawanie kwasu foliowego w dawce 5 mg na dobę. W miarę możliwości należy unikać stosowania produktu Bactrim w ostatnim okresie ciąży ze względu na ryzyko wystąpienia żółtaczki jąder podkorowych mózgu u noworodka (patrz punkt 5.2).

Karmienie piersią

Zarówno trimetoprim, jak i sulfametoksazol przenikają do mleka ludzkiego. Chociaż ilość leku przyjmowana przez dziecko karmione mlekiem leczonej kotrimoksazolem matki jest niewielka, należy rozważyć ryzyko dla dziecka (żółtaczka jąder podkorowych mózgu, nadwrażliwość) wobec oczekiwanych korzyści terapeutycznych dla matki (patrz punkt 5.2).

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych.

4.8 Działania niepożądane

W zalecanych dawkach Bactrim jest z reguły dobrze tolerowany. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są wysypki skórne i zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Poniżej zastosowano następujące kryteria określające częstość występowania:

bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ i $< 1/10$, niezbyt często $\geq 1/1000$ i $< 1/100$, rzadko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$, bardzo rzadko $< 1/10\ 000$). Nieznana (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			leukopenia, granulocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość (megaloblastyczna, hemolityczna/ autoimmunologiczna, aplastyczna)	methemoglobinemia, agranulocytoza, pancytopenia	
Zaburzenia serca				alergiczne zapalenie mięśnia sercowego	
Wady wrodzone oraz ciąża, poród i okres okołoporodowy					poronienie samoistne
Zaburzenia ucha i błędnika				szumy uszne, zawroty głowy	
Zaburzenia oka				zapalenie błony naczyniowej oka	zapalenie naczyń siatkówki
Zaburzenia żołądka i jelit	mdłości, wymioty	biegunka, rzekomobłoniaste zapalenie jelit	zapalenie języka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej		ostre zapalenie trzustki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			ból żył i zapalenie żył		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	podwyższone poziomy aminotransferazy	podwyższony poziom bilirubiny, zapalenie wątroby	cholestaza	martwica wątroby	zespół zanikania przewodów żółciowych
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje nadwrażliwości/ reakcje alergiczne (gorączka, obrzęk naczynioruchowy, reakcje	

				anafilaktoidal-ne, choroba posurowicza	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenia grzybicze, np. kandydoza			
Badania diagnostyczne					hiperkaliemia, hiponatremia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			hipoglikemia		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				rabdomioliza	bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia układu nerwowego		drgawki	neuropatia (w tym neuropatia obwodowa i parestezja)	ataksja, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, objawy rzekomoooponowe	zapalenie naczyń mózgowych
Zaburzenia psychiczne			omamy		
Zaburzenia nerek i układu moczowego	zwiększone stężenie azotu mocznikowego krwi, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy	zaburzenie czynności nerek	krystaluria	śródmiąższowe zapalenie nerek, zwiększona diureza	kamica moczowa (kamienie nerkowe)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				nacieki płucne	zapalenie naczyń płucnych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wykwity polekowe, złuszczenia zapalenie skóry, wysypka, wysypka grudkowo-plamista, wysypka	pokrzywka		rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka,	ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa (zespół Sweeta)

	odropodobna , rumień, świąd			wysypka polekowa, której towarzyszy eozynofilia i objawy ogólnoustrojowe, ostra uogólniona osutka kropkowa	
Zaburzenia naczyniowe				plamica, plamica Henocha- Schönleina	Wstrząs krążeniowy, zapalenie naczyń, martwicze zapalenie naczyń, ziarniniakowa- tość z zapaleniem naczyń, guzkowe zapalenie tętnic

Opis wybranych zdarzeń niepożądanych

Wstrząs krążeniowy

W związku ze stosowaniem sulfametoksazolu z trimetoprymem — zwłaszcza u pacjentów z osłabioną odpornością — występowały przypadki wstrząsu krążeniowego, często z jednoczesną gorączką, niereagującego na standardowe leczenie nadwrażliwości.

Większość obserwowanych zmian hematologicznych przebiegała łagodnie, bezobjawowo i ustępowała po odstawieniu leku.

Jak w przypadku każdego leku, u pacjentów z nadwrażliwością na składniki leku mogą wystąpić reakcje alergiczne. Najczęstsze reakcje skórne obserwowane podczas stosowania produktu Bactrim wykazywały na ogół niewielkie nasilenie i szybko ustępowały po odstawieniu leku.

Nacieki płucne obserwowane w związku z eozynofilowym lub alergicznym zapaleniem pęcherzyków płucnych mogą objawiać się kaszlem i dusznością (patrz punkt 4.4).

Duże dawki TMP, jakie stosuje się w leczeniu zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii*, indukują u znacznej liczby pacjentów postępujące, ale odwracalne zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Nawet po zastosowaniu w standardowych dawkach, TMP może spowodować hiperkaliemię u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu potasu, z niewydolnością nerek lub przyjmujących produkty lecznicze zwiększające stężenie potasu (patrz punkt 4.4).

Notowano przypadki hipoglikemii u osób niechorujących na cukrzycę leczonych TMP-SMZ, występującej zwykle po kilku dniach leczenia (patrz punkt 4.5). Na szczególne ryzyko narażeni są pacjenci z zaburzoną czynnością nerek, chorobami wątroby, niedożywieni lub otrzymujący duże dawki TMP-SMZ.

U niektórych pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki występowały ciężkie choroby, w tym AIDS.

U pacjentów leczonych kotrimoksazolem zgłaszano przypadki kamicy moczowej. Opisywano kamienie nerkowe powstałe przez 100% lub częściową agregację kryształów N-acetylosulfametoksazolu. Określono związek przyczynowy dla kamicy moczowej spowodowanej w 100% lub częściowo przez metabolity produktu leczniczego Bactrim, gdy u pacjenta spełnione są określone czynniki ryzyka.

Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów zakażonych HIV

Rodzaje działań niepożądanych w tej grupie pacjentów są podobne do występujących w ogólnej populacji pacjentów leczonych produktem leczniczym Bactrim. Niektóre działania niepożądane mogą występować jednak częściej i mieć inny obraz kliniczny.

Różnice te dotyczą następujących układów i narządów:

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia, granulocytopenia, trombocytopenia	
Zaburzenia żołądka i jelit	jadłowstręt, mdłości, wymioty, biegunka	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka (zwykle z pojawieniem się wysypki plamisto-grudkowej)	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	podwyższony poziom aminotransferaz	
Badania diagnostyczne	hiperkaliemia	hiponatremia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipoglikemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka plamisto-grudkowa, świąd	

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Wśród objawów *ostrego* przedawkowania mogą wystąpić nudności, wymioty, biegunka, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia umysłowe i wzrokowe; w ciężkich przypadkach mogą wystąpić krystaluria, krwimocz i bezmocz.

W przypadku *przewlekłego* przedawkowania może dochodzić do zahamowania czynności szpiku, objawiającego się trombocytopenią lub leukopenią, a także innymi nieprawidłowościami w obrazie krwi wynikającymi z niedoboru kwasu folinowego.

Leczenie

W zależności od objawów, należy wdrożyć postępowanie zapobiegające dalszemu wchłanianiu leku, zwiększyć wydalanie nerkowe poprzez stosowanie diurezy wymuszonej (alkalizacja moczu zwiększa wydalanie sulfametoksazolu), zastosować hemodializę (uwaga! dializa otrzewnowa nie jest skuteczna), kontrolować obraz krwi i stężenie elektrolitów. W razie pojawienia się żółtaczk lub znacznych nieprawidłowości w składzie krwi konieczne jest zastosowanie odpowiedniego leczenia. Może być wskazane domięśniowe podawanie 3-6 mg folinianu wapnia przez 5-7 dni w celu przeciwdziałania wpływowi trimetoprimu na hemopozę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwważakne do stosowania ogólnego o właściwościach bakteriobójczych, sulfonamidy z trimetoprimem, kod ATC: J 01 EE 01

Mechanizm działania

Bactrim zawiera kotrimoksazol: dwie substancje czynne - sulfametoksazol i trimetoprim - działające synergicznie poprzez sekwencyjne blokowanie dwóch enzymów bakteryjnych, które katalizują kolejne etapy biosyntezy kwasu folinowego drobnoustrojów.

Zwykle powoduje to działanie bakteriobójcze *in vitro* w stężeniach, w których pojedyncze substancje działają jedynie bakteriostatycznie. Dodatkowo kotrimoksazol działa często skutecznie na bakterie odporne na jedną z dwóch składających się na niego substancji.

Kotrimoksazol działał przeciwbakteryjnie w badaniach *in vitro* na szerokie spektrum Gram-dodatnich i Gram-ujemnych szczepów chorobotwórczych, chociaż ich wrażliwość może zależeć od rejonu geograficznego.

Drobnoustroje zwykle wrażliwe (MIC <80 mg/l)*

- ziarniaki: *Moraxella catarrhalis*
- pałeczki Gram-ujemne: *Haemophilus influenzae* (β-laktamazo-dodatnie, β-laktamazo-ujemne), *Haemophilus parainfluenzae*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, inne *Citrobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, inne *Klebsiella* spp., *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, inne *Serratia* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*, inne *Yersinia* spp., *Vibrio cholerae*
- różne pałeczki Gram-ujemne: *Edwardsiella tarda*, *Alcaligenes faecalis*, *Pseudomonas cepacia*, *Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei*

W oparciu o kliniczne doświadczenie następujące drobnoustroje uznawane są za wrażliwe: *Brucella*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis jirovecii*, *Cyclospora cayetanensis*.

Częściowo wrażliwe drobnoustroje (MIC = 80-160 mg/l)*

- ziarniaki: *Staphylococcus aureus* (metacyliny-wrażliwy i metacyliny-oporny), *Staphylococcus* spp. (koagulazo-ujemny), *Streptococcus pneumoniae* (penicyliny-wrażliwy, penicyliny-oporny)

- pałeczki Gram-ujemne: *Haemophilus ducreyi*, *Providencia rettgeri*, inne *Providencia* spp., *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Stenotrophomonas maltophilia* (dawniej *Xanthomonas maltophilia*)
- różne pałeczki Gram-ujemne: *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (głównie *A. baumannii*), *Aeromonas hydrophila*

Drobnoustroje odporne (MIC >160 mg/l)*

- *Mycoplasma* spp., *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*

* równoważnik sulfametoksazolu

Jeśli podejmowane jest leczenie empiryczne kotrimoksazolem, należy ustalić czy szczepy bakterii z zasady na niego wrażliwe nie wykazują na danym obszarze oporności na lek.

W celu wykluczenia oporności, szczególnie w przypadku zakażeń, które mogą być wywołane przez częściowo wrażliwe patogeny, należy zbadać pod względem wrażliwości wyizolowane drobnoustroje.

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dla Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum. Są one wymienione tutaj:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Brak jest wartości granicznych EUCAST dla niektórych gatunków (*Neisseria meningitidis* i innych gatunków nie należących do *Enterobacterales*, w tym *Pseudomonas* spp. i innych niewymagających (niewybrednych), niefermentujących glukozy pałeczek Gram-ujemnych, z wyłączeniem *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *Burkholderia cepacia* complex i *Stenotrophomonas maltophilia*), dla których MIC (minimalne stężenie hamujące) i kryteria interpretacyjne dyfuzji krążkowej do badania wrażliwości zostały ustanowione przez Instytut Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych (CLSI) dla kotrimoksazolu i są wymienione tutaj: CLSI M100 - Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing - <https://em100.edaptivedocs.net/Login.aspx>.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym sulfametoksazol i trimetoprim ulegają szybkiemu i całkowitemu (90%) wchłanianiu w górnym odcinku przewodu pokarmowego, a maksymalne stężenie osiągane jest po 2-4 godzinach po przyjęciu dawki.

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 800 mg sulfametoksazolu i 160 mg trimetoprimu maksymalne stężenie w osoczu osiąga wartość od 40 do 80 µg/mL w przypadku sulfametoksazolu i od 1,5 do 3 µg/mL w przypadku trimetoprimu w ciągu 1-4 godzin. Po ponownym podaniu powyższych dawek w odstępach 12-godzinnych minimalne stężenie w osoczu na stałym poziomie, osiągane jest po 2-3 dniach i wynosi odpowiednio od 1,3 do 2,8 µg/mL w przypadku trimetoprimu i od 32 do 63 µg/mL w przypadku sulfametoksazolu.

Biodostępność

Wchłanianie TMP (trimetoprimu) i SMZ (sulfametoksazolu) jest całkowite, co odzwierciedla bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym osiągająca 100% w przypadku obu leków.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 1,6 l/kg dla TMP i około 0,2 l/kg dla SMZ, podczas gdy wiązanie przez białka osocza osiąga 37% dla TMP i 62% dla SMZ.

Wykazano łatwiejsze przenikanie trimetoprimu niż sulfametoksazolu do niezmienionej zapalnie tkanki gruczołu krokowego, płynu nasiennego, wydzieliny pochwy, śliny, prawidłowej i zmienionej zapalnie tkanki płuc, żółci. W przypadku płynu mózgowo-rdzeniowego i cieczy wodnistej przenikanie jest podobne w przypadku obu substancji.

Znaczna ilość trimetoprimu i mniejsza sulfametoksazolu przenikają z krwiobiegu do płynu śródmiąższowego i innych pozanaczyniowych płynów w organizmie. Stężenie sulfametoksazolu i trimetoprimu jest większe niż minimalne stężenie hamujące w przypadku większości wrażliwych drobnoustrojów.

U ludzi trimetoprim i sulfametoksazol wykrywa się w tkankach płodu (łożysko, wątroba, płuca), we krwi pępowinowej i płynie owodniowym, co wskazuje na przenikanie obu leków przez łożysko. Ogólnie stężenie trimetoprimu u płodu jest podobne, a sulfametoksazolu mniejsze niż u matki (patrz punkt 4.6).

Oba składniki kotrimoksazolu są wydzielane do mleka ludzkiego. Stężenia w mleku ludzkim są podobne w przypadku trimetoprimu i mniejsze w przypadku sulfametoksazolu w porównaniu do stężenia w surowicy krwi (patrz punkt 4.6).

Metabolizm

Około 30% dawki TMP jest metabolizowane. Na podstawie wyników badania *in vitro* z wykorzystaniem ludzkich mikrosomów wątrobowych, nie można wykluczyć udziału CYP3A4, CYP1A2 i CYP2C9 w metabolizmie tlenowym TMP. Głównymi metabolitami trimetoprimu są 1- i 3-tlenki oraz 3- i 4-wodorotlenki. Niektóre z tych metabolitów są mikrobiologicznie czynne.

Około 80% dawki SMZ jest metabolizowane w wątrobie, głównie do N₄ acetylopochodnej (≈ 40% dawki) i w mniejszym stopniu przez sprzęganie z glikozydem kwasu glukuronowego. SMZ podlega także metabolizmowi oksydacyjnemu. Pierwszy etap szlaku oksydacyjnego, który prowadzi do tworzenia pochodnej hydroksyloaminowej, jest katalizowany przez CYP2C9.

Eliminacja

Okresy półtrwania obu substancji są podobne (wynoszą średnio 10 godzin dla trimetoprimu i średnio 11 godzin dla sulfametoksazolu).

Okresy półtrwania nie ulegają znacznym zmianom u pacjentów w podeszłym wieku.

Obie substancje, jak również ich metabolity, są prawie całkowicie wydalone przez nerki w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego, powodując że stężenie w moczu obu substancji czynnych jest znacznie wyższe niż we krwi. Około dwie trzecie dawki TMP i jedna piąta dawki SMZ są wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Całkowity klirens TMP w osoczu wynosi 1,9 mL/min/kg. Całkowity klirens SMZ w osoczu wynosi 0,32 mL/min/kg. Niewielka ilość każdej substancji jest wydalana z kałem.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (z klirensem kreatyniny w przedziale od 15 do 30 mL/min) okres półtrwania w fazie eliminacji trimetoprimu i sulfametoksazolu wydłuża się, dlatego konieczne jest odpowiednie dostosowanie dawkowania.

Farmakokinetyka w specjalnych populacjach:

Osoby w podeszłym wieku

Ze względu na znaczenie klirensu nerkowego w procesie eliminacji TMP i biorąc pod uwagę, że klirens kreatyniny zmniejsza się fizjologicznie wraz z wiekiem, należy spodziewać się obniżenia klirensu

nerkowego i klirensu całkowitego TMP wraz z wiekiem. Wiek w mniejszym stopniu wpływa na farmakokinetykę SMZ, jako że klirens nerkowy SMZ stanowi zaledwie 20% klirensu całkowitego SMZ.

Dzieci

Wyniki różnych klinicznych badań farmakokinetycznych w populacji pediatrycznej z prawidłową czynnością nerek potwierdziły, że farmakokinetyka obydwu składników produktu Bactrim, TMP i SMZ w tej populacji jest zależna od wieku. Mimo że eliminacja TMP-SMZ jest ograniczona u noworodków, w ciągu dwóch pierwszych miesięcy życia, następnie dochodzi do zwiększenia eliminacji zarówno TMP jak i SMZ, zwiększenia klirensu całkowitego i skrócenia okresu półtrwania w fazie eliminacji. Różnice są najbardziej istotne u niemowląt (w wieku >1,7 miesięcy do 24 miesięcy) i zmniejszają się wraz z wiekiem, w porównaniu do małych dzieci (w wieku 1 roku do 3,6 lat), dzieci (7,5 lat i < 10 lat) i dorosłych (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka obydwu składników produktu Bactrim, TMP i SMZ, w populacji pediatrycznej z prawidłową czynnością nerek jest zależna od wieku. Eliminacja TMP-SMZ jest zmniejszona u noworodków w ciągu dwóch pierwszych miesięcy życia, a następnie wzrasta wraz ze wzrostem klirensu całkowitego i skróceniu ulega okresu półtrwania w fazie eliminacji zarówno TMP jak i SMZ. Różnice są największe wśród niemowląt (w wieku >1,7 miesięcy do 24 miesięcy) i zmniejszają się wraz z wiekiem, w porównaniu do małych dzieci (w wieku 1 roku do 3,6 lat), dzieci (w wieku 7,5 lat i < 10 lat) i dorosłych (patrz punkt 4.2).

Niewydolność nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 15-30 mL/min) okres półtrwania w fazie eliminacji obu składników są wydłużone, co wymaga dostosowania schematu dawkowania. Przerywana lub ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa nie wpływa w istotny sposób na eliminację TMP-SMZ (trimetoprim-sulfametoksazol). TMP i SMZ są usuwane w istotnym stopniu w czasie hemodializy i hemofiltracji. Sugeruje się, aby zwiększyć o 50% dawkę TMP-SMZ po każdej sesji hemodializy. U dzieci z niewydolnością nerek (CL_{Cr} < 30 mL/min) klirens TMP jest zmniejszony, a połowiczny czas eliminacji wydłużony. Dawkowanie TMP-SMZ u pacjentów pediatrycznych z niewydolnością nerek powinno zależeć od czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Niewydolność wątroby

Farmakokinetyka TMP i SMZ u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby nie różni się w sposób znamieny od obserwowanej u zdrowych osób.

Pacjenci z mukowiscydozą

U pacjentów z mukowiscydozą klirens nerkowy TMP oraz metaboliczny klirens SMZ są zwiększone. W konsekwencji w przypadku obu leków całkowity klirens w osoczu jest zwiększony, a okres półtrwania w fazie eliminacji skrócony.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach bardzo wysokie dawki kotrimoksazolu powodowały wady rozwojowe płodu typowe dla antagonizmu kwasu foliowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza zdyspergowana

Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)

Sorbitol 70% (E 420)
Polisorbat 80
Esencja bananowa 85509 H (zawiera glikol propylenowy (E 1520))
Esencja waniliowa 73690-36 (zawiera etanol)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Po otwarciu butelki z lekiem, produkt Bactrim syrop należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 20 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka 100 mL z oranżowego szkła z nakrętką PE, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Przed użyciem należy wstrząsnąć butelką w celu równomiernego wymieszania syropu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EUMEDICA Pharmaceuticals GmbH
Basler Straße 126
DE-79540 Lörrach
Niemcy
e-mail: info@eumedicapharmaceuticals.de

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr R/3126

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.07.1994
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.02.2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**