

Handwritten signature

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ



1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Bactrim (200 mg + 40 mg)/5 ml сируп

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Sulfamethoxazole + Trimethoprim

Bactrim (200 mg + 40 mg)/5 ml сируп

5 ml сируп (една лажичка) содржи: 200 mg sulfamethoxazole и 40 mg trimethoprim

Комбинацијата на sulfamethoxazole со trimethoprim во тежински сооднос од 5:1 е позната како co-trimoxazole.

Помошни супстанции со познато дејство: сорбитол.

Целосна листа на ексципиенси, види дел 6.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Сируп

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Bactrim може да се користи само кога придобивките од лекот се поголеми во однос на ризикот, по проверка на епидемиолошките податоци и отпорноста на бактериите.

Индикации за користење на лекот се ограничени за инфекции од микроорганизми осетливи на co-trimoxazole (видете дел 5).

При одлучувањето за третман со Bactrim треба да се даде официјална препорака за правилна употреба на антибактериски лекови.

Производот Bactrim треба да се употребува за лекување или спречување на инфекции само во случаи ако е потврдено или постои основано сомневање дека се предизвикани од бактерии или други микроорганизми осетливи на активните супстанции на овој лек. Во отсуство на такви податоци во процесот на изборот на антибиотска терапија треба да се земат во предвид локалните епидемиолошки услови и подложноста на овие микроорганизми и осетливоста на микроорганизмите.

Лекот Bactrim се иднизира за лекување кај возрасни, млади и деца на возраст над 6 недели (види точка 4.3).

Индикации за користење на лекот:

- респираторна инфекција – во случај на акутно влошување на хроничен бронхитис;
- воспаление на средното уво;
- инфекција на хранопроводот, вклучувајќи цревен тифус и „патничка“ дијареа;



- третирање и превенција (примарна и секундарна) на воспаление на белите дробови предизвикана од *Pneumocystis jirovecii* кај возрасни и деца, особено кај луѓе со тешки имунолошки нарушувања;
- инфекција на уринарниот тракт и шанкроид;

4.2 Дозирање и начин на употреба

Забелешка: Bactrim сирупот главно се препорачува за деца на возраст до 12 години.

Кај млади на возраст постари од 12 години може да се дава лекот Bactrim 400 mg + 80 mg таблети или Bactrim Forte 800 mg + 160 mg таблети.

Дозирање

Деца на возраст до 12 години

Дозите кај деца одговараат на просек од 30 mg/kg на ден sulfamethoxazole, 6 mg/kg на ден trimethoprim во две поделени дози.

Табела 1. Препорачаната доза кај деца зависно од возраста на детето (од 12 година од животот) претставено во табелата подолу:

Возраст	Доза која се дава на секои 12 часа	
	Мерни лажички од 5 ml	Волумен ml
6 недели - 5 месеци	½	2,5
6 месеци - 5 години	1	5
6 години - 12 години	2	10

Возрасни и млади над 12 години со уредна бубрежна функција

Четири лажички (20 ml) Bactrim сируп, на секои 12 часа.

Во случај на тешки инфекции, дозата може да се зголеми на 6 лажички (30 ml) Bactrim сируп на секои 12 часа.

Минималната доза за долготраен третман (над 14 дена) е 2 лажички (10 ml) Bactrim сируп на секои 12 часа.

Внимание. Кај млади постари од 12 години може да се дава лекот Bactrim 400 mg + 80 mg таблети. Една таблета одговара на две лажички сируп.

Во случај на акутна инфекција Bactrim се применува најмалку 5 дена или до моментот кога повеќе нема да има симптоми на инфекција и тоа во период од најмалку 2 дена. Доколку по 7 дена од третманот нема клиничко подобрување треба повторно да се провери состојбата на пациентот.

*Воспаление на бели дробови предизвикано од *Pneumocystis jirovecii*:*

При третманот, се зема доза не поголема од 100 mg/kg на ден sulfamethoxazole и 20 mg/kg на ден trimethoprim во еднакво поделени дози распоредени на секои 6 часа во период од 14 дена.

Табела 2. Максимална доза според телесната тежина кај пациенти со воспаление на белите дробови предизвикано од *Pneumocystis carinii*:



Телесна тежина [kg]	Дозата од сирупот на секои 6 часа	
	Мерни лажички од 5 ml	волумен (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

При превенција на воспаление на белите дробови предизвикано од *Pneumocystis jirovecii* препорачана доза кај адолесценти и возрасни е 4 лажички сируп Bactrim еднаш на ден. Резултатите од испитувањата кај пациенти заразени со вирусот ХИВ исто така укажуваат на ефикасност доколку се зема доза од 2 лажички еднаш на ден од сирупот Bactrim.

Кај деца, при лечењето на воспаление на белите дробови предизвикано од *Pneumocystis jirovecii*, препорачаната дневна доза е 750 mg/m^2 на ден sulfamethoxazole со 150 mg/m^2 на ден trimethoprim поделени во 2 еднакви дози во наредните 3 дена од неделата. Вкупната дневна доза не треба да надминува 1600 mg sulfamethoxazole и 320 mg trimethoprim.

Табела 3: Доза од сирупот Bactrim (200 mg + 40 mg) препорачана за деца при лечењето на воспаление на белите дробови предизвикано од *Pneumocystis jirovecii*:

Површината на телото [m ²]	Дозата која се дава на секои 12 часа	
	Мерни лажички од 5 ml	Волумен (ml)
0,26	½	2,5
0,53	1	5
1,06	2	10

Третман со единечна доза при полесна, акутна инфекција на уринарниот тракт

Поради потребата од висока единечна доза се препорачува да се користи производот Bactrim Forte или Bactrim таблети.

Ако пациентот не е во состојба да ги голтне таблетите препорачаната доза е 8 до 12 лажички сируп Bactrim применети еднаш на ден, препорачано е да се земат навечер, по вечерата или пред спиење.

Третман на шанкроид

Поради потребата од голема единечна доза се препорачува да се користи производот Bactrim Forte или Bactrim таблети.

Ако пациентот не е во состојба да ги голтне таблетите препорачаната доза е 4 лажички сируп Bactrim на секои 12 часа. Доколку по 7 дена нема видливи знаци на подобрување, терапија со лекот треба да продолжи во наредните 7 дена. Сепак, треба да се има во предвид дека недостатокот од реакција на третманот може да значи дека болеста е предизвикана од резистентни соеви.

Дозирање кај лица со бубрежна инсуфициенција

Препорачана шема на дозирање кај пациенти со бубрежна инсуфициенција:

Креатинин клиренс од $> 30 \text{ ml/min}$: стандардна доза.

Креатинин клиренс 15 - 30 ml/min: половина од стандардна доза.

Креатинин клиренс <15 ml/min, лекот Vactrim е контраиндициран (види точка 4.3).

Дозирање кај пациенти на дијализа

Пациентите кои се на хемодијализа првично треба да добијат нормална доза за лекување со TMP-SMZ, а потоа и половина доза по секоја хемодијализа.

Перитонеалната дијализа предизвикува минимална елиминација на TMP-SMZ. Не се препорачува употреба на TMP-SMZ кај пациенти со перитонеална дијализа.

Дозирање кај постари лица

Кај постари пациенти со уредна бубрежна функција се препорачува да се користи истата доза која што се препорачува за возрасни.

Начин на употреба

Лекот треба да се зема перорално. Најефикасно е земање на лекот по оброкот со доволна количина на течност.

4.3 Контраиндикации

Vactrim е контраиндициран во следните случаи:

- кај пациенти со хиперсензитивност на активните состојки или било кој од ексципиентите наведени во дел 6.1;
- кај пациенти со значително оштетување на црнодробниот паренхим;
- кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција, со клиренс на креатинин <15 ml/min (види точка 4.2);
- кај пациенти кои примаат dofetilide (види дел 4.5);
- кај деца во периодот од првите 6 недели од животот.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Во случај на осип на кожата или други сериозни несакани ефекти веднаш треба да се прекине употребата на лекот.

Треба многу да се внимава при давање на лекот Vactrim кај пациенти со тешка алергија или астма наведени во упатството.

Зголемен ризик од несакани ефекти со висок интензитет постои:

- кај постарите лица,
- кај пациенти кај кои истовремено постојат и други болести како на пример нарушување на функцијата на бубрезите и/или на црниот дроб,
- кај пациенти кои истовремено земаат други лекови (ризикот зависи од дозата и од времетраењето на терапијата).

Тешки несакани ефекти

Ретко се забележани фатални случаи поврзани со појавата на несакани ефекти, како што се: абнормалности во составот на крвта, појава на тешка форма на еритема мултиформе (Stevens-Johnson синдром), токсична епидермална некролиза (Lyerl синдром ang. TEN од Toxic Epidermal Necrolysis), осип од лекови придружено со зголемување на бројот на бели крвни клетки еозинофили во крвта како и системски



симптоми (ang. DRESS од Drug Rash with Eosinophilia and Sytemic Symptoms) и фулминантна хепатална некроза.

- За време на користење на лекот Bactrim пријавено е дека постои опасност по живот од осип по кожата: Stevens–Johnson синдром, токсична епидермална некролиза.
- Пациентите треба да бидат информирани за знаците и симптомите и треба внимателно да се следи нивната реакција на кожата. Најголем ризик од појава на Stevens–Johnson синдром и токсична епидермална некролиза има во текот на првите недели од третманот.
- Ако кај пациентот се појават знаци или симптоми на Stevens–Johnson синдром или на токсична епидермална некролиза (пр. прогресивен осип на кожата често со плускавици или промена на мукозните мембрани) треба да се прекине користењето на лекот Bactrim.
- Најдобри резултати во случај на Stevens–Johnson синдром и на токсична епидермална некролиза носи рана дијагноза и итен прекин на користење на лекот во кој се сомневате. Итниот прекин на користење на лекот ќе донесе подобри резултати.
- Доколку кај пациентот за време на користење на лекот Bactrim се појави Stevens–Johnson синдром, токсична епидермална некролиза, никогаш повторно не може да го користи лекот Bactrim.

Со цел да се намали ризикот од појава на несаканите ефекти третманот со Bactrim треба да биде што е можно пократок особено кај постарите лица.

Хиперсензитивни и алергиски реакции

Белодробните инфилтрати забележани со еозинофилија или со алергиско воспаление на пулмоналните алвеоли може да се манифестираат како кашлица и диспнеа. Ако овие симптоми се појават или станат сериозни треба повторно да се прегледа пациентот и да се прекине со лекувањето со лекот Bactrim.

Ефекти врз бубрезите

Сулфонамидите, вклучувајќи го и лекот Bactrim можат да предизвикаат зголемена диуреза, особено кај пациенти со едем со срцевото потекло.

Кај пациенти кои земаат високи дози од лекот Bactrim, кај пациенти со воспаление на белите дробови предизвикано од *Pneumocystis jirovecii* или кај пациенти кои ја земаат стандардната доза на лекот Bactrim кај кои постои нарушувања на метаболизмот на калиумот или бубрежна инсуфициенција или кои примаат лекови кои предизвикуваат хиперкалемија (види точка 4.5) треба точно да се следи нивото на калиум во крвниот серум како и функцијата на бубрезите.

Специфична популација на пациенти

Во случај на оштетување на бубрезите, дозата треба соодветно да се прилагоди (види дел 4.2). Пациенти со тешко бубрежно нарушување (т.е. со клиренс на креатинин 15-30 ml/min) кои примаат TMP-SMZ треба внимателно да бидат следени порди можноста од појава на знаци и симптоми на токсичност како што се гадење, повраќање и хиперкалемија.

Долгорочен третман

Пациентите кои имаат продолжена терапија со лекот Bactrim треба да прават редовна контрола на крвта. Во случај на значително намалување на било кој од вредностите на крвта треба да се прекине со користење на лекот Bactrim.

Освен во исклучителни ситуации, не се препорачува употреба на лекот Bactrim кај пациенти со сериозни хематолошки нарушувања.

Забележани се случаи на панцитопенија кај пациенти кои примале co-trimoxazole (види дел 4.3 и 4.5).

Хематолошки несакани ефекти поврзани со недостаток на фолна киселина може да се појават кај постарите пациенти, кај пациенти со претходно постоечки дефицит на фолна киселина или кај пациенти со бубрежна инсуфициенција. Тие исчезнуваат по употребата на фолна киселина.

При долготрајна употреба на лекот Bactrim (особено кај пациенти со оштетување на бубрезите) треба да се прави редовна проверка на урината и на функцијата на бубрезите. Во периодот на користење на лекот треба да се пијат многу течности и да има зголемена диуреза за да се избегне кристалурија.

Со оглед на потенцијалната можност за појава на хемолиза лекот Bactrim не треба да се дава на пациенти со дефицит на G6PD, освен доколку тоа не е неопходно. Во тој случај треба да се даде минималната доза од лекот.

Како и кај други лекови кои содржат сулфонамиди, се препорачува претпазливост при лекување на пациенти со порфирија и дисфункција на тироидната жлезда.

Пациентите кои се сметаат како „лица со бавна ацетилација“ можат да имаат поголема склоност на индивидуална реакција на сулфонамидите (феномен идиосинкразија). Лекот содржи сорбитол. Не треба да се дава на пациенти со ретки наследни проблеми на нетолеранција кон фруктоза.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Фармакокинетски интеракции

Лекови транспортирани со OCT2

Trimethoprim е инхибитор на органскиот транспортер на катјони 2 (англиски Organic Cation Transporter 2, OCT2) и слаб инхибитор на CYP2C8. Sulfamethoxazole е слаб инхибитор на CYP2C9.

Системската изложеност на лекови транспортирани со OCT2 може да се зголеми кога се даваат истовремено во комбинација со TMP-SMZ (trimethoprim-sulfamethoxazole). Примерите вклучуваат dofetilide, amantadine, memantine и lamivudine.

Dofetilide

TMP-SMZ не треба да се користи во комбинација со dofetilide (види дел 4.3).

Докажано е дека trimethoprim ја инхибира бубрежната секреција на dofetilide. Комбинацијата на trimethoprim (160 mg) и sulfamethoxazole (800 mg) применета на



секои 12 часа заедно со dofetilide во доза од 500 µg на секои 12 часа во период од 4 дена предизвикало зголемување на областа под кривата на концентрацијата зависно од времето (AUC - Area Under the Curve) на dofetilide на 103% како и зголемување на максимална концентрација (C_{max}) на 93%. Dofetilide може да предизвика сериозна вентрикуларна аритмија поврзана со 6 продолжени интервали - QT, вклучувајќи и *torsades de pointes* кои директно се поврзани со концентрација на dofetilide во крвната плазма.

Amantadine и memantine

Пациентите кои примаат amantadine или memantine можат да бидат изложени на поголем ризик од несакани невролошки ефекти како на пример бунило (делириум) и миоклонус.

Лекови метаболизирани главно со CYP2C8

Системската изложеност на лекови метаболизирани главно со CYP2C8 може да се зголеми при истовремено давање на TMP-SMZ. Примери се: paclitaxel, amiodarone, dapsonе, repaglinide, rosiglitazone и pioglitazone.

Paclitaxel и amiodarone имаат тесен терапевтски индекс. Како резултат на тоа, не се препорачува истовремено да се употребаат со TMP-SMZ.

Dapsone

Dapsone исто како и TMP-SMZ може да предизвика метхемоглобинемија од каде што произлегува можноста како за фармакокинетски така и за фармакодинамски интеракции. Пациентите кои примаат dapsone и TMP-SMZ треба да се насочат кон следење на метхемоглобинемијата. Доколку е можно треба да се разгледаат алтернативни терапии.

Repaglinide, rosiglitazone, pioglitazone

Пациентите кои се на repaglinide, rosiglitazone, pioglitazone треба редовно да прават контроли за хипогликемија.

Лекови метаболизирани главно со CYP2C9

Системската изложеност на лекови метаболизирани главно со CYP2C8 може да се зголеми при истовремено давање на TMP-SMZ. Примерите вклучуваат кумарин (warfarin, acenocoumarol, phenprocoumon), phenytoin и сулфониуреа (glibenclamide, gliclazide, glipizide, chlorpropamide и tolbutamide).

Кумарин

Кај пациенти кои примаат кумарини мора да се контролира згругчување на крвта.

Phenytoin

Забележано е зголемување на полуживотот за 39% и 27% намалување на клиренсот на phenytoin по давањето на TMP-SMZ во стандардните дози. Пациентите кои користат phenytoin треба да се испитаат за појава на токсични симптоми од делувањето на phenytoin.

Сулфониуреа

Пациентите кои примаат сулфониуреа (вклучувајќи glibenclamide, gliclazide, glipizide, chlorpropamide и tolbutamide) треба да прават редовни контроли за хипогликемија.

Digoxine

Зголемената концентрација на digoxine во крвта може да се појави при истовремена примена на TMP-SMZ, особено кај постарите пациенти. Треба да се следи концентрацијата на digoxine во крвниот серум.

Фармакодинамски интеракции и интеракција со недефиниран механизам

Честото појавување и интензивирање на миелотоксични и нефротоксични несакани ефекти може да се зголеми ако TMP-SMZ се дава истовремено со други лекови со потврден миелосупресивен или нефротоксичен ефект како што се нуклеозидни аналози, tacrolimus, azathioprine или mercaptopurine. Пациентите кои истовремено земаат TMP-SMZ и други лекови треба да бидат следени поради можноста од појава на миело и (или) нефротоксичност.

Clozapine

Треба да се избегнува истовремена употреба на clozapine со лек кој може да предизвика појава на агранулоцитоза.

Диуретици

Забележана е зголемена фреквенција на појава на случаи на тромбоцитопенија кај постари пациенти кои што истовремено примаат некои диуретици, особено тијазиди. Кај пациенти кои примаат диуретици редовно треба да се следи бројот на тромбоцити.

Methotrexate

Сулфонамидите, вклучувајќи и sulfamethoxazole можат да се натпреваруваат со врзувањето на серумските протеини во крвта како и на бубрежниот транспорт на methotrexate, а со тоа ја зголемуваат функцијата на слободниот methotrexate и целосниот ефект на methotrexate на организмот. Пријавени се случаи на панцитопенија кај пациенти кои истовремено приламле trimethoprim и methotrexate (види дел 4.4). Trimethoprim има низок афинитет за човечката дехидрофолат редуктаза, тоа сепак може да ја зголеми токсичноста на methotrexate, особено ако постојат фактори на ризик како што се: старост, хипоалбуминемија, неправилна функцијата на бубрезите, намалување на резерва на коскената срцевина како и кај пациенти кои примаат високи дози methotrexate. Пациенти од ризичната група треба да се третираат со фолна киселина или калциум фолинат за да се отстранат несаканите дејства на methotrexate врз хематопоезата.

Pyrimethamine

Повремено се забележува мегалобластна анемија кај пациенти кои примаат pyrimethamine како превенција од маларија, во доза од 25 mg неделно и истовремено примаат TMP-SMZ.

Лекови за штедење на калиумот (инхибитори на ангиотензин конвертирачки ензим, ангиотензин рецептор блокатори)

Како резултат на активноста на штедењето на калиум TMP-SMZ, треба многу да се внимава кога TMP-SMZ се дава истовремено со други лекови кои го зголемуваат нивото на калиум во серумот на пр. инхибитори на ангиотензин конвертирачки ензим и ангиотензин рецептор блокатори со диуретици кои го штедат калиумот и преднизолон.

Cyclosporine



Забележано е минливо влошување на бубрежната функција кај пациенти третирани со TMP-SMZ и cyclosporine по трансплантација на бубрег.

Хипогликемични лекови

Ретко може да се случи тешка хипогликемија. Пациентите треба да се предупредат и да им се препорача често да се контролира текст концентрацијата на гликоза во крвта. Можеби ќе треба да се прилагоди дозата на орални антидијабетици за време и по третманот со Bactrim.

Влијание врз резултатите од дијагностичките испитувања

TMP-SMZ, особено trimethoprim може да предизвика лажни резултати од анализата на концентрацијата на methotrexate во серумот добиени со помош на техниката на конкурентно врзувањето за протеините, со користење на бактериска дихидрофолат редуктаза како врзувачки протеин. Сепак, не постојат никакви пречки кога мерењето на концентрацијата на methotrexate се врши со помош на радиоимунолошка метода.

Присуството на TMP и SMZ може да предизвика промени во резултатите за утврдување на концентрацијата на серумскиот креатинин вршено со реакцијата Jaffe'go со алкален пикрат. Може да дојде до зголемување на резултат од мерењето на концентрацијата на серумскиот креатинин за околу 10%.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Не е јасно прикажан ризикот од појава на малформации на плодот кај жени третирани во раната бременост со co-trimoxazole. Испитувањата врз животни укажуваат на тоа дека многу висока доза на co-trimoxazole предизвикува малформации на плодот типични за антагонистите на фолната киселина.

Бидејќи и trimethoprim и sulfamethoxazole ја преминуваат плацентарната бариера и може да влијаат на метаболизмот на фолната киселина, лекот Bactrim може да се употреби единствено во случај кога очекуваната корист од третманот е поголема од потенцијалниот ризик за плодот. Во тој случај на бремената пациентка или на жената што планира бременост во периодот кога се лекува со лекот Bactrim се препорачува да прима и фолна киселина во доза од 5 mg на ден. Во зависност од можностите треба да се избегнува користењето на лекот Bactrim во последната фаза од бременоста поради ризикот од жолтото пребојување во мозокот кај новороденчето (види дел 5.2).

Доење

Како trimethoprim така и sulfamethoxazole се лачат во мајчиното млеко.

Иако количината од лекот што ќе ја прими доенчето од млекото на мајката која што се лечи со co-trimoxazole е многу мала, сепак треба да се разгледа ризикот за детето (жолтото пребојување во мозокот, хиперсензитивност) во однос на очекуваната корист од терапијата за мајката (види дел 5.2).

Плодност

Не се достапни податоци за ефектите врз плодноста.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Нема податоци.

4.8 Несакани дејства

Препорачаните дози на Vactrim обично добро се поднесуваат. Најчести несакани ефекти се осип на кожата и гастро-интестиналните нарушувања.

Подолу се прикажани критериумите за утврдување на тоа колку често се појавуваат:

Многу често $\geq 1/10$, често $\geq 1/100$ и $< 1/10$, не многу често $\geq 1/1000$ и $< 1/100$, ретко $\geq 1/10\,000$ и $< 1/1000$, многу ретко $< 1/10\,000$). Непознат (не може да се процени врз основа на достапните податоци).

Класификација на системи и органи	Често	Не многу често	Ретко	Многу ретко	Непознато
Нарушување на крвта и лимфниот систем			леукопенија, гранулоцитопенија, тромбоцитопенија, анемија (мегалобластна, хемолитична / автоимунолошка, апластична)	метхемоглобинемия, агранулоцитоза, панцитопенија	
Срцеви нарушувања				алергиско воспаление на срцевиот мускул	
Нарушувања на увото и лавиринтот				тинитус, вртоглавици	
Нарушувања на очите				воспаление на васкуларната покривка на окото	воспаление на крвните садови на мрежницата
Нарушувања на желудникот и цревата	гадење, повраќање	дијареа, псевдомембранозно воспаление на цревата	воспаление на јазикот, воспаление на слузокожата на усната шуплина		акутен панкреатит



Општи нарушувања и состојби на местото на пријавување			болка во вените и воспаление на вените		
Нарушување на црниот дроб и жолчните патишта	покачено ниво на аминотранс фераза	покачено ниво на билирубин, воспаление на црниот дроб	холестаза	хепатална некроза	синдром на исчезнување на жолчните канални
Нарушувања на имунолошкиот систем				хиперсензитивни реакции / алергиски реакции (температура, ангиоедем, анафилактоидни реакции како и серумска болест	
Инфекции и инфестации		габични инфекции, на пр. кандидијаза			
Дијагностички испитувања					хиперкалемија, хипонатремија
Нарушувања на метаболизмот и исхраната			хипогликем ија		
Мускулно- скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво				рабдомиолиза	болки во зглобовите, болки во мускулите
Нарушувања на нервниот систем		конвулзии	невропатии (вклучувајќ и периферна невропатија и парестезии)	атаксија, асептичен менингитис, симптоми слични на менингитис	васкулитис
Психички нарушувања			халуцинаци и		

Нарушување на бубрезите и уринарниот систем	зголемена концентрација на уреа – азот во крвта, зголемена концентрација на креатинин во серумот	Нарушување на функцијата на бубрезите	кристалурија	интерстицијален нефритис, зголемена диуреза	
Нарушувања на респираторниот систем, на градниот кош и на медијастинумот				пулмонални инфилтрати	пулмонално воспаление
Нарушување на кожата и поткожното ткиво	осип од лекови, ексфолијативен дерматитис, осип, макулопапулозен осип, морбилиформен исип, чешање	уртикарија		еритема мултиформе, чувствителност на светлина, Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза, осип од лекови кој што е придружуван со еозинофилија и системски симптоми	
Васкуларни нарушувања				пурпура, пурпура Henocha-Schönleina	васкулитис, некротичен васкулитис, грануломатоза со васкулитис, нодуларен артритис

Опис на избрани несакани ефекти

Најголем дел од набљудуваните хематолошки промени биле многу мали, асимптоматски и исчезнале по прекин на терапијата.

Како на пример, кај секој лек, кај пациенти при преосетливост на ексципиенси на лекот може да настанат алергиски реакции. Најчестите кожни реакции забележани при лекување со лекот Vactrim генерално покажуваат мало зголемување и брзо се повлекуваат по прекинувањето на употреба на лекот.



Белодробните инфилтрати забележани со еозинофилија или со алергиско воспаление на пулмоналните алвеоли може да се манифестира со кашлица и отежнато дишење (види точка 4.4).

Големи дози на TMP кои што се користат при лечење на воспаление на белите дробови предизвикано од *Pneumocystis jirovecii* предизвикуваат кај значително голем број од пациентите, но реверзибилно зголемена концентрација на калиум во серумот. Дури и при стандардни дози, TMP може да предизвика хиперкалиемија кај пациенти со нарушен метаболизам на калиум, со бубрежна инсуфициенција или кај пациенти кои примаат лекови кои ја зголемуваат количината на калиум (види точка 4.4).

Забележани се случаи на хипогликемија кај луѓе без дијабетес третирани со TMP-SMZ која се појавува обично по неколку дена од третманот (видете дел 4.5). На посебен ризик се изложени пациентите со нарушена бубрежна функција, со заболувања на црниот дроб, неухранетост или оние кои примаат високи дози на TMP-SMZ.

Кај некои пациенти со акутно воспаление на панкреасот се јавуваат тешки болести, вклучувајќи СИДА.

Безбедност кај пациентите заразени со ХИВ вирусот:

Видовите на несакани дејствија кај оваа група на пациенти се слични како и кај општата група на пациенти кои го примаат лекот Bactrim. Сепак, некои од несаканите дејствија може да се појават почесто и да имаат поинаква клиничка слика.

Овие разлики се однесуваат на следниве системи и органи:

Класификација на системи и органи	Многу често:	Не многу често:
Нарушување на крвта и лимфниот систем	Леукопенија, гранулоцитопенија, тромбоцитопенија	
Нарушувања на желудникот и цревата	анорексија, гадење, повраќање, дијареа	
Општи нарушувања и состојби на местата на примена	температура (обично со појава на макулопапулозен осип)	
Нарушување на црниот дроб и жолчните патишта	Зголемени нивоа на аминотрансфераза	
Дијагностички испитувања	хиперкалиемија	хипонатремија

Класификација на системи и органи	Многу често:	Не многу често:
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		хипонатремија
Нарушување на кожата и поткожното ткиво	Макулопапулозен осип, чешање	

Пријавување на сомнеж за несакани реакции

После добивање на одобрение за ставање на лек во промет, значајно е да се пријавуваат сомнежи за несакани реакции. На овој начин се овозможува континуирано следење на односот бенефит/ризик од употребата на лекот. Здравствените работници се повикуваат да пријавуваат секаков сомнеж за несакана реакција на лекот до Агенцијата за лекови и медицински средства на Р.Македонија

4.9 Предозирање

Симптоми

Меѓу симптомите за акутно предозирање може да се појави гадење, повраќање, дијареа, главоболка, вртоглавица, ментално нарушување и пореметување на видот; во тешки случаи може да се појави кристалурија, хематурија и анурија.

Во случај на *хронично* предозирање може да дојде до депресија на коскената срцевина која што може да се манифестира како тромбоцитопенија или леукопенија, а исто така може да се случат и други неправилности во крвната слика како резултат од недостаток на фолна киселина.

Лекување

Во зависност од симптомите, треба да се спроведе постапката за спречување на понатамошна апсорпција на лекот, треба да се зголеми бубрежната екскреција преку иницирање на принудна диуреза (алкализацијата на урината ја зголемува екскрецијата на sulfamethoxazole), треба да се примени хемодијализа (забелешка! Перитонеалната дијализа не е ефикасна), треба да се контролира крвната слика и концентрација на електролити. Ако дојде до појава на жолтица или значителни абнормалности во крвта потребно е да се примени соодветен третман. Може да биде потребно интравенско да се прими калциум фолинат од 3-6 mg во период од 5-7 дена со цел да се спречи влијанието на trimethoprim врз хематопоезата.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: анти-инфективен лек за системска употреба со антибактериски својства, сулфонамиди со trimethoprim.

АТС код: J0101EE

Механизм на дејство

Bactrim содржи co-trimoxazole: две активни супстанции – sulfamethoxazole и trimethoprim – делувајќи синергистично, предку последователно блокирање на два



бактериски ензима кои што ги катализираат следните етапи на биосинтезата на фолна киселина на микроорганизми.

Ова обично резултира во бактерицидна активност *in vitro* на концентрациите во кои индивидуални супстанции дејствуваат само бактериостатски. Дополнително co-trimoxazole има ефикасно дејство врз бактериите кои се отпорни на една од двете супстанции од кои што е составен.

Co-trimoxazole во *in vitro* испитувања дејствува антибактериски на широкиот спектар на грам-позитивни и грам-негативни патогени видови, иако нивната чувствителност може да зависи од географската област.

Микроорганизми обично чувствителни (MIC <80 mg/l)*

- коки: *Moraxella catarrhalis*
- Грам-негативни бактерии: *Haemophilus influenzae* (β-лактамаза-позитивни, β-лактамаза негативни), *Haemophilus parainfluenzae*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, други *Citrobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, други *Klebsiella spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, други *Serratia spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Shigella spp.*, *Yersinia enterocolitica*, други *Yersinia spp.*, *Vibrio cholerae*
- различни грам-негативни бактерии: *Edwardsiella tarda*, *Alcaligenes faecalis*, *Pseudomonas cepacia*, *Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei*

Врз основа на клинички испитувања следните микроорганизми се сметаат за чувствителни: *Brucella*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis jirovecii*, *Cyclospora cayetanensis*.

Делумно осетливи микроорганизми (MIC = 80-160 mg/l)*

- коки: *Staphylococcus aureus* (метицилин-осетливи и метицилин-отпорни), *Staphylococcus spp.* (коагулаза-негативни), *Streptococcus pneumoniae* (пеницилин-осетливи, пеницилин-отпорни)
- грам-негативни бактерии: *Haemophilus ducreyi*, *Providencia rettgeri*, други *Providencia spp.*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Stenotrophomonas maltophilia* (порано *Xanthomonas maltophilia*)
- различни грам-негативни бактерии: *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (особено *A. baumannii*), *Aeromonas hydrophila*

Резистентни микроорганизми (MIC >160 mg/l)*

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

* еквивалентни на sulfamethoxazole

Ако се врши емпириски третман со co-trimoxazole треба да се утврди дали бактериските видови по правило се чувствителни на него или во одредена област покажуваат резистенција кон лекот.

Со цел да се исклучи резистенцијата, особено во случај на инфекции кои можат да бидат предизвикани од делумно осетливи патогени, треба да се направи тестирање на чувствителноста на изолираните микроорганизми.

Чувствителноста на co-trimoxazole може да се утврди со помош на користење на стандардизирани методи како што се метод на дифузија и метод за разредување

препорачани од страна на Европскиот комитет за означување на чувствителност на лекови (EUCAST). Критериумите за чувствителност препорачани од страна на EUCAST се наведени во табелата подолу.

Табела 4. Критериуми за чувствителност препорачани од страна на EUCAST (Европскиот комитет означување на чувствителност на лекови)

		Метода на дифузија ^a , Дијаметар на зона на инхибиција (mm)	Метод за разредување ^b , MIC (µg/ml)
			TMP
<i>Enterobacteriaceae</i>	Осетливи	≥ 16	≤ 2
	Отпорни	< 13	> 4
<i>Acinetobacter</i> spp.	Осетливи	≥ 16	≤ 2
	Отпорни	< 13	> 4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^c	Осетливи	≥ 16	≤ 4
	Отпорни	< 16	> 4
<i>Staphylococcus</i> spp.	Осетливи	≥ 17	≤ 2
	Отпорни	< 14	> 4
<i>Enterococcus</i> spp. ^d	Осетливи	≥ 50	≤ 0,03
	Отпорни	< 21	> 1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Осетливи	≥ 18	≤ 1
	Отпорни	< 15	> 2
<i>Streptococcus</i> група A, B, C и G	Осетливи	≥ 18	≤ 1
	Отпорни	< 15	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> и <i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Осетливи	≥ 23	≤ 0,5
	Отпорни	< 20	> 1
<i>Listeria monocytogenes</i>	Осетливи	≥ 29	≤ 0,06
	Отпорни	< 29	> 0,06
<i>Pasteurella multocida</i>	Осетливи	≥ 23	≤ 0,25
	Отпорни	< 23	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Осетливи	≥ 18	≤ 0,5
	Отпорни	< 15	> 1

^a Диск: 1,25 µg trimethoprim и 23,75 µg sulfamethoxazole

^b trimethoprim и sulfamethoxazole во сооднос 1 до 19

^c Граничните вредности се базираат на податоци од терапија со високи дози, ≥ 240 mg trimethoprim и 1,2g sulfamethoxazole давани заедно два пати дневно

^d Ефикасноста на дејствувањето на TMP и TMP-SMZ врз ентерококите не е сигурна затоа "дивиот" вид (wild type) на е класифициран како умерено чувствителен (MHI)

Недостасуваат граничните вредности на EUCAST за следниве видови дефинирани според Институтот за Клинички и лабораториски стандарди (ang. Clinical and



Laboratory Standards Institute – CLSI) (диск [mm]; разредување [$\mu\text{g/ml}$]) дадени во заграда:

- Burkholderia cepacia (осетливи, ≥ 16 ; умерено чувствителни, 11-15; отпорни, ≤ 10 ; и осетливи, $\leq 2/\leq 38$; умерено чувствителни, достапно; отпорни, $\geq 4/\geq 76$)
- Други видови кои не припаѓаат на видот Enterobacteriaceae т.е. Pseudomonas spp. и други нерафинирани, неферментирачки гликоза, грам-негативни бактерии, но исклучувајќи Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp., Burkholderia cepacia и Stenotrophomonas maltophilia (диск, достапно; и осетливи, $\leq 2/\leq 38$; умерено чувствителни, достапно; отпорни, $\geq 4/\geq 76$)
- Neisseria meningitidis (осетливи, ≥ 30 ; умерено чувствителни, 26-29; отпорни, ≤ 25 ; и осетливи, $\leq 0,12/\leq 2,4$; умерено чувствителни, 0,25/4,75; отпорни, $\geq 0,5/\geq 9,5$)

5.2. Фармакокинетските својства

Апсорпција

По пероралната употреба sulfamethoxazole и trimethoprim брзо и целосно (90%) се апсорбираат во горниот дел од гастроинтестиналниот тракт, а максимална концентрација се постигнува 2-4 часа по земањето на дозата.

По перорална употреба на единечна доза од 800 mg sulfamethoxazole и 160 mg trimethoprim, максималната концентрација во плазмата постигнува вредност од 40 до 80 $\mu\text{g/ml}$ во однос на sulfamethoxazole и од 1,5 до 3 $\mu\text{g/ml}$ во однос на trimethoprim во период од 1-4 часа. По повторно земање на горенаведените дози во интервали од 12 часа, минималната концентрација во плазмата на константно ниво се достигнува по 2-3 дена и изнесува од 1,3 до 2,8 $\mu\text{g/ml}$ во однос на trimethoprim и од 32 до 63 $\mu\text{g/ml}$ во однос на sulfamethoxazole.

Биорасположивост

Апсорпцијата на TMP (trimethoprim) и SMZ (sulfamethoxazole) е целосна што се одразува на апсолутната биорасположивост по пероралната употреба со што се постигнува 100% апсорпција во однос на двата лека.

Дистрибуција

Обемот на дистрибуција изнесува околу 1,6 l/kg за TMP и околу 0,2 l/kg за SMZ, додека поврзувањето на плазмата преку протеините достигнува 37% за TMP и 62% за SMZ.

Утврдено е полесно дистрибуирање на trimethoprim во однос на sulfamethoxazole во непроменетото воспалено ткиво на простата, семената течност, вагиналниот секрет, плунката, нормалното и воспаленото ткивото на белите дробови, жолчката. Во цереброспиналната течност и очната водичка, дистрибуцијата на двете активни супстанции е иста.

Значително поголема количина на trimethoprim и помала количина на sulfamethoxazole навлегуваат преку крвотокот во интерстицијалните течности и во другите екстраваскуларни течности во организмот. Концентрацијата на trimethoprim и sulfamethoxazole е поголема од минималната инхибиторна концентрација во случај на поосетливи микроорганизми.

Кај луѓето, trimethoprim и sulfamethoxazole се пронајдени во феталните ткива (плацентата, црниот дроб, белите дробови), во крвта од папочната врвца и во

амнионската течност што укажува на навлегување на двата лека преку плацентата. Општо земено, концентрацијата на trimethoprim во фетусот е слична, а на sulfamethoxazole помала од онаа кај мајката (види дел 4.6).

Двете состојки на co-trimoxazole се излачуваат во мајчиното млеко. Концентрацијата во мајчиното млеко на trimethoprim е слична, а на sulfamethoxazole помала во споредба со концентрација во серумот на крвта (види дел 4.6).

Метаболизам

Околу 30% од дозата на TMP е метаболизирана. Врз основа на резултатите од *in vitro* испитувањата со употреба на микrozоми на црниот дроб кај човекот не може да се исклучи учество на CYP3A4, CYP1A2 и CYP2C9 во кислородниот метаболизам на TMP. Главни метаболити на trimethoprim се 1- и 3-оксид и 3- и 4-хидроксиди. Некои од овие метаболити се микробиолошки активни.

Околу 80% од дозата SMZ се метаболизира во црниот дроб, главно од N4 ацетил дериватот ($\approx$ 40% од дозата) и во помал степен од спојување со гликозидот на глукуронска киселина. SMZ е исто така предмет на оксидативниот метаболизам. Првата фаза на оксидативниот пат која води до формирање на хидроксиламин дериват е катализирана од CYP2C9.

Елиминација

Периодите на полуживотот на двете супстанции се слични (во просек 10 часа за trimethoprim и 11 часа за sulfamethoxazole).

Периодот на полуживот нема значителни промени кај постарите лица.

Двете состојки како и нивните метаболити се речиси целосно елиминирани преку бубрезите како резултат на гломеруларната филтрација и тубуларната секреција, предизвикувајќи концентрацијата на двете активни супстанции во урината да биде значително повисока отколку во крвта. Околу две третини од дозата TMP и една петтина од дозата SMZ се излачуваат непроменети во урината. Вкупниот плазма клиренс на TMP е 1,9 ml/min/kg. Вкупниот плазма клиренс на SMZ е 0,32 ml/min/kg. Мала количина на секоја од супстанциите е излачувана преку фецесот.

Кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција (со клиренс креатинин во интервал од 15 до 30 ml/min) периодот на полуживот во фазата на елиминација на trimethoprim и sulfamethoxazole се продолжува, па затоа е неопходно прилагодување на дозата.

Фармакокинетика кај посебни групи на пациенти

Постари лица

Поради важноста на бубрежениот клиренс во процесот на елиминација на TMP и земајќи во предвид дека тоа што клиренсот на креатинин физиолошки се намалува заедно со возраста треба да се очекува намалување на бубрежениот клиренс и на вкупниот клиренс на TMP заедно со возраста. Возраста во помала мера влијае на фармакокинетиката на SMZ бидејќи SMZ бубрежениот клиренс претставува само 20% од вкупниот SMZ клиренс.

Деца

Резултатите од различни фармакокинетски испитувања кај педијатриската популација со нормалната бубрежна функција потврдиле дека фармакокинетиката на двете



компоненти на лекот Bactrim, TMP и SMZ кај оваа популација е зависна од возраста. Иако елиминирањето на TMP-SMZ е ограничено кај новороденчиња, во периодот од првите два месеца од животот, подоцна се зголемува елиминацијата како на TMP така и на SMZ, се зголемува вкупениот клиренс и се намалува периодот на полуживот во фазата на елиминација. Разликите се најзначајни кај доенчињата (> 1,7 месеци до 24 месеци) и се намалуваат заедно со возраста, во споредба со малите деца (1 година до 3,6 години), децата (7,5 години и <10 години) и возрасните лица (види точка 4.2).

Фармакокинетиката на двете компоненти на лекот Bactrim, TMP и SMZ кај педијатриската популација со нормална бубрежна функција зависи од возраста. Елиминацијата на TMP-SMZ е намалена кај новороденчињата во текот на првите два месеци од животот, а потоа се зголемува со зголемувањето на вкупениот клиренс и го намалува полуживот во фазата на елиминација како на TMP така и на SMZ. Разликите се најголеми кај доенчињата (> 1,7 месеци до 24 месеци) и се намалуваат заедно со возраста, во споредба со малите деца (1 година до 3,6 години), децата (7,5 години и <10 години) и возрасните лица (види точка 4.2).

Бубрежна инсуфициенција

Кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција (клиренс на креатинин од 15-30 ml/min) период на полуживот во фазата на елиминација на двете супстанции е продолжен, па затоа е неопходно прилагодување на шемата за дозирање. Интермитентната или континуираната амбулантска перитонеална дијализа значително не влијае на елиминацијата на TMP-SMZ (trimethoprim-sulfamethoxazole). TMP и SMZ се отстранети во голема мера за време на хемодијализата и хемофилтрацијата. Се предлага да се зголеми дозата за 50% TMP-SMZ по секоја хемодијализа. Кај деца со бубрежна инсуфициенција ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) клиренсот TMP е намален, а половицното време за елиминација е продолжено. Дозирањето на TMP-SMZ кај педијатриски пациенти со бубрежна инсуфициенција треба да зависи од бубрежната функција (Види дел 4.2).

Инсуфициенција на црниот дроб

Фармакокинетиката на TMP и SMZ кај пациентите со умерена или тешка инсуфициенција на црниот дроб не се разликува во голема мера од онаа забележана кај здравите луѓе.

Пациенти со муковисцидоза:

Кај пациенти со муковисцидоза бубрежниот клиренс TMP и метаболички клиренс SMZ се зголемени. Како резултат на тоа, во случај за двата лека вкупниот клиренс во плазмата е зголемен, а полуживотот на елиминација е намален.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Дисперзирана целулоза
Пропил парахидроксибензоат
Метил парахидроксибензоат
Сорбитол 70%
Полисорбат 80
Арома на банана 85509 Н
Арома на ванила 73690-36

Прочистена вода

6.2 Инкомпатибилности

Нема.

6.3 Рок на траење

5 години.

6.4 Начин на чување

Да не се чува на температура повисока од 30° C.

По отворањето на шишето со лекот, Vastrim сирупот треба да се чува на температура пониска од 25° C, може да се користи во период од 20 дена по отворањето на шишето.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Едно килибарно стаклено шише од 100 ml во картонска кутија.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за употреба и ракување со лек

Нема посебни инструкции.

Пред употреба протресете го шишето со цел подеднакво да се промеша сирупот.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

РОШ Македонија ДООЕЛ Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-1144/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

Датум на прво одобрение: 20.05.2002

Датум на последно одобрение: 18.08.2015

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври 2017 година

