

Handwritten signature in blue ink.

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ





1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Bactrim, 400 mg + 80 mg, таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Sulfamethoxazole + Trimethoprim

Bactrim, 400 mg + 80 mg, таблети

1 таблета содржи: 400 mg Sulfamethoxazole и 80 mg Trimethoprim

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

За целосна листа на ексципиенси, видете дел 6.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблета

Бели, округли, конвексни таблети од двете страни со разделна линија.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Bactrim лекот може да се користи само кога бенефитот од лекот е поголем во однос на ризикот, по проверка на епидемиолошките податоци и отпорност на бактериите.

Индикациите за користење на лекот се ограничени за инфекции од микроорганизми осетливи на co-trimoxazole (види 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 индицира за лекување кај возрасни и млади над 12 години.

- 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 млади, особено кај луѓе со тешки имунолошки нарушувања;
- инфекција на уринарниот тракт и шанкроид;



4.2 Дозирање и начин на употреба

Забелешка: Ако со цел да се постигне препорачаната доза неопходно е да се земат две или повеќе таблети од еднаш може да се користи Bactrim Forte, 800 mg + 160 mg, таблети.

За употреба кај деца на возраст до 12 години главно се користи Bactrim сируп од (200 mg + 40 mg)/5 ml.

Дозирање

Возрасни и млади над 12 години со уредна бубрежна функција

2 таблети Bactrim се даваат на секои 12 часа.

Во случај на тешки инфекции, дозата може да се зголеми на 3 таблети Bactrim на секои 12 часа.

Минималната доза за долготраен третман (над 14 дена) е 1 таблета Bactrim на секои 12 часа.

Во случај на акутна инфекција Bactrim се дава 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 белите дробови предизвикано од *Pneumocystis jirovecii*

При третманот, не се зема доза 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 1. Максимална доза од лекот Bactrim според телесната тежина на пациентите со воспаление на белите дробови предизвикано од *Pneumocystis jirovecii*.

Телесна тежина [kg]	Доза давана на секои 6 часа [таблети]
16	1
24	1 и ½
32	2
40	2 и ½
48	3
64	4
80	5



За превенција од воспаление на белите дробови предизвикано од *Pneumocystis jirovecii* препорачана доза кај адолесценти и возрасни е 2 таблети Bactrim на 24 часа. Резултатите од испитувањата кај пациенти заразени со вирусот ХИВ исто така укажуваат на ефикасност доколку се зема доза од 1 таблета Bactrim еднаш на ден.

Кај деца, при лечењето на воспаление на белите дробови предизвикано од *Pneumocystis jirovecii*, препорачаната дневна доза е 750 mg/m² на ден sulfamethoxazole со 150 mg/m² 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 2: Доза од Bactrim, 400 mg + 80 mg, таблети препорачана за деца при лечење на воспаление на белите дробови предизвикано од *Pneumocystis jirovecii*:

Површината на телото [m ²]	Дозата која се дава на секои 12 часа [таблетки]
0,53	½
1,06	1

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

Четири до шест таблети од лекот Bactrim на 24 часа, препорачливо е да се земат навечер, по вечерата или пред спиење.

Третман на шанкرويد

Две таблети Bactrim на секои 12 часа. Доколку по 7 дена нема да има видливи знаци на подобрување, терапијата со лекот треба да продолжи во наредните 7 дена. Сепак, треба да се има во предвид дека недостатокот од рекација 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 ml/min: стандардна доза.

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

Креатинин клиренс <15 ml/min, производот Bactrim- 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

Bactrim е апсолутно контраиндициран:

- кај пациенти со хиперсензитивност на активните состојки или било кој од ексципиентите наведени во делот 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);

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 со употребата на лекот.

Треба многу да се внимава при давање на лекот Bactrim 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 (Lyell 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 Systemic 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 плускавци или промена на мукозните мембрани) треба да се прекине употребата на лекот Bactrim.
- Најдобри резултати во случај на Stevens-Johnson синдром и на токсична епидермална некролиза носи рана дијагноза и итен прекин со користење на производот во кој се сомневате. Итниот прекин со користење на производот ќе донесе подобри резултати.
- Доколку кај пациентот во текот на користењето 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 стануваат сериозни треба повторно да се прегледа пациентот и да се прекине лекувањето со производот 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 од 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 (видете 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 употреба 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).

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 (ang. 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). Примери се: dofetilide, amantadine, memantine и lamivudine.

Dofetilide

TMP-SMZ не треба да се користи во комбинација со dofetilide (видете дел 4.3). Докажано е дека trimethoprim ја инхибира бубрежната секреција на dofetilide. Комбинацијата на trimethoprim (160 mg) и sulfamethoxazole (800 mg) земена на 12 часа заедно со dofetilide во доза од 500 µg на 12 часа во период од 4 дена предизвикала 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 се директно 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. Примерите вклучуваат paclitaxel, amiodarone, dapsone, 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 метхемоглобинемията. Доколку е можно, треба да се разгледаат алтернативни терапии.

Repaglinide, rosiglitazone, pioglitazone

Пациентите кои се на repaglinide, rosiglitazone или 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 сулфонилуреа (glibenclamide, gliclazide, glipizide, chlorpropamide и tolbutamide).

Кумарини

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

Phenytoin

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

Сулфонилуреа

Пациентите кои примаат сулфонилуреа (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 го 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 во организмот. Пријавени се случаи на панцитопенија кај пациенти кои истовремено примале trimethoprim и methotrexate (видете дел 4.4). Trimethoprim има низок афинитет за човечката дехидрофолат редуктаза, тоа сепак може да ја зголеми токсичноста на methotrexate, особено ако постојат ризик фактори

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 дојде до тешка хипогликемија. Пациентите треба да се предупредат и да им се препорача често да ја контролираат концентрација 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 доене

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 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 единствено може да се употреби во случаи кога превидениот корист од третманот е поголем 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 околностите 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 лачи во мајчиното млеко.

Иако количината од лекот што ќе ја прими доенчето од 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

Препорачаната доза на Bactrim обично добро се поднесува. 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 аминотрансфераза	покачено ниво на билирубин, воспаление на црниот дроб	холестаза	хепатална некроза	синдром на исчезнување на жолчните канали
Нарушувања на имунолошкиот систем				хиперсензитивни реакции / алергиски реакции (температура, ангиоедем, анафилактични реакции како и серумска болест)	



Инфекции и инфестации		габични инфекции, на пр. кандидијаза			
Дијагностички испитувања					хиперкалемија, хипонатремија
Нарушувања на метаболизмот и исхраната			хипогликемија		
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво				рабдомиолиза	болки во зглобовите, болки во мускулите
Нарушувања на нервниот систем		конвулзии	невропатии (вклучувајќи периферна невропатија и парестезии)	атаксија, асептичен менингитис, симптоми слични на менингитис	васкулитис
Психички нарушувања			халуцинации		
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.

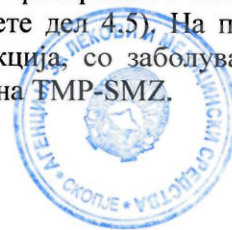
Како на пример кај секој лек, кај пациенти при преосетливост на ексципиенси на лекот може да настанат алергиски реакции. Најчестите кожни реакции забележани при лекување со лекот Vactrim генерално покажуваат мало зголемување и брзо се повлекуваат по прекинувањето на употреба на лекот.

Белодробните инфилтрати забележани во соработка 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.

Безбедност кај пациентите заразени со ХИВ вирусот:



Видовите на несакани дејства кај оваа група на пациенти се слични како и кај општата група на пациенти кои го примаат лекот Vactrim. 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	Хиперкалемија	Хипонатремија
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 и визуелно нарушување; 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 на 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 употребата на принудна диуреза (алкализација на урината ја зголемува sulfamethoxazole екскрецијата), 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 да се прима интрамускулно 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.

ATC код: J01EE01

Механизм на дејство

Bactrim содржи со-trimoxazole: две активни супстанции – sulfamethoxazole и trimethoprim – делувајќи синергистично преку секвенцијално блокирање на два бактериски ензима кои што ги катализираат следните етапи на биосинтезата на фолна киселина на микроорганизми.

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

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

Микроорганизми кои обично се 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, следниве 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 кои по правило се чувствителни на него, или во одредена област покажуваат отпорност на лекот.

Со цел да се исклучи отпорноста, 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 3. Критериуми за чувствителност препорачани од страна на EUCAST (Европски комитет за 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 spp.</i>	Осетливи	≥ 16	≤ 2
	Отпорни	< 13	> 4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^c	Осетливи	≥ 16	≤ 4
	Отпорни	< 16	> 4
<i>Staphylococcus spp.</i>	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 А, В, С 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 (УЧ).

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 [µg/ml]) дадени во загради:

- *Burkholderia cepacia* (осетливи, ≥16; умерено чувствителни, 11-15; отпорни, ≤10; и осетливи, ≤2/≤38; умерено чувствителни, достапно; отпорни, ≥4/≥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, ≤2/≤38; умерено чувствителни, достапно; отпорни, ≥4/≥76)
- *Neisseria meningitidis* (осетливи, ≥30; умерено чувствителни, 26-29; отпорни, ≤25; и осетливи, ≤0,12/≤2,4; умерено чувствителни, 0,25/4,75; отпорни, ≥0,5/≥9,5)

5.2 Фармакокинетски 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 пероралната употреба на единечна доза од 800 mg sulfamethoxazole и 160 mg trimethoprim, максималната концентрација во плазмата постигува вредност од 40 до 80 µg/ml во однос на sulfamethoxazole, и од 1,5 до 3 µg/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 µg/ml во однос на trimethoprim, и од 32 до 63 µg/ml во однос на sulfamethoxazole.

Биорасположивост

Апсорпцијата на TMP (trimethoprim) и SMZ (sulfamethoxazole) е целосна што се одразува на апсолутна 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 навлегување на trimethoprim во однос на sulfamethoxazole во непроменетото воспалено ткиво на простата, семената течност, вагиналниот секрет, плунката, нормалното и воспаленото ткиво на белите дробови, жолчката. Во цереброспиналната течност и очната водичка навлегувањето од страна на двете супстанции е исто.

Значително поголема количина на trimethoprim и помала 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 повеќе осетливи 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 супстанции на со-trimoxazole се излачува 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 дериват (≈ 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 дериватот е катализирана од CYP2C9.

Елиминација

Периодите на полуживот 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 од страна на 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 TMP дозата 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.

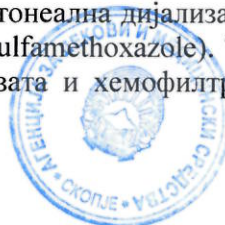
Деца

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 новороденчињата, во периодот од првите два месеца од животот, подоцна се зголемува елиминацијата како на TMP така и на SMZ, се зголемува вкупниот 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 вкупниот 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) периодот на полуживотот во фазата на елиминација на двете состојки 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% на TMP-SMZ по секоја хемодијализа. Кај деца со бубрежна инсуфициенција ($CL_{Cr} < 30 \text{ ml/min}$) клиренсот TMP е намален, а полу-времето на 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 во голема мера не се разликува од онаа забележана кај здравите луѓе.

Пациенти со муковисцидоза:

Кај пациенти со муковисцидоза, TMP бубрежниот клиренс и SMZ метаболичкиот клиренс 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

Повидон К 30
Натриум скроб гликолат
Магнезиум стеарат
Натриум дуколат

6.2 Инкомпатибилност

Нема.

6.3 Рок на траење

5 години.

6.4 Начин на чување

Нема посебни мерки на претпазливост за условите за чување на лекот.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

20 таблети - 2 блистер пакувања по 10 таблети.
Блистер со алуминиумска фолија / PVC во картонска кутија.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за употреба и ракување со лек

Нема посебни инструкции.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

РОШ Македонија ДООЕЛ Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-1143/2

**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

