

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Bactrim<sup>®</sup>, 400 mg + 80 mg, tableta

INN: sulfametoksazol, trimetoprim

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 400 mg sulfametoksazola i 80 mg trimetoprima.

Za listu pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle, bikonveksne tablete, bele do žućkasto-bele boje, sa naznačenom podeonom linijom na jednoj strani i utisnutom oznakom „BACTRIM” na drugoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Bactrim je indikovano kod odraslih i dece starije od 12 godina za terapiju sledećih infekcija izazvanih osetljivim mikroorganizmima (videti odeljak 5.1):

- terapija i profilaksa pneumonije izazvane *Pneumocystis jirovecii* (PJP);
- terapija i profilaksa toksoplazmoze;
- terapija nokardioze.

Sledeće infekcije mogu biti lečene lekom Bactrim, kada postoji dokaz o osetljivosti bakterije na lek i onda kada postoji dobar razlog za upotrebu kombinacije TMP-SMZ a ne pojedinačnog antibiotika:

- akutna, nekomplikovana infekcija urinarnog trakta;
- akutni *otitis media*;
- akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa.

Potrebno je uzeti u obzir zvanične farmakoterapijske vodiče o adekvatnoj primeni antibakterijskih lekova.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

##### Preporuke za standardno doziranje kod akutnih infekcija

*Odrasli i deca starija od 12 godina:*

<b>Tablete</b>	2 tablete na 12 sati
----------------	-------------------------------

Ova doza približno odgovara 6 mg trimetoprima i 30 mg sulfametoksazola po kg telesne mase u toku 24 sata, primenjena kao dve jednake pojedinačne doze.

Terapiju treba nastaviti još dva dana nakon povlačenja simptoma bolesti; kod većine pacijenata terapija treba da traje najmanje 5 dana. Ako ne dođe do kliničkog poboljšanja nakon 7 dana od početka terapije, potrebno je ponovo razmotriti terapiju.

Pokazano je da je kratkotrajna terapija, u trajanju od 1 do 3 dana, kao alternativa standardnom doziranju, efikasna kod akutnih nekomplikovanih infekcija donjeg urinarnog trakta.

*Stariji pacijenti*

Videti *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* (odjeljak 4.4). Ukoliko nije posebno navedeno, preporučuje se standardni režim doziranja.

*Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre*

Nisu dostupni podaci o doziranju kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

*Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

Odrasli i deca starija od 12 godina:

<b>K</b>	<b>P</b>
<b>l</b>	<b>r</b>
<b>i</b>	<b>e</b>
<b>r</b>	<b>p</b>
<b>e</b>	<b>o</b>
<b>n</b>	<b>r</b>
<b>s</b>	<b>u</b>
<b>k</b>	<b>č</b>
<b>r</b>	<b>e</b>
<b>e</b>	<b>n</b>
<b>a</b>	<b>a</b>
<b>t</b>	<b>s</b>
<b>i</b>	<b>h</b>
<b>n</b>	<b>e</b>
<b>i</b>	<b>n</b>
<b>n</b>	<b>a</b>
<b>a</b>	<b>d</b>
<b>(</b>	<b>o</b>
<b>n</b>	<b>z</b>
<b>L</b>	<b>i</b>
<b>/</b>	<b>r</b>
<b>n</b>	<b>a</b>
<b>i</b>	<b>n</b>
<b>n</b>	<b>j</b>
<b>)</b>	<b>a</b>
>	2
3	t
0	a
n	b
L	l
/	e
n	t
i	e
n	n
	a
	s
	v

	a k i h 1 2 s a t i
1 5 - 3 0 m L / m i n	1 t a b l e t a n a s v a k i h 1 2 s a t i
< 1 5 m L / m i n	n e p r e p o r u č u j e

s
e
u
p
o
t
r
e
b
a
l
e
k
a
B
a
c
t
r
i
m

Nema dostupnih informacija o primeni leka kod dece mlađe od 12 godina sa oštećenjem funkcije bubrega. Farmakokinetika obe komponente leka Bactrim, sulfametoksazola i trimetoprima, kod pedijatrijskih pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, opisana je u odeljku 5.2 Sažetka karakteristika leka.

Preporučuje se određivanje koncentracije sulfametoksazola u plazmi u intervalima 2-3 dana i to u uzorcima koji su dobijeni 12 sati nakon primene leka. Ako je koncentracija ukupnog sulfametoksazola veća od 150 mikrograma/mL, terapiju treba prekinuti sve dok se vrednosti ne spuste ispod 120 mikrograma/mL.

*Pneumocystis jirovecii* pneumonija

*Terapija – odrasli i deca starija od 12 godina*

Preporučuje se veća doza, 100 mg sulfametoksazola i 20 mg trimetoprima po kg telesne mase dnevno, u dve ili više podeljenih doza, tokom dve nedelje. Cilj je da se postigne maksimalna koncentracija trimetoprima u serumu ili plazmi, koja je veća ili jednaka 5 mikrograma/mL (ustanovljena kod pacijenata koji dobijaju jednočasovnu infuziju intravenski primenjenog leka) (videti odeljak 4.8 *Neželjena dejstva*).

*Prevenција – odrasli (>18 godina):*

Može se primenjivati sledeći režim doziranja:

160 mg trimetoprima/800 mg sulfametoksazola dnevno, 7 dana u nedelji.

160 mg trimetoprima/800 mg sulfametoksazola, tri puta nedeljno, svaki drugi dan.

320 mg trimetoprima/1600 mg sulfametoksazola dnevno, u dve podeljene doze, tri puta nedeljno, svaki drugi dan.

*Prevenција – pedijatrijska populacija (deca uzrasta 12 do 18 godina)*

Uobičajena doza za decu iznosi približno 6 mg trimetoprima i 30 mg sulfametoksazola po kg telesne mase u toku 24 sata, primenjena kao dve jednake pojedinačne doze. Sledeći režim doziranja može da se primenjuje tokom perioda rizika:

<b>Uzrast</b>	<b>Tablete</b>
---------------	----------------

> 12 do < 18 godina	2 tablete na svakih 12 sati, sedam dana u nedelji
> 12 do < 18 godina	2 tablete na svakih 12 sati, tri puta nedeljno, svaki drugi dan
> 12 do < 18 godina	2 tablete na svakih 12 sati, tri dana zaredom u nedelji
> 12 do < 18 godina	4 tablete jednom dnevno, tri dana zaredom u nedelji

Dnevna doza primenjena na dan terapije iznosi približno 150 mg trimetoprima/m<sup>2</sup>/dan i 750 mg sulfametoksazola/m<sup>2</sup>/dan. Ukupna dnevna doza ne sme biti veća od 320 mg trimetoprima i 1600 mg sulfametoksazola.

*Nokardioza – odrasli (stariji od 18 godina)*

Ne postoji konsenzus o najpogodnijem doziranju. Koristi se doza za odrasle od 6 do 8 tableta dnevno u periodu do 3 meseca.

*Toksoplazmoza*

Ne postoji konsenzus o najpogodnijem doziranju u terapiji ili prevenciji ovog oboljenja. Odluku o tome treba doneti na osnovu kliničkog iskustva. Međutim, kada je profilaksa u pitanju, mogu biti odgovarajuće doze koje se preporučuju za prevenciju *Pneumocystis jirovecii* pneumonije.

Način primene:

Lek Bactrim se uzima oralno.

Preporučuje se uzimanje leka sa hranom ili dovoljno tečnosti, kako bi se smanjila mogućnost javljanja gastrointestinalnih smetnji.

#### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu(e) supstancu(e), sulfonamide, trimetoprim, kotrimoksazol ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre;

- Teška insuficijencija bubrega, gde nije moguće sprovesti ponovljena određivanja koncentracije TM-a i SMZ-a u plazmi;
- Lek Bactrim se ne sme davati deci u toku prvih šest nedelja života;
- Primena kod pacijenata sa lekovima (trimetoprim i/ili sulfonamidi) indukovanom imunskom trombocitopenijom u istoriji bolesti.
- Primena kod pacijenata sa akutnom porfirijom.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

##### Neželjene reakcije opasne po život

Fatalni ishod, iako veoma retko, zabeležen je u vezi sa teškim neželjenim reakcijama kao što su *Stevens-Johnson-ov* sindrom, toksična epidermalna nekroliza, fulminanta nekroza jetre, agranulocitoza, aplastična anemija, druge krvne diskrazije i preosetljivost respiratornog trakta.

- Tokom primene ovog leka, zabeležene su životno ugrožavajuće reakcije na koži, *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS);
- Pacijente treba upozoriti na znakove i simptome ovih reakcija na koži, i pažljivo ih pratiti. Najveći rizik od pojave ovih reakcija je u prvih nekoliko nedelja terapije.
- Ukoliko su prisutni simptomi i znaci SJS, TEN (progresivni osip kože, često sa plikovima ili mukoznim lezijama) ili DRESS (npr. groznica-povišena telesna temperatura, eozinofilija), treba obustaviti terapiju ovim lekom (videti odeljak 4.8);
- Najbolji rezultati u lečenju SJS, TEN i DRESS postižu se kada se rano dijagnostikuju i odmah se prekine sa primenom svakog sumnjivog leka. Rana obustava leka je udružena sa boljom prognozom;
- Ukoliko se kod pacijenta koji uzima ovaj lek razviju SJS, TEN ili DRESS, lek se, kod tog pacijenta, ne sme nikada više ponovo uvoditi u terapiju;
- Pojava generalizovanog febrilnog eritema udruženog sa pustulama na početku terapije treba da pobudi sumnju na akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (AGEP) (videti odeljak 4.8); pojava ove neželjene reakcije zahteva obustavu terapije i kontraindikacija je za buduću primenu kotrimoksazola samog, kao i u kombinaciji sa drugim lekovima.

##### Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)

Kod pacijenata lečenih kotrimoksazolom, veoma retko su zabeleženi slučajevi hemofagocitne limfohistiocitoze. HLH je životno ugrožavajući sindrom patološke aktivacije imunskog sistema, koji karakterišu klinički simptomi i znaci prekomerne sistemske inflamacije (npr. groznica-povišena telesna temperatura, hepatosplenomegalija, hipertrigliceridemija, hipofibrinogenemija, velike koncentracije feritina u serumu, citopenija i hemofagocitoza). Pacijente koji razviju rane manifestacije patološke aktivacije imunskog sistema treba odmah proceniti. Ukoliko se dijagnostikuje HLH, primenu kotrimoksazola treba obustaviti.

##### Respiratorna toksičnost

Tokom primene kotrimoksazola zabeleženi su veoma retki slučajevi respiratorne toksičnosti koji ponekad prelaze u akutni respiratorni distress sindroma (ARDS). Pojava plućnih simptoma poput kašlja, groznice-povišene telesne temperature i dipneje, zajedno sa radiološkim znacima plućnih infiltrata i pogoršanjem funkcije pluća, može biti preliminarni znak ARDS. U ovim slučajevima treba prekinuti primenu kotrimoksazolom i primeniti odgovarajuću terapiju.

##### Stariji pacijenti

Poseban oprez se savetuje kod primene leka starijim pacijentima, zato što su oni podložniji neželjenim reakcijama na lek i kod njih postoji veća verovatnoća nastanka teških neželjenih reakcija, pogotovo kada već postoje komplikovana stanja, poput oštećenja funkcije bubrega i/ili jetre i/ili istovremene primene drugih lekova.

##### Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa poznatim oštećenjem funkcije bubrega, treba primeniti posebne preporuke vezane za doziranje (videti odeljak 4.2).

#### Izlučivanje urina

Potrebno je obezbediti adekvatno izlučivanje urina tokom trajanja terapije. Retki su slučajevi kristalurije *in vivo*, mada su kristali sulfonamida uočeni u ohlađenom urinu pacijenata koji su na terapiji kotrimoksazolom. Rizik može da bude povećan kod pacijenata sa malnutricijom.

#### Folati

Savetuje se redovna mesečna kontrola krvne slike prilikom dugotrajne primene leka, kod pacijenata sa deficitom folata ili starijih pacijenata, pošto postoji mogućnost asimptomatskih promena hematoloških parametara, usled nedostatka dostupnog folata. Može se razmotriti suplementacija folinskom kiselinom tokom terapije, ali nju treba uvesti uz poseban oprez, zbog moguće interferencije sa antimikrobnim dejstvom leka (videti odeljak 4.5).

#### Pacijenti sa deficijencijom glukoze-6-fosfat dehidrogenaze

Kod pacijenata sa deficijencijom glukoze-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD), postoji mogućnost nastanka hemolize.

#### Pacijenti sa teškom atopijom ili bronhijalnom astmom

Lek Bactrim treba sa oprezom propisivati pacijentima sa teškom atopijom ili bronhijalnom astmom.

#### Terapija streptokoknog faringitisa izazvanog beta-hemolitičnim streptokokom grupe A

Lek Bactrim ne treba uzimati u terapiji streptokoknog faringitisa izazvanog beta-hemolitičnim streptokokom grupe A, jer je za ovu vrstu infekcije orofarinksa efikasniji penicilin.

#### Metabolizam fenilalanina

Primećeno je da trimetoprim negativno utiče na metabolizam fenilalanina. Ovo nije od značaja za pacijente sa fenilketonurijom koji se pridržavaju odgovarajuće dijetae.

#### Pacijenti sa rizikom od porfirije

Treba izbegavati primenu leka Bactrim kod pacijenata kod kojih postoji ili se sumnja na povećan rizik od porfirije. Trimetoprim i sulfonamidi (iako ne specifično sulfametoksazol) su dovodeni u vezu sa kliničkom egzacerbacijom porfirije.

#### Pacijenti sa hiperkalemijom i hiponatremijom

Potrebno je pažljivo praćenje koncentracije kalijuma i natrijuma u serumu kod pacijenata sa rizikom od hiperkalemije i hiponatremije.

#### Metabolička acidoza

Kotrimoksazol je dovođen u vezu sa metaboličkom acidozom, onda kada su drugi mogući uzroci isključeni. Savetuje se pažljivo praćenje uvek kada se sumnja na metaboličku acidozu.

#### Pacijenti sa teškim hematološkim poremećajima

Lek Bactrim ne treba davati pacijentima sa teškim hematološkim poremećajima, izuzev pod posebnim nadzorom (videti odeljak 4.8 Neželjena dejstva). Kotrimoksazol je korišćen kod pacijenata koji su primali citotoksične lekove, sa malim dodatnim dejstvom, ili bez njega, na koštano srž ili perifernu krv.

Lek Bactrim treba koristiti samo kada je, prema proceni lekara, korist od terapije veća u odnosu na moguće rizike; treba razmotriti primenu jednog efikasnog antibakterijskog leka.

#### Lek Bactrim sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, odnosno suštinski je bez natrijuma.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Interakcije sa laboratorijskim testovima: trimetoprim može da utiče na vrednosti kreatinina u plazmi/serumu, kada se određuju reakcijom sa alkalnim pikratom. Ovo može da rezultira povećanim vrednostima kreatinina

u serumu/plazmi oko 10%. Klirens kreatinina je smanjen: bubrežna tubularna sekrecija kreatinina se smanjuje sa 23% na 9%, dok glomerularna filtracija ostaje nepromenjena.

Zidovudin: u određenim situacijama, istovremena primena zidovudina može da poveća rizik od hematoloških neželjenih dejstava TMP-SMZ. Ukoliko je neophodna istovremena primena sa zidovudinom, potrebno je razmotriti praćenje hematoloških parametara.

Ciklosporin: primećeno je reverzibilno pogoršanje bubrežne funkcije kod pacijenata koji su bili na terapiji ciklosporinom i TMP-SMZ nakon transplantacije bubrega.

Rifampicin: istovremena primena rifampicina i TMP-SMZ rezultuje smanjenjem poluvremena eliminacije iz plazme za trimetoprim i to nakon perioda od jedne nedelje. Ne smatra se da je ovo od kliničkog značaja.

Kada se trimetoprim istovremeno uzima sa lekovima koji formiraju katjone pri fiziološkom pH i delimično se izlučuju aktivnom renalnom sekrecijom (npr. prokainamid, amantadin), postoji mogućnost kompetitivne inhibicije ovog procesa, što može dovesti do povećanja koncentracije jednog ili oba leka u plazmi.

Diuretici (tiazidi): kod starijih pacijenata koji istovremeno uzimaju diuretike, uglavnom tiazidne, postoji povećan rizik od nastanka trombocitopenije, sa ili bez purpura.

Pirimetamin: izveštaji ukazuju na to da pacijenti koji uzimaju pirimetamin u dozama većim od 25 mg nedeljno, povremeno mogu da razviju megaloblastnu anemiju ako istovremeno uzimaju TMP-SMZ.

Varfarin: pokazano je da TMP-SMZ povećava antikoagulantno dejstvo varfarina putem stereoselektivne inhibicije njegovog metabolizma. Sulfametoksazol može da izbacuje varfarin sa protein-vezujućeg mesta albumina plazme u *in vitro* uslovima. Zbog toga se savetuje pažljivo kontrolisanje antikoagulantne terapije u toku lečenja TMP-SMZ kombinacijom.

Fenitoin: TMP-SMZ produžava poluvreme eliminacije fenitoina, i zbog toga bi njihova istovremena primena mogla da rezultuje pojačanim dejstvom fenitoina. Savetuje se pažljivo praćenje stanja pacijenata i koncentracije fenitoina u serumu.

Digoksin: pokazano je da istovremena primena trimetoprima i digoksina dovodi do povećanja koncentracije digoksina u plazmi kod starijih pacijenata.

Metotreksat: TMP-SMZ može da poveća koncentraciju slobodnog metotreksata u plazmi. Ukoliko se terapija TMP-SMZ smatra odgovarajućom, kod pacijenata koji uzimaju i neki drugi antifolatni lek, kao što je metotreksat, potrebno je razmotriti suplementaciju folatima (videti odeljak 4.4).

Trimetoprim interferira sa testom za određivanje metotreksata u serumu, kada se koristi dihidrofolat reduktaza iz *Lactobacillus casei*. Ne dolazi do interferencije ukoliko se metotreksat određuje radioimunoesejnom.

Lamivudin: primena TMP-SMZ, u dozi 160 mg/800 mg, zbog prisustva trimetoprima dovodi do povećanja za izloženosti lamivudinu za 40%. Lamivudin nema dejstvo na farmakokinetiku trimetoprima ili sulfametoksazola.

Interakcija sa hipoglikemijskim lekovima iz grupe derivata sulfoniluree nije uobičajena, ali postoje podaci o potenciranju njegovog dejstva.

Hiperkalemija: oprez je potreban kod svih pacijenata koji uzimaju lekove koji dovode do hiperkalemije, kao što su ACE inhibitori, antagonisti angiotenzinskih receptora i diuretici koji štede kalijum, poput spironolaktona. Istovremena primena TMP-SMZ može dovesti do klinički značajne hiperkalemije.

Repaglinid: trimetoprim može da poveća nivo repaglinida i tako dovede do hipoglikemije.

Folna kiselina: pokazano je da suplementacija folnom kiselinom interferira sa antimikrobnim dejstvom TMP-SMZ. Ovo je zapaženo kod profilakse i terapije *Pneumocystis jirovecii* pneumonije.

Kontraceptivi: zabeleženi su slučajevi izostanka efikasnosti oralnih kontraceptiva pri istovremenom uzimanju sa antibioticima. Mehanizam ovog dejstva nije utvrđen. Žene koje su na terapiji antibioticima treba da, uz oralne kontraceptive, privremeno koriste i metode mehaničke zaštite od neželjene trudnoće ili da izaberu drugi vid kontracepcije.



Azatioprin: postoje oprečni klinički izveštaji o interakciji između azatioprina i TMP-SMZ, koja je dovela do ozbiljnih hematoloških abnormalnosti.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Trimetoprim i sulfametoksazol prolaze placentu i bezbednost njihove primene kod trudnica nije ustanovljena. Anamnestičke studije su pokazale moguću vezu između izloženosti antagonistima folata i fetalnih malformacija.

Trimetoprim je antagonist folata i u studijama na životinjama je pokazano da obe aktivne supstance dovode do poremećaja ploda (videti odeljak 5.3).

Lek Bactrim ne treba uzimati tokom trudnoće, pogotovo ne u prvom trimestru, osim ukoliko je zaista neophodno. Ukoliko se ipak uzima, potrebno je razmotriti suplementaciju folnom kiselinom.

Postoji kompeticija između sulfametoksazola i bilirubina za vezivanje za albumine plazme. Pošto značajne koncentracije leka koji uzima majka perzistiraju nekoliko dana kod novorođenčeta, postoji rizik od nastanka neonatalne hiperbilirubinemije, sa udruženim teorijskim rizikom od nastanka kernikterusa, kada trudnica uzima kotrimoksazol neposredno pre porođaja. Teorijski rizik je naročito značajan kod novorođenčadi kod kojih postoji povećan rizik od hiperbilirubinemije, kao što su oni koji su prevremeno rođeni i oni koji imaju deficit glukoza-6-fosfat dehidrogenaze.

##### Dojenje

Obe komponente leka Bactrim, TMP i SMZ, se izlučuju u majčino mleko. Zbog toga bi uzimanje ovog leka trebalo izbegavati u kasnoj trudnoći i u periodu dojenja, kada majka ili novorođenče imaju povećan rizik od razvoja hiperbilirubinemije. Dodatno, primenu leka Bactrim treba izbegavati kod novorođenčadi mlađih od 8 nedelja, zbog predispozicije ka hiperbilirubinemiji.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ne postoje studije u kojima je ispitan uticaj leka Bactrim na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama. Štetan uticaj na ove aktivnosti se ne može predvideti na osnovu farmakoloških svojstava leka. Ipak treba imati na umu klinički status pacijenta i profil neželjenih događaja koji se vezuju za uzimanje leka Bactrim, kada se razmatra sposobnost pacijenta da rukuje mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Kategorije učestalosti dole navedenih neželjenih dejstava predstavljaju procenjene vrednosti. Za većinu događaja, odgovarajući podaci za procenu incidence nisu bili dostupni. Dodatno, incidenca neželjenih događaja može da varira u zavisnosti od indikacije.

Za određivanje učestalosti veoma čestih do retkih neželjenih reakcija korišćeni su podaci dobijeni u velikim publikovanim kliničkim studijama. Veoma retke nuspojave su prvenstveno određene na osnovu postmarketinških podataka, te više odgovaraju učestalosti prijavljivanja nego stvarnoj učestalosti.

Učestalost neželjenih dejstava je navedena prema sledećoj konvenciji: veoma često  $\geq 1/10$ ; često  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ; povremeno  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ; retko  $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ; veoma retko  $< 1/10000$ ; nepozanto – ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka.

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjeni efekti
Infekcije i infestacije	Često	Prekomerni rast gljivica
	Veoma retko	Pseudomembranozni kolitis
Poremećaji krvi i	Veoma	Leukopenija,

limfnog sistema	retko	neutropenija, trombocitopenija, agranulocitoza, megaloplastna anemija, aplastična anemija, hemolitična anemija, methemoglobinemija, eozinofilija, purpura, hemoliza kod određenih osetljivih pacijenata sa deficitom glukozo-6-fosfat dehidrogenaze.
Poremećaji imunskog sistema	Veoma retko	Serumska boelst, anafilaktička reakcija, alergijski miokarditis, hipersenzitivni vaskulitis koji podseća na <i>Henoch-Schoenlein</i> -ovu purpuru, nodozni periarteritis, sistemski lupus eritematozus.  Teške reakcije preosetljivosti udružene sa PJP*, osip, pireksija, neutropenija, trombocitopenija, povećanje vrednosti enzima jetre, hiperkalemija, hiponatremija, rabdomioliza.
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često	Hiperkalemija.
	Veoma retko	Hipoglikemija, hiponatremija, smanjenje apetita, metabolička acidoza.
Psihijatrijski poremećaji	Veoma retko	Depresija, halucinacije.
	Nepoznato	Psihotični poremećaj.
Poremećaji nervnog sistema	Često	Glavobolja.
	Veoma	Aseptični

	retko	meningitis*, konvulzije, periferna neuropatija, ataksija, vrtoglavica.
Poremećaji uha i labirinta	Veoma retko	Vertigo, tinitus.
Poremećaji oka	Veoma retko	Uveitis.
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma retko	Kašalj*, dispneja*, infiltracija pluća*.
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Mučnina, dijareja.
	Povremeno	Povraćanje.
	Veoma retko	Glositis, stomatitis, pankreatitis.
Hepatobilijarni poremećaji	Veoma retko	Povećanje vrednosti transaminaza, povećanje koncentracije bilirubina u krvi, holestatska žutica, hepatična nekroza.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva*	Često	Osip.
	Veoma retko	Fotosenzitivna reakcija, angioedem, eksfolijativni dermatitis, lokalizovan osip usled primene leka (engl. <i>fixed drug eruption</i> ), multiformni eritem, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom (SJS)*, toksična epidermalna nekroliza (TEN)*, akutna generalizovana egzantemozna pustuloza (AGEP).
	Nepoznato	Akutna febrilna neutrofilna dermatoza ( <i>Sweet-ov</i> sindrom), reakcija na lek sa eozinofilijom i

		sistemskim simptomima (DRESS)*.
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma retko	Artralgija, mijalgija.
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Veoma retko	Oštećenje funkcije bubrega (ponekad bubrežna insuficijencija), sindrom tubulointercijalnog nefritisa i uveitisa, bubrežna tubularna acidoza.

\* videti opis odabranih neželjenih reakcija

### Opis odabranih neželjenih dejstava

#### *Aseptični meningitis*

Aseptični meningitis je reverzibilan i brzo se povlači po prekidu uzimanja leka, ali se u određenim slučajevima ponovo javlja nakon ponovne primene kombinacije trimetoprim i sulfametoksazol ili samo trimetoprima.

#### *Plućne reakcije preosetljivosti*

Kašalj, dispneja i infiltracija pluća mogu da budu rani pokazatelji respiratorne preosetljivosti koja, veoma retko, može biti sa smrtnim ishodom.

#### *Hepatobilijarni poremećaji*

Holestatska žutica i hepatična nekroza mogu biti sa smrtnim ishodom.

#### Teške neželjene reakcije na koži

Prijavljeni su *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koji mogu biti opasni po život (videti odeljak 4.4).

Kao i sa drugim lekovima, alergijske reakcije, poput osipa praćenog svrabom, se mogu javiti kod pacijenata preosetljivih na neki od sastojaka leka. Veoma retko su zabeleženi slučajevi akutne generalizovane egzantematozne pustuloze (AGEP) (videti odeljak 4.4).

#### Reakcije povezane sa terapijom *Pneumocystis jirovecii* pneumonije (PJP)

Zabeležene su teške reakcije preosetljivosti, osip, pireksija, neutropenija, trombocitopenija, povećanje vrednosti enzima jetre, hiperkalemija, hiponatremija, rabdomioliza.

Pri velikim dozama koje se koriste u lečenju PJP, prijavljene su teške reakcije preosetljivosti koje su zahtevale prekid terapije. Ove reakcije su zabeležene kod PJP pacijenata koji su ponovo izloženi kombinaciji lekova TMP-SMZ, ponekad posle doznog intervala od par dana.

Rabdomioliza je zabeležena kod HIV pozitivnih pacijenata koji su uzimali TMP-SMZ u profilaksi PJP.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: www.alims.gov.rs  
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

#### 4.9. Predoziranje

##### Simptomi

Verovatni znaci/simptomi predoziranja su mučnina, povraćanje, vrtoglavica i konfuzija. Kod akutnog predoziranja trimetoprimom prijavljena je depresija kostne srži.

##### Terapija

Ako nije bilo povraćanja, poželjno je indukovati ga. Gastrična lavaža može biti od koristi, iako je gastrointestinalna resorpcija uglavnom veoma brza i potpuna nakon približno dva sata. Ovo ne mora biti slučaj kod velikih predoziranja. Zavisno od stanja bubrežne funkcije, preporučuje se primena tečnosti, ako je produkcija urina mala.

I trimetoprim i aktivni sulfametoksazol se delimično uklanjaju hemodijalizom. Peritonealna dijaliza nije efikasna.

#### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

##### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu, Sulfonamidi i trimetoprim.

**ATC šifra:** J01EE01

##### Mehanizam delovanja

Sulfatetoksazol kompetitivno inhibira korišćenje paraaminobenzoeve kiseline (PABA) u procesu sinteze dihidrofolata od strane bakterijske ćelije i tako deluje bakteriostatski. Trimetoprim reverzibilno inhibira bakterijsku dihidrofolat reduktazu, enzim koji učestvuje u metabolizmu folata, pretvarajući dihidro- u tetrahidrofolat. U zavisnosti od stanja, njegovo dejstvo može biti baktericidno. Tako trimetoprim i sulfametoksazol blokiraju dva uzastopna koraka u biosintezi purina kao i nukleinskih kiselina, esencijalnih za mnoge bakterije. Ovo dejstvo značajno pojačava *in vitro* aktivnost između dva leka.

Trimetoprim se vezuje za plazmodijalnu dihidrofolat reduktazu, ali slabije nego za bakterijski enzim. Afinitet vezivanja za ovaj enzim kod sisara je približno 50000 puta manji nego za odgovarajući enzim kod bakterija.

##### Mehanizam rezistencije

*In vitro* studije su pokazale da se rezistencija bakterija može razviti sporije sa istovremenom primenom sulfametoksazolom i trimetoprimom, nego nakon primene pojedinačnih komponenti.

Rezistencija na sulfametoksazol može da nastane putem različitih mehanizama. Bakterijske mutacije dovode do povećanja koncentracije PABA i kompeticije sa sulfametoksazolom što rezultuje smanjenom inhibicijom dihidropteroat sintetaze. Dodatni mehanizam rezistencije je plazmidom-posredovan i rezultat je produkcije izmenjenog enzima dihidropteroat sintetaze, sa smanjenim afinitetom za sulfametoksazol u poređenju sa enzimom divljeg tipa (engl. *wild-type*).

Rezistencija na trimetoprim nastaje putem plazmidom-posredovanih mutacija, što dovodi do produkcije izmenjenog enzima dihidrofolat reduktaze, koji ima smanjen afinitet za trimetoprim.

Trimetoprim se vezuje za plazmodijalnu dihidrofolat reduktazu, ali slabije nego za bakterijski enzim. Afinitet vezivanja za ovaj enzim kod sisara je približno 50000 puta manji nego za odgovarajući enzim kod bakterija.

Mnoge uobičajene patogene bakterije su *in vitro* osetljive na trimetoprim i sulfametoksazol u koncentracijama daleko manjim od onih koje su prisutne u krvi, tkivnim tečnostima i urinu, nakon primene preporučenih doza. Međutim, kao i kod drugih antibiotika, *in vitro* aktivnost ne podrazumeva i kliničku

efikasnost. Zbog toga se mora obratiti pažnja na to da se zadovoljavajući rezultati testova osetljivosti bakterija postizu samo u preporučenim medijumima u kojima nema inhibitornih supstanci, pogotovo timidina i timina.

### Preporučeni kriterijumi osetljivosti

#### EUCAST vrednosti

*Enterobacteriaceae*:  $S \leq 2$   $R > 4$ ;

*S. maltophilia*:  $S \leq 4$   $R > 4$ ;

*Acinetobacter*:  $S \leq 2$   $R > 4$ ;

*Staphylococcus*:  $S \leq 2$   $R > 4$ ;

*Enterococcus*:  $S \leq 0,032$   $R > 1$ ;

*Streptococcus ABCG*:  $S \leq 1$   $R > 2$ ;

*Streptococcus pneumoniae*:  $S \leq 1$   $R > 2$ ;

*Hemophilus influenzae*:  $S \leq 0,5$   $R > 1$ ;

*Moraxella catarrhalis*:  $S \leq 0,5$   $R > 1$ ;

*Pseudomonas aeruginosa* i druge ne-enterobacteriaceae:  $S \leq 2^*$   $R > 4^*$ .

S = osetljive, R = rezistentne. \*Ovo su preporučene vrednosti, pošto za ove organizme nisu dostupni podaci od strane EUCAST.

Trimetoprim:sulfametoksazol u odnosu 1:19. Vrednosti su izražene kao koncentracija trimetoprima.

#### Antibakterijski spektar

Prevalenca rezistencije može da varira geografski i tokom vremena za navedene vrste mikroorganizama, pa su poželjne lokalne informacije o rezistentnosti, posebno prilikom terapije teških infekcija. Ukoliko je neophodno, kada je prevalenca rezistencije na lokalnom nivou takva da se dovodi u pitanje korist primene leka u terapiji pojedinačnih tipova infekcija, trebalo bi potražiti savet stručnjaka.

Sledeće informacije pružaju samo približan uvid o verovatnoći da li će neki organizam biti osetljiv na TMP-SMZ ili ne.

Osetljivost bakterija na TMP-SMZ je prikazana u tabeli:

<b>Uobičajeno osetljivi mikroorganizmi:</b>
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Yersinia</i> spp.

<b>Organizmi kod kojih bi stečena rezistencija mogla predstavljati problem:</b>
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Nocardia</i> spp. <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Citrobacter</i> spp. <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcesans</i>
<b>Inherentno rezistentni organizmi:</b>
<u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Shigella</i> spp. <i>Vibrio cholerae</i>

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija

Nakon oralne upotrebe, resorpcija trimetoprima i sulfametoksazola je brza i skoro potpuna. Prisustvo hrane ne odlaže resorpciju leka. Maksimalne koncentracije u krvi se postižu jedan do četiri sata nakon primene leka i postignuta koncentracija je dozno-zavisna. Efikasne koncentracije leka perzistiraju u krvi do 24 sata nakon uzete terapijske doze. Vreme potrebno da se postignu koncentracije u stanju ravnoteže kod odraslih iznosi 2-3 dana nakon uzimanja leka. Nijedna od komponentni nema značajan efekat na postignute koncentracije u krvi druge komponente.

### Distribucija

Približno 50% trimetoprima se vezuje za proteine plazme.

Koncentracije trimetoprima u tkivima su generalno veće od odgovarajućih koncentracija u plazmi; pogotovo su velike u plućima i bubrezima. Koncentracije trimetoprima u žuči, tečnosti i tkivu prostate, pljuvački, ispljuvku i vaginalnom sekretu prevazilaze one u plazmi. Koncentracije u očnoj vodici, majčinom mleku, cerebrospinalnoj tečnosti, srednjem uhu, sinovijalnoj tečnosti i intersticijalnoj tečnosti su adekvatne za antibakterijsku aktivnost. Trimetoprim prolazi u amnionsku tečnost i koncentracije koje dostiže u tkivima ploda su približne onima u serumu majke.

Približno 66% sulfametoksazola se vezuje za proteine plazme. Koncentracije aktivnog sulfametoksazola u amnionskoj tečnosti, očnoj vodici, žuči, cerebrospinalnoj tečnosti, srednjem uhu, ispljuvku, sinovijalnoj tečnosti i intersticijalnoj tečnosti su 20 – 50% od koncentracije u plazmi.

## Biotransformacija

Od 15 do 30% primenjene doze sulfametoksazola se izlučuje putem bubrega u neizmenjenom obliku. Ova komponenta se intenzivnije metaboliše od trimetoprima, preko acetilacije, oksidacije ili glukuronidizacije. U toku 72 sata, približno 85% primenjene doze se može naći u urinu kao nepromenjen lek i N4-acetilovani metabolit.

## Eliminacija

Poluvreme eliminacije trimetoprima kod ljudi je u opsegu od 8,6 do 17 sati, kada je funkcija bubrega normalna. Uvećava se za faktor 1,5 do 3, kada je klirens kreatinina manji od 10 mL/min. Nema značajne razlike kod starijih pacijenata u poređenju sa mlađim pacijentima.

Glavni put izlučivanja trimetoprima je putem bubrega, približno 50% doze se izlučuje urinom u toku 24 sata, kao nepromenjen lek. Nekoliko metabolita je identifikovano u urinu. Koncentracije trimetoprima u urinu znatno variraju.

Poluvreme eliminacije sulfametoksazola kod ljudi je u opsegu od 9 do 11 sati kada je funkcija bubrega normalna. Nema promena u poluvremenu eliminacije aktivnog sulfametoksazola kada je funkcija bubrega smanjena, ali se produžava poluvreme eliminacije glavnog acetilovanog metabolita kada je klirens kreatinina ispod 25 mL/min.

Glavni put eliminacije sulfametoksazola je putem bubrega; između 15 i 30% primenjene doze je prisutno u urinu kao aktivna forma leka.

Farmakokinetika obe komponente leka Bactrim u pedijatrijskoj populaciji sa normalnom funkcijom bubrega, zavisi od uzrasta. Izlučivanje komponenta leka je smanjeno kod novorođenčadi, u toku prva dva meseca života, a nakon toga i za trimetoprim i za sulfametoksazol postoji veći klirens i kraće poluvreme eliminacije. Razlike su najizraženije kod novorođenčadi (od 1,7 do 24 meseca) i smanjuju se vremenom, ako se uporede sa malom decom (uzrasta od jedne do 3,6 godina), decom (uzrasta 7,5 do 10 godina) i odraslima (videti odeljak 4.2).

Kod starijih pacijenata smanjen je bubrežni klirens sulfametoksazola.

## Posebne populacije pacijenata

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Poluvreme eliminacije trimetoprima se povećava 1,5 do 3 puta kada je klirens kreatinina manji od 10 mL/min. Kada klirens kreatinina padne ispod 30 mL/min, dozu leka treba smanjiti (videti odeljak 4.2).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Potreban je oprez prilikom lečenja pacijenata sa teškim oštećenjem parenhima jetre, jer su moguće izmene u resorpciji i metabolizmu trimetoprima i sulfametoksazola.

### *Stariji pacijenti*

Kod starijih pacijenata je primećeno blago smanjenje bubrežnog klirensa sulfametoksazola, ali ne i trimetoprima.

### *Pedijatrijska populacija*

Videti posebne preporuke vezane za doziranje u okviru odeljka 4.2.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pokazano je da trimetoprim i sulfametoksazol primenjeni u dozama većim od preporučenih terapijskih doza uzrokuju rascep nepca i druge malformacije fetusa kod pacova. Ovi nalazi su karakteristični za antagoniste folne kiseline. Ovakvo dejstvo trimetoprima može da se prevenira primenom folne kiseline kao dodatka ishrani. Kod kunića je uočen gubitak ploda pri dozama trimetoprima koje prevazilazile humane terapijske doze.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**



Natrijum-skrobglikolat tip A;  
Dokuzat-natrijum;  
Povidon;  
Magnezijum-stearat.

#### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenjivo.

#### **6.3. Rok upotrebe**

5 godina.

#### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je AL/PVC-PVC blister sa 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva blistera sa po 10 tableta (ukupno 20 tableta) i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

GALENKA AD BEOGRAD, Batajnički drum b.b., Beograd

### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-04314-22-001

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 20.07.1971.

Datum poslednje obnove dozvole: 07.11.2023.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Novembar, 2023.