CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bactrim (200 mg + 40 mg)/5 ml syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum

Bactrim (200 mg + 40 mg)/5 ml syrop:
5 ml syropu (1 łyżeczka miarowa) zawiera: 200 mg sulfametoksazolu i 40 mg trimetoprimu.

Skojarzenie sulfametoksazolu z trimetoprimem w stosunku masowym 5:1 znane jest jako ko-trimoksazol.

Substancje pomocnicze biologicznie czynne: sorbitol.
Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Bactrim można zastosować po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, sprawdzeniu danych epidemiologicznych i oporności bakterii.
Wskazania lecznicze są ograniczone do zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na ko-trimoksazol (patrz punkt 5).
Podejmując decyzję o leczeniu produktem Bactrim należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

Wskazania do stosowania:
- zakażenie dróg oddechowych - w przypadku zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli, gdy istnieją powody przemawiające za przewagą zastosowania ko-trimoksazolu nad leczeniem pojedynczym antybiotykiem;
- zapalenie ucha środkowego, gdy istnieją powody przemawiające za przewagą zastosowania ko-trimoksazolu nad leczeniem pojedynczym antybiotykiem;
- leczenie i profilaktyka (pierwotna i wtórna) zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis carinii* u dorosłych i dzieci;
- zakażenie układu moczowego i wrzód miękki;
- zakażenie przewodu pokarmowego, w tym dur brzuszny i biegunki podróżnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Uwaga: Bactrim syrop jest zalecany głównie dla dzieci w wieku poniżej 12 lat.

U dzieci powyżej 12 lat oraz u dorosłych można zastosować produkt Bactrim (400 mg + 80 mg) tabletki lub Bactrim Forte (800 mg + 160 mg) tabletki powlekane.

Dzieci poniżej 12 lat
Dawki u dzieci odpowiadają średnio 30 mg/kg mc./dobę sulfametoksazolu i 6 mg/kg mc./dobę trimetoprimu w dwóch dawkach podzielonych.

Tabela 1. Zalecane dawkowanie u dzieci w zależności od wieku dziecka:

Wiek	Dawka podawana co 12 godzin	
	łyżeczki miarowe 5 ml	ml
6 tygodni – 5 miesięcy	½	2,5
6 miesięcy – 5 lat	1	5
6 lat – 12 lat	2	10

Dorośli i dzieci powyżej 12 lat z prawidłową czynnością nerek
4 łyżeczki miarowe syropu Bactrim, co 12 godzin.

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

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

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

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

Leczenie wrzodu miękkiego
Ze względu na konieczność zastosowania dużej jednorazowej dawki zaleca się stosowanie produktu Bactrim Forte lub Bactrim tabletki.
Jeśli pacjent nie jest w stanie przełknąć tabletki zalecane dawkowanie to 4 łyżeczki miarowe syropu Bactrim, co 12 godzin. Jeśli po 7 dniach nie będzie widocznych oznak poprawy, należy rozważyć podawanie leku przez kolejne 7 dni. Jednak należy zdawać sobie sprawę, iż brak reakcji na leczenie może oznaczać, że choroba jest wywołana przez szczepy oporne.

Leczenie dawką pojedynczą w niepowikłanym, ostrym zapaleniu dróg moczowych u kobiet
Ze względu na konieczność zastosowania dużej jednorazowej dawki zaleca się stosowanie produktu Bactrim Forte lub Bactrim tabletki.
Jeśli pacjent nie jest w stanie przełknąć tabletki zalecane dawkowanie to 8 do 12 łyżeczek miarowych syropu Bactrim stosowanych jednorazowo, przyjmowanych w miarę możliwości wieczorem po kolacji lub przed snem.

Dawkowanie u osób poddawanych hemodializom
Po podaniu zwykłych dawek nasycających, należy podawać co 24-48 godzin połowę lub jedną trzecią dawki początkowej jako dawki podtrzymujące.

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

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

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

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

U dzieci, w profilaktyce zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis carinii*, zalecana dawka dobowa wynosi 750 mg/m^2 pc./dobę sulfametoksazolu z 150 mg/m^2 pc./dobę trimetoprimu podzielonych na dwie równe dawki, przez kolejne 3 dni w tygodniu. Całkowita dawka dobowa nie powinna przekroczyć 1600 mg sulfametoksazolu i 320 mg trimetoprimu.

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

Powierzchnia ciała [m^2]	Dawka co 12 godzin	
	łyżeczki miarowe 5 ml	ml
0,26	½	2,5
0,53	1	5
1,06	2	10

Dawkowanie u osób z niewydolnością nerek
Zalecany schemat dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek:
Klirens kreatyniny > 30 ml/min: standardowe dawkowanie.
Klirens kreatyniny 15 – 30 ml/min: połowa standardowej dawki.
Klirens kreatyniny < 15 ml/min: nie zaleca się stosowania produktu Bactrim.

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Bactrim jest bezwzględnie przeciwwskazany:
- u pacjentów z nadwrażliwością na dowolny ze składników produktu (substancje czynne lub pomocnicze);
- u pacjentów z istotnym uszkodzeniem miąższu wątroby;
- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, kiedy nie można monitorować stężenia leku w osoczu krwi;
- w skojarzeniu z dofetylidem (patrz punkt 4.5);
- u dzieci do 6. tygodnia życia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

Rzadko opisywano zakończone śmiercią przypadki związane z wystąpieniem działań niepożądanych, takich jak: nieprawidłowości w składzie krwi, ciężka postać wysiękowa rumienia wielopostaciowego (zespół Stevensa–Johnsona), martwica toksyczno-rozpływna naskórka (zespół Lyell'a) i piorunująca martwica wątroby.
W celu zminimalizowania ryzyka reakcji niepożądanych, leczenie produktem Bactrim powinno trwać jak najkrócej, szczególnie w przypadku osób w podeszłym wieku.

W przypadku niewydolności nerek dawkę należy odpowiednio dostosować (patrz punkt 4.2).

Należy wykonywać regularne badania krwi u pacjentów poddawanych przedłużonemu leczeniu produktem Bactrim. W przypadku znaczącego zmniejszenia się wartości któregokolwiek z elementów krwi, należy przerwać podawanie produktu Bactrim.
Poza wyjątkowymi sytuacjami, nie zaleca się stosowania produktu Bactrim u pacjentów z poważnymi zaburzeniami hematologicznymi.

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

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

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

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

Stwierdzono, że trimetoprim zaburza metabolizm fenyloalaniny. Nie ma to istotnego znaczenia u chorych na fenyloketonurię stosujących odpowiednią dietę.

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

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

Lek zawiera sorbitol. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Diuretyki. Zaobserwowano zwiększenie częstości występowania przypadków trombocytopenii z plamicą u pacjentów w podeszłym wieku, przyjmujących równocześnie niektóre diuretyki, szczególnie tiazydy.

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

Warfaryna. Stwierdzono, że ko-trimoksazol może w znaczącym stopniu zwiększać przeciwzakrzepowe działanie warfaryny. Należy o tym pamiętać podczas podawania produktu Bactrim pacjentom leczonym antykoagulantami. W takich przypadkach należy ponownie określić czas krzepnięcia.

Fenytoina. Bactrim może hamować wątrobowy metabolizm fenytoiny. Zaobserwowano 39% wydłużenie okresu półtrwania fenytoiny i 27% zmniejszenie klirensu fenytoiny po podaniu produktu Bactrim w zwykłych dawkach klinicznych. Jeśli oba leki są podawane równocześnie, należy obserwować, czy nie występują objawy toksyczności fenytoiny.

Cyklosporyna. Obserwowano przemijające pogorszenie czynności nerek, objawiające się zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów leczonych ko-trimoksazolem i cyklosporyną po przeszczepie nerek. Jest to prawdopodobnie związane z wpływem trimetoprimu. Przemijające zmniejszenie się klirensu kreatyniny obserwowano u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Prawdopodobnie jest on związany z odwracalnym zahamowaniem kanalikowego wydzielania kreatyniny.

Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne. Skuteczność trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych może zmniejszać się podczas jednoczesnego stosowania ko-trimoksazolu.

Metotreksat. Sulfonamidy, w tym sulfametoksazol, mogą współzawodniczyć z wiązaniem z białkami surowicy krwi oraz z nerkowym transportem metotreksatu, zwiększając tym samym frakcję wolnego metotreksatu i całkowity wpływ metotreksatu na organizm.
Zgłaszano przypadki pancytopenii u pacjentów przyjmujących ko-trimoksazol (patrz punkt 4.4). Trimetoprim wykazuje małe powinowactwo do ludzkiej reduktazy dehydrofolianowej, może natomiast zwiększać toksyczność metotreksatu i powodować wystąpienie hematologicznych niepożądanych interakcji lekowych z metotreksatem, szczególnie jeśli występują inne czynniki ryzyka, takie jak: podeszły wiek, hipoalbuminemia, nieprawidłowa czynność nerek, zmniejszenie rezerwy szpiku kostnego. Wymienione działania niepożądane mogą pojawić się zwłaszcza wtedy, gdy metotreksat podawany jest w

dużych dawkach. Zaleca się, aby pacjentom tym podawać kwas foliowy lub folinian wapnia w celu przeciwdziałania niekorzystnemu wpływowi na hemopoezę.

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

Leki hipoglikemizujące. Bactrim, podobnie jak inne leki zawierające sulfonamidy, nasila działanie doustnych leków hipoglikemizujących. Rzadko może wystąpić ciężka hipoglikemia. Należy ostrzec pacjenta i zalecić częstsze kontrowanie stężenia glukozy we krwi. Może zaistnieć konieczność zmiany dawki doustnych leków przeciwcukrzycowych w trakcie i po zakończeniu stosowania leku Bactrim.

Indometacyna. Zwiększenie stężenia sulfametoksazolu we krwi może wystąpić u pacjentów jednocześnie otrzymujących indometacynę.

Amantadyna. Zgłoszono wystąpienie objawów delirium po podaniu ko-trimoksazolu pacjentowi leczonego amantadyną.

Dofetylid. Udowodniono, że trimetoprim, poprzez hamowanie systemów transportu nerkowego, może wchodzić w interakcję z dofetylidem. Skojarzenie trimetoprimu (160 mg) z sulfametoksazolem (800 mg) podawane dwa razy na dobę razem z dofetylidem w dawce 500 mg podawanej dwa razy na dobę przez 4 dni powodowało zwiększenie pola pod krzywą stężenie-czas (AUC) dofetylidu o 103% oraz zwiększenie wartości maksymalnego stężenia (C_{max}) o 93%. Dofetylid może powodować ciężkie arytmie komorowe związane z wydłużeniem odcinka QT, w tym torsades de pointes, które bezpośrednio związane są ze stężeniem dofetylidu w osoczu krwi. Równoczesne podawanie dofetylidu i trimetoprimu jest przeciwwskazane.

Wpływ na wyniki badań diagnostycznych
Stosowanie ko-trimoksazolu może powodować zmianę wyników oznaczenia stężenia kreatyniny w osoczu, wykonywanych z zastosowaniem reakcji Jaffe'go z pikrynianem zasadowym. Może dochodzić do zawyżenia wyniku pomiaru stężenia kreatyniny w osoczu o około 10%.

Bactrim, a szczególnie trimetoprim, może powodować zafałszowanie wyników oznaczenia stężenia metotreksatu w surowicy za pomocą techniki kompetycyjnego wiązania z białkami, z zastosowaniem bakteryjnej reduktazy dihydrofolanu jako białka wiążącego. Nie występują jednak żadne interferencje, gdy pomiary stężenia metotreksatu wykonuje się metodą radioimmunologiczną (patrz punkt 4.5).

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża
Wyniki obserwacji kobiet w ciąży, przegląd literatury oraz spontaniczne zgłoszenia dotyczące malformacji wykazały, że Bactrim nie powoduje znaczącego ryzyka teratogenności u ludzi.

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

Laktacja
Zarówno trimetoprim, jak i sulfametoksazol przenikają do mleka kobiecego.

Chociaż ilość leku przyjmowana przez dziecko karmione mlekiem leczonej ko-trimoksazolem matki jest niewielka, należy rozważyć ryzyko dla dziecka (żółtaczka jąder podkorowych mózgu, nadwrażliwość) wobec oczekiwanych korzyści terapeutycznych dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak danych.

4.8 Działania niepożądane

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

Poniżej zastosowano następujące kryteria określające częstość występowania:
bardzo często ≥1/10, często ≥1/100 i <1/10, niezbyt często ≥1/1000 i <1/100, rzadko ≥1/10 000 i <1/1000, bardzo rzadko <1/10 000).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Bardzo rzadko: zgłaszano przypadki zakażeń grzybiczych, takich jak kandydoza.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Rzadko: większość obserwowanych zmian hematologicznych przebiegała łagodnie, bezobjawowo i ustępowała po odstawieniu leku. Najczęściej obserwowanymi zmianami były leukopenia, granulocytopenia i trombocytopenia.
Bardzo rzadko: agranulocytoza, niedokrwistość (megaloblastyczna, hemolityczna, autoimmunologiczna, aplastyczna), pancytopenia, methemoglobinemia.

Zaburzenia układu immunologicznego
Bardzo rzadko: reakcje nadwrażliwości. Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków, u pacjentów nadwrażliwych na składniki produktu, mogą pojawić się reakcje alergiczne: np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktoidalne oraz choroba posurowicza.

Opisywano występowanie nacieków płucnych podobnych do tych, które pojawiają się w przypadku eozynofilowego lub alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych. Objawiać się one mogą kaszlem, skróceniem oddechu (zadyszka). Jeśli podobne objawy wystąpią lub nieoczekiwanie nastąpi ich nasilenie, należy ponownie ocenić stan pacjenta i rozważyć przerwanie leczenia produktem Bactrim.

Dodatkowo zgłaszano przypadki guzkowego zapalenia tętnic oraz alergicznego zapalenia mięśnia sercowego.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Bardzo rzadko: duże dawki trimetoprimu, jakie stosuje się w leczeniu zapalenia płuc wywoływanego przez *Pneumocystis carinii*, indukują u znacznej liczby pacjentów postępujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy, ustępujące po przerwaniu leczenia. Trimetoprim, nawet po zastosowaniu w standardowych dawkach, może spowodować hiperkaliemię u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu potasu, z niewydolnością nerek lub przyjmujących produkty lecznicze zwiększające stężenie potasu. Uzasadnione jest więc dokładne kontrolowanie stężenia potasu we krwi.

Notowano przypadki hiponatremii. Notowano przypadki hipoglikemii u osób niechorujących na cukrzycę leczonych ko-trimoksazolem, występującej zwykle po kilku dniach leczenia (patrz punkt 4.5). Na szczególne ryzyko narażeni są pacjenci z zaburzoną

czynnością nerek, chorobami wątroby, niedożywieni lub otrzymujący duże dawki ko-trimoksazolu.

Zaburzenia psychiczne
Bardzo rzadko: pojedyncze przypadki wystąpienia omamów.

Zaburzenia układu nerwowego
Bardzo rzadko: neuropatie (w tym neuropatia obwodowa i parestezje). Zgłaszano przypadki aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub objawów rzekomooponowych, ataksji, drgawek, szumów usznych i zawrotów głowy.

Zaburzenia oka
Bardzo rzadko: zapalenie błony naczyniowej oka.

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: nudności (z wymiotami lub bez).
Rzadko: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, biegunka.
Bardzo rzadko: rzekomobłoniaste zapalenie jelit i okrężnicy.

Donoszono o przypadkach ostrego zapalenia trzustki. Niektóre z nich występowały u pacjentów z ciężkimi chorobami, w tym u chorych na AIDS.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Bardzo rzadko: zapalenie wątroby, podwyższenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny, cholestaza, martwica wątroby oraz pojedyncze przypadki zespołu zanikania przewodów żółciowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Często: reakcje skórne, wykazujące na ogół niewielkie nasilenie i szybko ustępujące po odstawieniu leku.
Bardzo rzadko: nadwrażliwość na światło (podobnie jak w przypadku innych leków zawierających sulfonamidy), rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka (zespół Lyell'a), plamica i choroba Schönleina–Henocha.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Bardzo rzadko: bóle stawów i bóle mięśni, pojedyncze przypadki rabdomiolizy.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Bardzo rzadko: zaburzenie czynności nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, zwiększone stężenie azotu mocznikowego krwi (BUN), zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy i krystaluria. Sulfonamidy, w tym Bactrim, mogą powodować zwiększoną diurezę, szczególnie u pacjentów z obrzękiem pochodzenia sercowego.

Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów zakażonych wirusem HIV
Rodzaje zdarzeń niepożądanych w tej grupie pacjentów są podobne do występujących w ogólnej populacji pacjentów leczonych produktem leczniczym Bactrim. Niektóre zdarzenia niepożądane mogą występować jednak częściej i mieć inny obraz kliniczny.
Różnice te dotyczą następujących układów i narządów:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:
Bardzo często: leukopenia, granulocytopenia i trombocytopenia.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Bardzo często: hiperkaliemia.
Niezbyt często: hiponatremia, hipoglikemia.

Zaburzenia żołądka i jelit
Bardzo często: jadłowstręt, nudności z wymiotami lub bez, biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Częstość nieznana: zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Bardzo często: wysypka plamisto-grudkowa, zwykle ze świądem.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Bardzo często: gorączka, zwykle z pojawieniem się wysypki plamisto-grudkowej.

4.9 Przedawkowanie

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania
Bactrim zawiera ko-trimoksazol: dwie substancje czynne - sulfametoksazol i trimetoprim - działające synergicznie poprzez sekwencyjne blokowanie dwóch enzymów bakteryjnych, które katalizują kolejne etapy biosyntezy kwasu folinowego drobnoustrojów.
Zwykle powoduje to działanie bakteriobójcze *in vitro* w stężeniach, w których pojedyncze substancje działają jedynie bakteriostatycznie. Dodatkowo ko-trimoksazol działa często skutecznie na bakterie oporne na jedną z dwóch składających się na niego substancji.

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

Drobnoustroje zwykle wrażliwe (MIC <80 mg/l)*
- ziarniaki: *Branhamella catarrhalis*
- pałeczki Gram-ujemne: *Haemophilus influenzae* (β-laktamazo-dodatnie, β-laktamazo-ujemne), *Haemophilus parainfluenzae*, *Escherichia coli, Citrobacter freundii*, inne *Citrobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca*, inne *Klebsiella* spp., *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, inne *Serratia* spp., *Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Morganella morganii, Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica,* inne *Yersinia* spp., *Vibrio cholerae*
- różne pałeczki Gram-ujemne: *Edwardsiella tarda, Alcaligenes faecalis, Pseudomonas cepacia, Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei*

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

Częściowo wrażliwe drobnoustroje (MIC = 80-160 mg/l)*
- ziarniaki: *Staphylococcus aureus* (metycylino-wrażliwy i metycylino-oporny), *Staphylococcus spp.* (koagulazo-ujemny), *Streptococcus pneumoniae* (penicylino-wrażliwy, penicylino-oporny)
- pałeczki Gram-ujemne: *Haemophilus ducreyi, Providencia rettgeri,* inne *Providencia* spp., *Salmonella typhi, Salmonella enteritidis, Stenotrophomonas maltophilia* (dawniej *Xanthomonas maltophilia*)
- różne pałeczki Gram-ujemne: *Acinetobacter lwoffi, Acinetobacter anitratus* (głównie *A. Baumanie*), *Aeromonas hydrophila*

Drobnoustroje oporne (MIC >160 mg/l)*
- *Mycoplasma* spp., *Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallium*

* równoważnik sulfametoksazolu

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

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

Wrażliwość na ko-trimoksazol można określić za pomocą wystandaryzowanych metod, takich jak metoda krążkowa i metoda rozcieńczeń, zalecanych przez Narodowy Komitet ds. Klinicznych Standardów Laboratoryjnych (ang. National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS). Kryteria wrażliwości zalecane przez Komitet znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 4. Kryteria wrażliwości zalecane przez Narodowy Komitet ds. Klinicznych Standardów Laboratoryjnych (NCCLS)

	Metoda krążkowa*, Średnica strefy zahamowania (mm)	Metoda rozcieńczeń**, MIC (μg/ml)	
		Trimetoprim	Sulfametoksazol
Wrażliwe	≥16	≤2	≤38
Częściowo wrażliwe	11 - 15	4	76
Oporne	≤10	≥8	≥152

* Krążek: 1,25 μg trimetoprimu i 23,75 μg sulfametoksazolu;
** trimetoprim i sulfametoksazol w stosunku 1 do 19

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnym sulfametoksazol i trimetoprim ulegają szybkiemu i prawie całkowitemu (90%) wchłanianiu w górnym odcinku przewodu pokarmowego, a maksymalne stężenie osiągane jest po 2-4 godzinach po przyjęciu dawki.
Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 800 mg sulfametoksazolu i 160 mg trimetoprimu maksymalne stężenie w osoczu osiąga wartość od 40 do 80 μg/ml w przypadku sulfametoksazolu i od 1,5 do 3 μg/ml w przypadku trimetoprimu w ciągu 1-4 godzin. Po ponownym podaniu powyższych dawek w odstępach 12-godzinnych maksymalne stężenie w osoczu na stałym poziomie, osiągane jest po 2-3 dniach i wynosi odpowiednio od 1,3 do 2,8 μg/ml w przypadku trimetoprimu i od 32 do 63 μg/ml w przypadku sulfametoksazolu.

Dystrybucja
Objętość dystrybucji dla sulfametoksazolu wynosi około 20 litrów i około 130 litrów dla trimetoprimu. Sulfametoksazol wiąże się z białkami osocza w 66%, a trimetoprim – w 45%.

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

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

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

Oba składniki ko-trimoksazolu są wydzielane do mleka matki. Stężenia w mleku matki są podobne w przypadku trimetoprimu i mniejsze w przypadku sulfametoksazolu w porównaniu do stężenia w surowicy krwi.

Metabolizm
Głównymi metabolitami trimetoprimu są 1- i 3-tlenki oraz 3- i 4-wodorotlenki. Niektóre z tych metabolitów są mikrobiologicznie czynne. Sulfametoksazol jest metabolizowany w wątrobie, głównie w procesie N_4-acetylacji i w mniejszym stopniu przez sprzęganie z glikozydem kwasu glukuronowego. Lek jest wydalany przede wszystkim z moczem w postaci niezmienionej (sulfametoksazol w 10-30% i trimetoprim w 50-70%).

Wydalanie
Okresy półtrwania obu substancji są podobne (wynoszą średnio 10 godzin dla trimetoprimu i średnio 11 godzin dla sulfametoksazolu).
Okresy półtrwania nie ulegają znacznym zmianom u pacjentów w podeszłym wieku.

Obie substancje, jak również ich metabolity, są prawie całkowicie wydalane przez nerki w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego, powodując że stężenie w moczu obu substancji czynnych jest znacznie wyższe niż we krwi. Niewielka ilość każdej substancji jest wydalana z kałem.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza zdyspergowana
Propylu parahydroksybenzoesan
Metylu parahydroksybenzoesan
Sorbitol 70%
Polisorbat 80
Esencja bananowa 85509 H
Esencja waniliowa 73690-36
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Po otwarciu butelki z lekiem, produkt Bactrim syrop należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C i może być zużyty do 20 dni po otwarciu butelki.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.
Przed użyciem należy wstrząsnąć butelką w celu równomiernego wymieszania syropu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 39 B,
02- 672 Warszawa, Polska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Świadectwo Rejestracji Nr 5951 z dn. 08.07.1994 r.
Świadectwo Rejestracji Nr R/3126 z dn. 24.11.1999 r.
Pozwolenie Nr R/3126 z dn. 06.01.2005 r.

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO(YCH) POZWOLENIA (Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA (Ń) POZWOLENIA (Ń)

08.07.1994 / 24.11.1999 / 06.10.2004 / 14.01.2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.09.2010 r.