

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

2010 -02- 17

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bactrim Forte (800 mg + 160 mg) tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum

Bactrim Forte (800 mg + 160 mg) tabletki:

1 tabletka zawiera: 800 mg sulfametoksazolu i 160 mg trimetoprimu

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

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Białe, owalne, wypukłe po obu stronach tabletki z linią podziału.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Bactrim Forte 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 Forte 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 miękkiej;
- zakażenie przewodu pokarmowego, w tym dur brzuszny i biegunki podróżnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Uwaga: Jeśli w celu uzyskania zalecanej dawki konieczne jest jednorazowe podanie połowy tabletki produktu Bactrim Forte lub jeszcze mniejszej dawki, zwłaszcza u dzieci, można zastosować produkt Bactrim (400 mg + 80 mg) tabletki lub Bactrim (200 mg + 40 mg)/5 ml syrop.

Dorośli i dzieci powyżej 12 lat z prawidłową czynnością nerek

1 tabletka produktu Bactrim Forte podawana co 12 godzin.

W przypadku ciężkich zakażeń dawkę tę można zwiększyć do 1,5 tabletki produktu Bactrim Forte podawane co 12 godzin.

Dawka minimalna w przypadku długotrwałego leczenia (powyżej 14 dni) to ½ tabletki Bactrim Forte podawane co 12 godzin.

W przypadku ostrych zakażeń Bactrim Forte 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

1 tabletka produktu Bactrim Forte podawana dwa razy na dobę. Jeśli po 7 dniach nie będzie widocznych oznak poprawy, należy rozważyć podawanie leku przez kolejne 7 dni. Jednak należy zdawać sobie sprawę, iż brak reakcji na leczenie może oznaczać, że choroba jest wywołana przez szczepy odporne.

Leczenie dawką pojedynczą w niepowikłanym, ostrym zapaleniu dróg moczowych u kobiet

2 do 3 tabletek produktu Bactrim Forte 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 1. Maksymalne dawki produktu Bactrim Forte w zależności od masy ciała pacjentów z zapaleniem płuc wywołanym przez *Pneumocystis carinii*.

Masa ciała [kg]	Dawka podawana co 6 godzin [tabletki]
16	-*
24	-*
32	1
40	-*
48	1 i ½
64	2
80	2 i ½

* W celu uzyskania odpowiedniej maksymalnej dawki można zastosować produkt Bactrim (400 mg + 80 mg) tabletki lub Bactrim (200 mg + 40 mg)/5 ml syrop.

W profilaktyce zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis carinii* zalecana dawka u młodzieży i dorosłych to 1 tabletka produktu Bactrim Forte raz na dobę. Wyniki badania przeprowadzonego u pacjentów zakażonych wirusem HIV wskazują również na skuteczność zastosowania ½ tabletki produktu Bactrim Forte raz na dobę. Nie określono optymalnej dawki profilaktycznej produktu.

Do stosowania u dzieci przeznaczony jest produkt Bactrim w postaci tabletek lub syropu. Szczegółowe dawkowanie – patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Bactrim (400 mg + 80 mg) tabletki lub Bactrim (200 mg + 40 mg)/5 ml syrop.

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 Forte.

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 Forte jest bezwzględnie przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na dowolny ze składników produktu (substancje czynne lub pomocnicze);
- u pacjentów z istotnym uszkodzeniem miększu 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 Forte 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-rozplywna naskórka (zespół Lyell’a) i piorunująca martwica wątroby.

W celu zminimalizowania ryzyka reakcji niepożądanych, leczenie produktem Bactrim Forte 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 Forte. W przypadku znaczącego zmniejszenia się wartości któregośkolwiek z elementów krwi, należy przerwać podawanie produktu Bactrim Forte. Poza wyjątkowymi sytuacjami, nie zaleca się stosowania produktu Bactrim Forte 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 Forte (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 Forte 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).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Diuretyki. Zaobserwowano zwiększenie częstości występowania przypadków trombocytopenii z płamicą 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 Forte pacjentom leczonym antykoagulantami. W takich przypadkach należy ponownie określić czas krzepnięcia.

Fenytoina. Bactrim Forte może hamować wątrobowy metabolizm fenytoiny. Zaobserwowano 39% wydłużenie okresu półtrwania fenytoiny i 27% zmniejszenie klirensu fenytoiny po podaniu produktu Bactrim Forte 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, hipalbuminemia, 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 Forte, 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 Forte.

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 Forte, 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 Forte 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 Forte 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 Forte 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 obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak danych.

4.8 Działania niepożądane

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

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

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 Forte.

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 wywołanego 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 rzekomoooponowych, 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-rozplywna 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 Forte, 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 Forte. 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, krwimocz i bezmocz.

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

Leczenie

W zależności od objawów, należy wdrożyć postępowanie zapobiegające dalszemu wchłanianiu leku, zwiększyć wydalanie nerkowe poprzez stosowanie diurezy wymuszonej (alkalizacja moczu zwiększa wydalanie sulfametoksazolu), zastosować hemodializę (*uwaga!* dializa otrzewnowa nie jest skuteczna), kontrolować obraz krwi i stężenie elektrolitów. W razie pojawienia się 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 hemopoję.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Bactrim Forte 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 odporne 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* (metacylino-wrażliwy i metacylino-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 lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (głównie *A. Baumanie*), *Aeromonas hydrophila*

Drobnoustroje odporne (MIC >160 mg/l)*

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

* 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 2. 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 sulfametoksazolu i trimetoprimu ulegają szybkiemu i prawie całkowitemu (90%) wchłanianiu w górnym odcinku przewodu pokarmowego, a maksymalne stężenie osiągnięte 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, osiągnięte 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 niezmięionej zapalnie tkanki gruczołu krokowego, płynu nasienne, 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 N₄-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 wydalone 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 klirensiem 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

Powidon K
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian
Sodu dokuzynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 sztuk – 1 blister po 10 tabletek.
Blister z folii AL/PVC w tekturowym pudełku.

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

Brak szczególnych wymagań

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 5993 z dn. 22.08.1994 r.
Świadectwo Rejestracji Nr R/ 3127 z dn. 24.11.1999 r.
Pozwolenie Nr R/3127 z dn. 06.10.2004 r.

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

22.08.1994 / 24.11.1999 / 06.10.2004 / 14.01.2005 / 01.12.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010 -03- 0 4

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15