

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bactrimel[®] (400+80) mg/5 ml amp, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Bactrimel[®] (800+160) mg, δισκία
Bactrimel[®] (400+80) mg/5 ml, σιρόπι (FORTE)

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φύσιγγα των 5 ml περιέχει 400 mg σουλφαμεθοξαζόλη και 80 mg τριμεθοπρίμη.

Δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 800 mg σουλφαμεθοξαζόλη και 160 mg τριμεθοπρίμη.

Σιρόπι

5 ml σιρόπι περιέχουν 400 mg σουλφαμεθοξαζόλη και 80 mg τριμεθοπρίμη.

Δραστικές ουσίες

- Sulfamethoxazole/Σουλφαμεθοξαζόλη: $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ / N-(5-methyl-3-isoxazolyl) sulfanilamide

- Trimethoprim/Τριμεθοπρίμη: $C_{14}H_{18}N_4O_3$ / 2,4-diamino-5- (3,4,5- Trimethoxybenzyl) - pyrimidine

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Δισκία

Σιρόπι

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν, κατά την κρίση του ιατρού, τα οφέλη της θεραπείας είναι περισσότερα από τους πιθανούς κινδύνους.

Η *in vitro* ευαισθησία των βακτηριδίων στα αντιβιοτικά διαφέρει γεωγραφικά και χρονικά. Η επικρατούσα στην περιοχή κατάσταση, όσον αφορά την ανθεκτικότητα, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν γίνεται επιλογή αντιμικροβιακής θεραπείας.

Για τις από του στόματος μορφές οι θεραπευτικές ενδείξεις είναι οι εξής:

α) Για τη θεραπεία της αποδεδειγμένης πνευμονίας από *Pneumocystis jiroveci* (PJP) (πρώην *Pneumocystis carinii*) και για προφύλαξη από PJP σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, εφόσον θεωρείται ότι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν πνευμονία από *P. jiroveci*.

β) Για τη θεραπεία ουρολοιμώξεων που οφείλονται σε ευαίσθητα είδη των πιο κάτω μικροοργανισμών: *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*.

Συνιστάται τα πρώτα επεισόδια ανεπίπλεκτων ουρολοιμώξεων να θεραπεύονται με ένα δραστικό αντιμικροβιακό παράγοντα και όχι με συνδυασμό.

γ) Οξεία μέση ωτίτιδα σε παιδιά, που οφείλεται σε ευαίσθητα είδη *Streptococcus pneumoniae* ή *Haemophilus Influenzae* (ως φάρμακο δεύτερης ή τρίτης επιλογής), εφόσον κατά την κρίση του γιατρού το φάρμακο παρέχει συγκεκριμένα πλεονεκτήματα σε σύγκριση με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα που αφορούν την ασφάλεια επανειλημμένων χορηγήσεων του φαρμάκου σε παιδιά κάτω των δύο ετών είναι

περιορισμένα.

Το φάρμακο δεν ενδείκνυται για προφυλακτική ή μακρά χορήγηση σε μέση ωτίτιδα σε οποιαδήποτε ηλικία.

- δ) Οξεία παρόξυνση χρόνιας βρογχίτιδας σε ενήλικες (ως φάρμακο δεύτερης ή τρίτης επιλογής). Το φάρμακο χορηγείται για τη θεραπεία οξείας παρόξυνσης χρόνιας βρογχίτιδας που οφείλεται σε ευαίσθητα είδη *S. pneumoniae* ή *H. influenzae*, εφόσον κατά την κρίση του γιατρού πλεονεκτεί από τη χρήση ενός άλλου αντιμικροβιακού παράγοντα.
- ε) Διάρροια των ταξιδιωτών σε ενήλικες, που οφείλεται σε ευαίσθητα είδη εντεροτοξινογόνου *E.coli*.
- στ) Εντερίτιδα από *Shigella flexneri* ή *S. sonnei* και εφόσον ενδείκνυται αντιμικροβιακή θεραπεία.
- ζ) Νοκαρδίαση (θεραπεία και πρόληψη).
- η) Τοξοπλάσμωση.
- θ) Βρουκέλλωση (θεραπεία δεύτερης γραμμής) όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με γενταμικίνη ή ριφαμπικίνη.
- ι) Μελιοειδωση, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κεφταζιδίμη ή κεφοπεραζόνη/σουλμπακτάμη.

Για τη μορφή πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, οι θεραπευτικές ενδείξεις είναι οι εξής:

- α) Πνευμονία από *Pneumocystis jiroveci* σε παιδιά και ενήλικες.
- β) Εντερίτιδα από *Shigella flexneri* ή *S. sonnei* σε παιδιά και ενήλικες.
- γ) Επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις με βαριά πορεία, που οφείλονται σε ευαίσθητους μικροοργανισμούς όπως: *E. coli*, είδη *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Morganella morganii*, *Proteus spp.*, μόνον όταν η από του στόματος χορήγηση δεν είναι εφικτή και εφόσον ο απομονωθείς μικροοργανισμός δεν είναι ευαίσθητος σε άλλο αντιμικροβιακό φάρμακο, δραστικό στις λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χορήγηση

Καθιερωμένη δοσολογία για ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών

	Δισκία		Σιρόπι (ml)	
	Πρωί	Βράδυ	Πρωί	Βράδυ
Καθιερωμένη δοσολογία	1	1	10	10
Ελάχιστη δοσολογία και δοσολογία για μακροχρόνια θεραπεία (περισσότερο από 14 ημέρες)	1/2	1/2	5	5
Υψηλή δοσολογία (για ιδιαίτερα σοβαρά περιστατικά)	1½	1½	15	15

Διάρκεια θεραπείας

Σε οξείες λοιμώξεις, το Bactrimel πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 5 ημέρες ή έως ότου ο ασθενής παραμείνει ελεύθερος συμπτωμάτων για τουλάχιστον 2 ημέρες. Εάν η κλινική βελτίωση δεν είναι εμφανής έπειτα από θεραπεία επτά ημερών ο ασθενής πρέπει να επανεξετασθεί.

Οξείες μη επιπλεγμένες λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος

Σε γυναίκες με οξεία λοίμωξη του κατώτερου ουροποιητικού χωρίς επιπλοκές, αν και σε παλαιότερες μελέτες η μονοήμερη θεραπεία ήταν αποτελεσματική, σήμερα συνιστάται η χορήγηση βραχυχρόνιας θεραπείας διάρκειας τουλάχιστον 3 ημερών.

Ασθενείς σε αιμοδύλωση

Έπειτα από χορήγηση της συνιστώμενης δόσης εφόδου, πρέπει να ακολουθούν δόσεις στο μισό ή στο ένα τρίτο της αρχικής δόσης, χορηγούμενες κάθε 24-48 ώρες.

Πνευμονία από *Pneumocystis jiroveci*

Θεραπεία

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι έως 15-20 mg τριμεθοπρίμης και 75-100 mg σουλφαμεθοξαζόλης, ανά κιλό βάρους και ανά ημέρα, χορηγούμενες σε ίσες διηρημένες δόσεις κάθε 6 ή 8 ώρες για 21 ημέρες. Σε περίπτωση έναρξης θεραπείας ενδοφλεβίως η χορήγηση πρέπει να μετατραπεί από ενδοφλέβια σε χορήγηση από του στόματος όσο το δυνατόν συντομότερα.

Στον παρακάτω πίνακα παρέχονται οδηγίες για την ανώτατη δοσολογία σύμφωνα με το σωματικό βάρος των ασθενών που πάσχουν από πνευμονία από *Pneumocystis jiroveci*.

Βάρος Σώματος	Δόση-Κάθε 6 ώρες	
	Σιρόπι (ml)	Δισκία
kg		
32	10 ml	1
40	12,5 ml	
48	15 ml	1 ¹ / ₂
64	20 ml	2
80	25 ml	2 ¹ / ₂

Προφύλαξη

Η συνιστώμενη δόση προφύλαξης για ασθενείς με πνευμονία από *Pneumocystis jiroveci* είναι για τους ενήλικες και εφήβους 1 δισκίο Bactrimel την ημέρα. Εναλλακτικά προτείνεται 1 δισκίο τρεις φορές την εβδομάδα. Το ιδανικό δοσολογικό σχήμα για την προφύλαξη δεν έχει καθιερωθεί.

Βλέπε παράγραφο 4.2.1. Ειδικές οδηγίες για τη δοσολογία σε παιδιά.

Ασθενείς με νοκαρδίαση

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση σε ασθενείς με νοκαρδίαση είναι 3-4 δισκία για τουλάχιστον 3 μήνες. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ηλικία του ασθενή, το σωματικό βάρος, τη νεφρική λειτουργία και τη σοβαρότητα της νόσου. Έχει αναφερθεί διάρκεια θεραπείας 18 μηνών.

Τοξοπλάσμωση

Δεν υπάρχει ομοφωνία για την κατάλληλη θεραπευτική δόση.

Για προφύλαξη συνιστάται η δόση που έχει καθοριστεί για προφύλαξη από πνευμονία από *Pneumocystis jiroveci*.

Βρουκέλλωση: Συνιστάται στην αρχή να χρησιμοποιείται υψηλότερη από την κανονική δοσολογία. Η θεραπεία (πάντα σε συνδυασμό με άλλο ή άλλα αντιβιοτικά με αντιβρουκελλική δράση) πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 6 εβδομάδες. Το Bactrimel πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με γενταμικίνη (στα παιδιά) ή με ριφαμικίνη (στην εγκυμοσύνη – βλέπε επίσης 4.6, Κύηση και γαλουχία).

Μελιοειδωση: 8mg/kg/ημέρα τριμεθοπρίμης και 40 mg/kg/ημέρα σουλφαμεθοξαζόλης σε διηρημένες

δόσεις, 3 ή 4 φορές την ημέρα για 6 μήνες, χορηγούμενα σε συνδυασμό με κεφταζιδίμη ή κεφοπεραζόνη/σουλμπακτάμη. Αν χορηγείται ενέσιμη μορφή η θεραπεία πρέπει να αλλάζει σε από του στόματος όσο το δυνατόν συντομότερα και να συνεχίζεται για συνολικά 6 μήνες.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία και το σιρόπι είναι προτιμότερο να λαμβάνονται ταυτόχρονα με τη λήψη ποσότητας φαγητού ή με αρκετή ποσότητα υγρού για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα γαστρεντερικών διαταραχών.

Ενδοφλέβια έγχυση

Η παρεντερική χορήγηση του Bactrimel ενδείκνυται στις περιπτώσεις εκείνες που η από του στόματος δοσολογία δεν είναι εφικτή.

Καθιερωμένη δοσολογία

Εάν η από του στόματος χορήγηση δεν είναι δυνατή ή αντενδείκνυται, τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο η φύσιγγα με το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση αφού προηγηθεί η αραιώσή του με το κατάλληλο διάλυμα έγχυσης.

Η καθιερωμένη δοσολογία για ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών είναι: 2 φύσιγγες των 5 ml 2 φορές ημερησίως (10 ml b.i.d.) μετά την κατάλληλη αραιώση.

Υψηλή δοσολογία (σε ιδιαίτερα σοβαρά περιστατικά): 3 φύσιγγες των 5 ml 2 φορές ημερησίως (15 ml b.i.d.),

Παιδιά μέχρι 12 ετών: Βλ. παράγραφο 4.2.1. Ειδικές οδηγίες για τη δοσολογία σε παιδιά.

Διάρκεια θεραπείας

Ως γενικός κανόνας, η μορφή Bactrimel για παρεντερική χορήγηση πρέπει να χορηγείται μόνο όταν η από του στόματος θεραπεία δεν είναι εφικτή. Η καθιερωμένη δοσολογία να μη χορηγείται για περισσότερο από 5 συνεχόμενες ημέρες και η υψηλή δοσολογία να μη χορηγείται για περισσότερο από 3 συνεχόμενες ημέρες.

Τρόπος χορήγησης

Η χορήγηση του ενεσίμου διαλύματος προς έγχυση να γίνεται αποκλειστικά ενδοφλέβια και μόνο μετά από αραιώση.

Η αραιώση πρέπει να γίνεται αμέσως πριν από τη χορήγηση.

Μετά την προσθήκη του φαρμάκου στο διάλυμα έγχυσης ανακινήστε καλά. Εάν εμφανισθεί θολρότητα ή κρυστάλλωση οποιαδήποτε στιγμή πριν ή κατά την έγχυση το μίγμα πρέπει να απορριφθεί.

Συνιστάται το φάρμακο να αραιώνεται ως εξής:

1 φύσιγγα (5 ml) σε 125 ml διαλύματος έγχυσης

2 φύσιγγες (10 ml) σε 250 ml διαλύματος έγχυσης

3 φύσιγγες (15 ml) σε 500 ml διαλύματος έγχυσης

Το φάρμακο είναι γνωστό ότι είναι συμβατό με τα ακόλουθα διαλύματα:

Glucose I.V. Infusion BP (5% W/V & 10% W/V)

Sodium chloride I.V. infusion BP (0,9% W/V)

Sodium chloride (0,18% W/V) & Glucose (4% W/V) I.V. infusion BP

Dextran 70 injection BP (6% W/V) σε Glucose (5% W/V) ή φυσιολογικό ορό

Dextran 40 injection BP (10% W/V) σε Glucose (5% W/V) ή φυσιολογικό ορό

Ringer's solution for injection

Καμία άλλη ουσία δεν πρέπει να αναμιγνύεται με το διάλυμα έγχυσης.

Η διάρκεια της έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 1,5 ώρες, αλλά αυτό πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με τις ανάγκες σε υγρά του ασθενούς. Η συνήθης διάρκεια είναι 30-60 λεπτά.

Όταν υπάρχει περιορισμός στη λήψη υγρών το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί σε υψηλότερη συγκέντρωση, δηλ. 5 ml να αραιώνονται με 75 ml διαλύματος γλυκόζης 5% W/V σε νερό.

Το διάλυμα που προκύπτει πρέπει να φαίνεται καθαρό με γυμνό οφθαλμό.
Το διάλυμα που δεν έχει χρησιμοποιηθεί πρέπει να απορρίπτεται.

*Πνευμονία από *Pneumocystis jiroveci**

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 15-20 mg τριμεθοπρίμης και 75-100 mg σουλφαμεθοξαζόλης, ανά κιλό βάρους και ανά ημέρα, χορηγούμενα σε ίσες διηρημένες δόσεις κάθε 6 ώρες για 21 ημέρες. Σε περίπτωση έναρξης θεραπείας ενδοφλεβίως η χορήγηση πρέπει να μετατραπεί από ενδοφλέβια σε χορήγηση από του στόματος όσο το δυνατόν συντομότερα. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας να είναι 3 εβδομάδες. Ο σκοπός είναι να επιτευχθούν μέγιστα επίπεδα τριμεθοπρίμης στο πλάσμα ή στον ορό 5 μg/ml ή μεγαλύτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν μίας ώρας ενδοφλέβια έγχυση του φαρμάκου (βλέπε Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Ασθενείς με νοκαρδίαση

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση σε ασθενείς με νοκαρδίαση είναι 480-540 mg τριμεθοπρίμης και 2400-3200 mg σουλφαμεθοξαζόλης για τουλάχιστον 3 μήνες. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται στην ηλικία του ασθενή, το σωματικό βάρος, τη νεφρική λειτουργία και τη σοβαρότητα της νόσου. Έχει αναφερθεί διάρκεια θεραπείας 18 μηνών.

4.2.1. Ειδικές οδηγίες δοσολογίας σε παιδιά

Παιδιά ηλικίας 12 ετών και κάτω

Από του στόματος χορήγηση

Καθιερωμένη δοσολογία

Ηλικία	Σιρόπι κάθε 12 ώρες
6 εβδομάδων- 5 μηνών	1,25 ml
6 μηνών – 5 ετών	2,5 ml
6 ετών - 12 ετών	5 ml

Η δοσολογία αυτή αντιστοιχεί περίπου σε 6 mg τριμεθοπρίμης και 30 mg σουλφαμεθοξαζόλης ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους κάθε 24 ώρες.

*Πνευμονία από *Pneumocystis jiroveci* (θεραπεία προφύλαξης)*

Για τα παιδιά η συνιστώμενη δοσολογία είναι 150mg/m²/ημέρα τριμεθοπρίμης και 750mg/m²/ημέρα σουλφαμεθοξαζόλης, χορηγούμενα από του στόματος σε ίσες διηρημένες δόσεις δύο φορές την ημέρα, για 3 συνεχόμενες ημέρες ανά εβδομάδα. Η συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 320mg τριμεθοπρίμης και 1600mg σουλφαμεθοξαζόλης.

Στον παρακάτω πίνακα παρέχονται οδηγίες για τη διατήρηση της συνιστώμενης δόσης ανάλογα με το εμβαδό του σώματος για παιδιά για την προφύλαξη από πνευμονία από *Pneumocystis jiroveci*.

Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διατήρηση της συνιστώμενης δόσης σε παιδιά για τη θεραπεία προφύλαξης από την πνευμονία από *Pneumocystis jiroveci*.

Εμβαδό σώματος	Δόση κάθε 12 ώρες	
	Σιρόπι	Δισκία
(m²)		
0,26	1,25 ml	

0,53	2,5ml	$\frac{1}{4}$
1,06	5ml	$\frac{1}{2}$

Ενδοφλέβια έγχυση

Καθιερωμένη δοσολογία για παιδιά μέχρι 12 ετών:

Η μέση ημερήσια δόση είναι 2 ml/5kg βάρους σώματος την ημέρα, διηρημένα σε 2 ίσες δόσεις.

Η συνιστώμενη βασική δοσολογία σε παιδιά είναι 6 mg τριμεθοπρίμης και 30 mg σουλφαμεθοξαζόλης ανά kg βάρους σώματος την ημέρα.

Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία παρατίθεται στον πίνακα παρακάτω:

Συνιστώμενη δοσολογία για ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Προτεινόμενη Δοσολογία
>30	Καθιερωμένη Δοσολογία
15-30	Το μισό της καθιερωμένης Δοσολογίας
<15	Δεν συνιστάται

Μετρήσεις της συγκέντρωσης στο πλάσμα της σουλφαμεθοξαζόλης σε διαστήματα 2-3 ημερών πρέπει να γίνονται σε δείγματα που λαμβάνονται 12 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Εάν η συγκέντρωση της συνολικής σουλφαμεθοξαζόλης υπερβαίνει τα 150 µg/ml, τότε η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται μέχρι οι συγκεντρώσεις να πέσουν κάτω από 120 µg/ml.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία πρέπει να λαμβάνουν τη συνήθη δοσολογία ενηλίκων.

Βλέπε επίσης παράγραφο 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση”

4.3 Αντενδείξεις

Το φάρμακο δεν πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στις σουλφοναμίδες, τριμεθοπρίμη ή κο-τριμοξαζόλη και σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη μεγαλοβλαστική αναιμία που οφείλεται σε ανεπάρκεια φυλλικού οξέος.

Σε ασθενείς με σοβαρές αιματολογικές βλάβες το φάρμακο να χορηγείται μόνο κάτω από στενή παρακολούθηση (βλέπε Ανεπιθύμητες ενέργειες). Η τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη έχει χορηγηθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν κυτταροτοξική θεραπεία με μικρή ή καμία επιπλέον επίδραση στο μυελό των οστών ή στο περιφερικό αίμα.

Δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή βλάβη του ηπατικού παρεγχύματος και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε πρόωρα ή τελειόμνηνα νεογνά, ηλικίας μικρότερης των 2 μηνών.

Επίσης αντενδείκνυται κατά την περίοδο του τρίτου τριμήνου της κύησης και κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με ντοφετιλίδη (βλέπε παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρών ανεπιθυμητών ενεργειών σε ηλικιωμένους ασθενείς ή όταν συνυπάρχουν περιπλεγμένες καταστάσεις, π.χ. νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, ή ταυτόχρονη

χρήση άλλων φαρμάκων (σε αυτή την περίπτωση ο κίνδυνος σχετίζεται με την δόση και τη διάρκεια θεραπείας). Έχουν αναφερθεί θάνατοι από τη χορήγηση σουλφοναμιδών που αν και σπάνιοι οφείλονται σε σοβαρές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (μείζον εξιδρωματικό πολύμορφο ερύθημα), του συνδρόμου Lyell (τοξική επιδερμική νεκρόλυση), κεραυνοβόλου ηπατοκυτταρικής νέκρωσης, ακοκκιοκυτταραιμίας, απλαστικής αναιμίας και άλλων αιματολογικών διαταραχών καθώς και αντιδράσεων υπερευαισθησίας από το αναπνευστικό σύστημα.

Το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται αμέσως μόλις παρουσιαστεί δερματικό εξάνθημα ή οποιοδήποτε σύμπτωμα ή σημείο που να δηλώνει ανεπιθύμητη ενέργεια.

Σημειώνεται ότι κλινικά σημεία όπως: εξάνθημα, πυρετός, αρθραλγίες, βήχας, δύσπνοια, ωχρότητα, πορφύρα ή ίκτερος μπορεί να θεωρηθούν πρώιμες ενδείξεις σοβαρών αντιδράσεων.

Ο βήχας, η δύσπνοια και τα πνευμονικά διηθήματα μπορεί να είναι ένδειξη υπερευαισθησίας του αναπνευστικού συστήματος στις σουλφοναμίδες.

Σε σπάνιες περιπτώσεις μια δερματική αντίδραση μπορεί να εξελιχθεί με βαριά κλινική εικόνα όπως εκείνη του συνδρόμου Stevens-Johnson, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, ηπατικής νέκρωσης, ή βαριάς αιματολογικής δυσκρασίας.

Για να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι από τις ανεπιθύμητες ενέργειες, η θεραπεία πρέπει να διαρκεί το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Το φάρμακο πρέπει να δίδεται με προσοχή σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική και ηπατική λειτουργία, σ'εκείνους με πιθανή έλλειψη φυλλικού (π.χ. ηλικιωμένους, καταχραστές αιθανόλης, λαμβάνοντες αντιεπιληπτικά, πάσχοντες από σύνδρομο δυσαπορρόφησης, κακώς διατρεφόμενους) και σε εκείνους με σοβαρές αλλεργίες και βρογχικό άσθμα.

Σε άτομα με έλλειψη G-6-PD μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση. Η αντίδραση αυτή συχνά είναι δοσοεξαρτώμενη. Εξαιτίας του κινδύνου αυτού το Bactrimel πρέπει να χορηγείται μόνο όταν είναι απολύτως απαραίτητο και μόνο σε χαμηλές δόσεις.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πανκυτταροπενίας σε ασθενείς που λαμβάνουν τον συνδυασμό τριμεθοπρίμης και μεθοτρεξάτης (βλ. παράγραφο 4.5 “Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης”).

Κατάλληλη λήψη υγρών πρέπει να διατηρείται συνεχώς ώστε να υπάρχει επαρκής διούρηση. Ενδείξεις κρυσταλλουρίας *in vivo* είναι σπάνιες, αν και κρύσταλλοι σουλφοναμίδης έχουν εμφανισθεί σε μη πρόσφατα ούρα ασθενών.

Να γίνεται συχνά εξέταση ούρων και εξετάσεις της νεφρικής λειτουργίας ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Όταν το ενέσιμο διάλυμα περιέχει θειώδη άλατα μπορεί να προκαλέσει σε ευαίσθητους ασθενείς αλλεργικές αντιδράσεις, όπως αναφυλακτικές αντιδράσεις και ασθματικά επεισόδια διαφόρου βαθμού σοβαρότητας - ήπια μέχρι επικίνδυνα για τη ζωή του ασθενούς.

Όταν το φάρμακο δίδεται για μεγάλες χρονικές περιόδους πρέπει να γίνονται συχνές αιματολογικές εξετάσεις, διότι υπάρχει η πιθανότητα να συμβούν αλλαγές στις αιματολογικές παραμέτρους χωρίς να συνοδεύονται από συμπτώματα, λόγω έλλειψης φυλλικού οξέος. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να αντιστραφούν με χορήγηση φυλλινικού οξέος (5-10 mg την ημέρα), χωρίς επιπτώσεις επί της αντιβακτηριακής δραστηριότητας.

Εκτός από εξαιρετικές περιπτώσεις, το φάρμακο δε θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρές αιματολογικές διαταραχές.

Το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται όταν παρουσιασθεί μείωση οποιασδήποτε έμμορφης σειράς στο περιφερικό αίμα.

Συμπληρωματική χορήγηση φυλλικού στη διατροφή πρέπει να εξετάζεται για τις περιπτώσεις όπου δίδονται υψηλές δόσεις φαρμάκου για μεγάλα χρονικά διαστήματα.

Το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε στρεπτοκοκκική φάρυγγοαμυγδαλίτιδα που οφείλεται στον τύπου-A β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο, διότι η εκρίζωση του μικροοργανισμού από το στοματοφάρυγγα είναι λιγότερο αποτελεσματική από ότι με την πενικιλίνη.

Η τριμεθοπρίμη μπορεί να μειώσει το μεταβολισμό της φαινυλαλάνης, αλλά αυτό δεν είναι σημαντικό σε ασθενείς που πάσχουν από φαινυλκετονουρία, οι οποίοι βρίσκονται σε κατάλληλη διαίτα.

Χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με γνωστό ή ύποπτο ιστορικό οξείας πορφυρίας πρέπει να αποφεύγεται. Η τριμεθοπρίμη ή/και σουλφοναμίδες (αν και όχι ειδικά η σουλφαμεθοξαζόλη) έχουν συνδυασθεί με κλινικές εξάρσεις πορφυρίας.

Όπως και με όλα τα φάρμακα που περιέχουν σουλφαμίδες, απαιτείται προσοχή επίσης κατά τη χορήγηση σε ασθενείς με δυσλειτουργία του θυρεοειδούς.

Ασθενείς που ακετυλιώνουν αργά “slow acetylators” μπορεί να έχουν τάση για ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις στις σουλφαμίνες.

Ηλικιωμένοι

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στους ηλικιωμένους, ιδίως όταν υπάρχουν και άλλα παθολογικά προβλήματα όπως διαταραχές της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας ή γίνεται ταυτόχρονη χρήση και άλλων φαρμάκων.

Οι πιο συχνά περιγραφόμενες σοβαρές αντιδράσεις σε ηλικιωμένους είναι βαριά δερματικά εξανθήματα, καταστολή μυελού, μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων με ή χωρίς κλινική πορφύρα. Σε εκείνους που λαμβάνουν ταυτόχρονα διουρητικά όπως θειαζίδες έχει περιγραφεί αυξημένη συχνότητα θρομβοκυτταροπενίας με πορφύρα. Η δόση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να εξατομικεύεται (βλ. σχετ. λήμμα).

Ασθενείς με *Pneumocystis jiroveci*

Στις υψηλές δοσολογίες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία πνευμονίας από *Pneumocystis jiroveci* σε ασθενείς με Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (AIDS), έχουν αναφερθεί εξάνθημα, πυρετός, ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία, υψηλές τιμές ηπατικών ενζύμων, υπερκαλιαιμία και υπονατρίαμία που καθιστούν αναγκαία τη διακοπή της θεραπείας. Αν υπάρξουν ενδείξεις καταστολής του μυελού των οστών, ο ασθενής πρέπει να λάβει συμπλήρωμα φυλλικού ασβεστίου (5-10 mg ημερησίως). Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με AIDS, όταν τους επαναχορηγήθηκε τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη, μερικές φορές και με διάστημα μεταξύ των δόσεων, μερικών ημερών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε ηλικιωμένους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα διουρητικά, κυρίως θειαζίδια, φαίνεται ότι υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος θρομβοκυτταροπενίας και πορφύρας.

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη μεγαλοβλαστικής αναιμίας σε ασθενείς που έπαιρναν ταυτόχρονα τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη με πυριμεθαμίνη, ως θεραπεία προφύλαξης για την ελονοσία σε δόσεις μεγαλύτερες των 25 mg την εβδομάδα.

Η συγχορήγηση με ζιδοβουδίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καταστολής του μυελού των οστών. Εάν η συγχορήγηση είναι απαραίτητη πρέπει να υπάρχει τακτική παρακολούθηση της γενικής αίματος. Μειώνει τη νεφρική απέκκριση της ζιδοβουδίνης και μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης της.

Η κοτριμοξαζόλη μπορεί να αυξήσει την αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης μέσω στερεοεπιλεκτικής αναστολής του μεταβολισμού της.

Η σουλφαμεθοξαζόλη μπορεί να εκτοπίσει τη βαρφαρίνη *in vitro* από τις θέσεις σύνδεσής της με τις

λευκωματίνες του πλάσματος.

Συνιστάται προσεκτικός έλεγχος της αντιπηκτικής θεραπείας στη διάρκεια της θεραπείας με τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη. Σε αυτή την περίπτωση, πρέπει να προσδιορίζεται συχνά ο χρόνος πήξης και ο χρόνος προθρομβίνης.

Η τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη επιμηκύνει το χρόνο υποδιπλασιασμού της φαινωτοΐνης λόγω αναστολής του μεταβολισμού της φαινωτοΐνης στο ήπαρ. Γι' αυτό ο γιατρός πρέπει να αναμένει αυξημένη δράση αυτού του φαρμάκου σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης. Μετά τη χορήγηση Bactrimel σε κανονικές κλινικές δόσεις, παρατηρήθηκε αύξηση του χρόνου ημιζωής της φαινωτοΐνης κατά 39% και μείωση του ρυθμού μεταβολικής κάθαρσης της φαινωτοΐνης κατά 27%.

Στην περίπτωση συγχορήγησης των δύο φαρμάκων απαιτείται στενή παρακολούθηση του ασθενούς και των επιπέδων φαινωτοΐνης του ορού, για τον εντοπισμό σημείων τοξικότητας από φαινωτοΐνη.

Η δραστηριότητα των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών μπορεί να μειωθεί όταν συγχωρηγούνται με το φάρμακο.

Έχει αναφερθεί ότι μπορεί να επιτείνει τη δράση των αντιδιαβητικών της ομάδος της σουλφονουλουρίας.

Ταυτόχρονη χορήγηση ριφαμπικίνης με τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του χρόνου υποδιπλασιασμού στο πλάσμα της τριμεθοπρίμης μετά την πάροδο μιας περίπου εβδομάδας. Αυτό όμως δεν θεωρείται σημαντικό κλινικά.

Αναστρέψιμη μείωση της νεφρικής λειτουργίας έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν συγχρόνως κοτριμοξαζόλη και κυκλοσπορίνη μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Αυτή η συνδυασμένη επίδραση οφείλεται πιθανόν στο δραστικό συστατικό τριμεθοπρίμη. (Αναστρέψιμη ελάττωση στην τιμή κάθαρσης της κρεατινίνης έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Αυτό πιθανόν οφείλεται στην αναστρέψιμη αναστολή της σωληναριακής απέκκρισης της κρεατινίνης).

Όταν η τριμεθοπρίμη χορηγείται ταυτόχρονα με φάρμακα που ευρίσκονται ως κατιόντα σε φυσιολογικό pH και απεκκρίνονται μερικώς με ενεργό νεφρική απέκκριση (π.χ. προκαΐναμίδη, αμανταδίνη), υπάρχει πιθανότητα ανταγωνιστικής αναστολής αυτής της διαδικασίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα του ενός ή και των δύο φαρμάκων.

Έχει αναφερθεί τοξικό παραλήρημα μετά από σύγχρονη λήψη τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης και αμανταδίνης.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινδομεθακίνη μπορεί να παρατηρηθούν αυξημένα επίπεδα σουλφαμεθοξαζόλης στο αίμα.

Ταυτόχρονη χορήγηση τριμεθοπρίμης και διγοξίνης, έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα της διγοξίνης στο πλάσμα, σε ένα ποσοστό ηλικιωμένων ασθενών. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων διγοξίνης στον ορό.

Τα σουλφοναμίδια, όπως η σουλφαμεθοξαζόλη, μπορούν να συναγωνιστούν τη δέσμευση από τις πρωτεΐνες και τη μεταφορά της μεθοτρεξάτης στα νεφρά, με αποτέλεσμα να αυξάνεται το ποσοστό της ελεύθερης μεθοτρεξάτης και η συστηματική έκθεση στη μεθοτρεξάτη.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πανκυτταροπενίας σε ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα τριμεθοπρίμη και μεθοτρεξάτη (βλ. παράγραφο 4.4 "Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση"). Η τριμεθοπρίμη έχει χαμηλή συγγένεια με την διϋδροφυλλική αναγωγή των θηλαστικών, η οποία μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα της μεθοτρεξάτης και να οδηγήσει σε πιθανές αιματολογικές ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις με τη μεθοτρεξάτη, ιδιαίτερα παρουσία και άλλων παραγόντων κινδύνου όπως η μεγάλη ηλικία, η υποαλβουμιναιμία, η νεφρική δυσλειτουργία και τα μειωμένα αποθέματα μυελού των οστών. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες μπορεί να παρουσιαστούν ιδιαίτερα όταν η μεθοτρεξάτη χορηγείται με υψηλά δοσολογικά σχήματα. Συνιστάται η θεραπεία αυτών των ασθενών με φυλλικό οξύ ή φυλλικό ασβέστιο ώστε να αντισταθμίζονται οι επιδράσεις στην αιμοποίηση.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η τριμεθοπρίμη μπορεί να αλληλεπιδράσει με τη ντοφετιλίδη αναστέλλοντας τη μεταφορά της μέσω των νεφρών. Η συγχορήγηση 160 mg τριμεθοπρίμης σε συνδυασμό με 800 mg σουλφαμεθοξαζόλης, με 500 mcg ντοφετιλίδης δύο φορές ημερησίως για τέσσερις ημέρες, είχε ως αποτέλεσμα αύξηση στην περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης – χρόνου (AUC) της ντοφετιλίδης κατά 103% και αύξηση της μέγιστης συγκέντρωσης (C_{max}) κατά 93%. Η ντοφετιλίδη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές κοιλιακές αρρυθμίες σχετιζόμενες με παρατεταμένο διάστημα QT, συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes), οι οποίες είναι άμεσα σχετιζόμενες με τη συγκέντρωση της ντοφετιλίδης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της ντοφετιλίδης και της τριμεθοπρίμης αντενδείκνυται.

Επίδραση στις διαγνωστικές μεθόδους

Η τριμεθοπρίμη παρεμποδίζει τον προσδιορισμό της μεθοτρεξάτης του ορού, όταν η αναγωγή του διυδροφυλλικού του *Lactobacillus casei*, χρησιμοποιείται στην ανάλυση. Δεν παρατηρείται παρεμπόδιση όταν η μεθοτρεξάτη μετράται με ραδιοανοσολογική μέθοδο.

Η τριμεθοπρίμη μπορεί να παρεμποδίσει τον υπολογισμό της κρεατινίνης του ορού/πλάσματος, όταν χρησιμοποιείται η αντίδραση αλκαλικού άλατος του πικρικού οξέος. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα να υπερεκτιμηθεί κατά 10% η κρεατινίνη του ορού/πλάσματος.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση:

Η ασφάλεια χορήγησης του φαρμάκου σε γυναίκες κατά την περίοδο της κύησης δεν έχει αποδειχθεί. Σε δόσεις πολύ μεγαλύτερες από τις ενδεικνυόμενες ως θεραπευτικές δόσεις για τον άνθρωπο, η τριμεθοπρίμη έχει αναφερθεί ότι έχει προκαλέσει τερατογένεση (κυρίως υπερωιοσχιστίες) σε επίμυες, με αποτελέσματα τυπικά ενός ανταγωνιστή του φυλλικού οξέος.

Δεν υπήρξε καμία σημαντική δυσπλασία οφειλόμενη στο φάρμακο, σε μελέτες σε κουνέλια, αλλά σε δόσεις τριμεθοπρίμης περίπου εξαπλάσιες αυτών που δίδονται ως θεραπευτικές δόσεις στον άνθρωπο, παρατηρήθηκε αύξηση στους θανάτους των νεογνών.

Η τριμεθοπρίμη και η σουλφαμεθοξαζόλη μπορεί να παρέμβουν στο μεταβολισμό του φυλλικού οξέος, γι' αυτό η κοτριμοξαζόλη δεν πρέπει να δίδεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν κατά τη γνώμη του ιατρού, το θεραπευτικό όφελος για τη μητέρα υπερβαίνει τον πιθανό κίνδυνο για το νεογνό.

Συνιστάται στις έγκυες γυναίκες που χορηγείται φάρμακο να δίνεται 5-10 mg φυλλικού οξέος την ημέρα.

Αντενδείκνυται πλήρως κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης.

Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας:

Η τριμεθοπρίμη και η σουλφαμεθοξαζόλη απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα δια τούτο, η χορήγηση του φαρμάκου σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της γαλουχίας αντενδείκνυται. Μπορεί να προκαλέσει πυρηνικό ίκτερο.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Καμία γνωστή.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο τύπος και η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με το φάρμακο σχετίζονται με την τριμεθοπρίμη και τη σουλφαμεθοξαζόλη που περιέχει. Στη συνήθη δοσολογία το φάρμακο είναι καλά ανεκτό.

Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ελαφρές και είναι συνήθως γαστρεντερικές διαταραχές και δερματικά εξανθήματα.

Οι παρακάτω κατηγορίες ανεπιθύμητων ενεργειών κατατάσσονται σύμφωνα με τη συχνότητα εμφάνισής τους:

Πολύ συχνές $\geq 1/10$, συχνές $\geq 1/100$ και $< 1/10$, όχι συχνές $\geq 1/1000$ και $< 1/100$, σπάνιες $\geq 1/10.000$

και < 1/1000 και πολύ σπάνιες < 1/10.000.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες Αναφερθείσες στον γενικό πληθυσμό των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με τριμεθοπρίμη και σουλφαμεθοξαζόλη.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Πολύ σπάνιες

Ανάπτυξη μυκήτων του γένους *Candida* είναι πολύ σπάνια.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος
Σπάνιες

Έχουν αναφερθεί αιματολογικές μεταβολές. Οι περισσότερες ήταν ήπιες, ασυμπτωματικές και αναστρέψιμες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι μεταβολές αυτές είναι κυρίως λευκοπενία, ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία. Παρόλο που οι περισσότερες από αυτές τις διαταραχές δεν προκαλούν την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων, σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να έχουν σοβαρή εξέλιξη και ειδικά σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας ή σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα φυλλικού.

Θάνατοι έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και τέτοιοι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παράγραφο 4.3 “Αντενδείξεις”).

Πολύ σπάνιες

Ακοκκιοκυτταραιμία, μεγαλοβλαστική αναιμία, απλαστική αναιμία, αιμολυτική/αυτοάνοση αναιμία, μεθαιμοσφαιριναιμία, πανκυτταροπενία με πορφύρα.

Το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση σε ασθενείς με ανεπάρκεια του ενζύμου G-6-PD.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες

Σπάνια έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αλλεργικές αντιδράσεις, τύπου ορονοσίας, αναφυλαξία, αλλεργική μυοκαρδίτιδα, αγγειοοίδημα και φαρμακευτικός πυρετός. Επίσης οζώδης πολυαρτηρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και αλλεργική περικαρδίτιδα.

Έχουν αναφερθεί βήχας, δύσπνοια και πνευμονικά διηθήματα. Αυτά μπορεί να είναι πρώιμες ενδείξεις πνευμονικής υπερευαισθησίας, η οποία, αν και σπάνια, μπορεί να είναι θανατηφόρα.

Αν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα ή αναπάντεχα χειροτερέψουν, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται κι αν χρειαστεί, να διακοπεί η θεραπεία με τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ σπάνιες

Υψηλές δόσεις τριμεθοπρίμης όπως αυτές που χορηγούνται σε ασθενείς που πάσχουν από πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* προκαλούν την προοδευτική αλλά αντιστρεπτή αύξηση του επιπέδου του καλίου στον ορό σε σημαντικό αριθμό ασθενών. Ακόμα και η αγωγή με τις συνιστώμενες δόσεις τριμεθοπρίμης μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία όταν η τριμεθοπρίμη χορηγείται σε ασθενείς με υποκείμενη διαταραχή του μεταβολισμού του καλίου, με νεφρική ανεπάρκεια ή με σύγχρονη χορήγηση ουσιών οι οποίες είναι γνωστό ότι προκαλούν υπερκαλιαιμία. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό. Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις υπονατρίαμιας.

Έχουν σημειωθεί περιπτώσεις υπογλυκαιμίας σε μη διαβητικούς ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη, η οποία παρουσιάζεται συνήθως λίγες ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής. Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική νόσο, ανεπαρκώς διατρεφόμενοι ή αυτοί που λαμβάνουν υψηλές δόσεις τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης θεωρούνται ιδιαίτερα επιρρεπείς προς την κατάσταση αυτή.

Έχει αναφερθεί ανορεξία.

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υπερκαλιαιμία, υπονατριαιμία) αναφέρονται κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς που παίρνουν υψηλές δόσεις φαρμάκου.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Πολύ σπάνιες

Μεμονωμένες περιπτώσεις ψευδαισθήσεων έχουν περιγραφεί.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ σπάνιες

Σπασμοί, νευροπάθεια (που συμπεριλαμβάνει περιφερική νευρίτιδα και παραισθησία), αταξία, ίλιγγος και εμβοές έχουν αναφερθεί.

Υπάρχουν και ορισμένες περιπτώσεις αναφοράς συμπτωμάτων όπως κεφαλαλγία, κατάθλιψη, και ζάλη.

Έχει αναφερθεί επίσης άσηπτη μηνιγγίτιδα ή συμπτώματα που μοιάζουν με μηνιγγίτιδα. Η κατάσταση αυτή ήταν άμεσα αντιστρεπτή με τη διακοπή του φαρμάκου, αλλά επανεμφανίζεται σε μεγάλο αριθμό περιπτώσεων με την επαναχορήγηση τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης ή μόνο τριμεθοπρίμης.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές

Ναυτία με ή χωρίς έμετο.

Σπάνιες

Διάρροια, γλωσσίτιδα και στοματίτιδα.

Πολύ σπάνιες

Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα.

Σπάνια επίσης έχει αναφερθεί οξεία παγκρεατίτιδα. Αρκετοί από τους ασθενείς αυτούς είχαν σοβαρά υποκείμενα νοσήματα συμπεριλαμβανομένου του AIDS.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ σπάνιες

Έχουν αναφερθεί ηπατικές διαταραχές όπως αύξηση των τρανσαμινασών του ορού και των επιπέδων χολερυθρίνης. Έχουν αναφερθεί ηπατίτιδα, χολοστατικός ίκτερος και ηπατική νέκρωση που μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές

Πολλαπλές διαταραχές του δέρματος έχουν περιγραφεί. Αυτές είναι συνήθως ελαφρές και γρήγορα αναστρέψιμες μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Πολύ σπάνιες

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως αποφολιδωτική δερματίτιδα, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson και σύνδρομο Lyell το οποίο έχει και υψηλή θνητότητα.

Έχει αναφερθεί φωτοευαισθησία και αλλεργική πορφύρα (Henoch Schonlein πορφύρα).

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών

Πολύ σπάνιες

Έχουν αναφερθεί αρθραλγίες και μυαλγίες και μεμονωμένες περιπτώσεις ραβδομυόλυσης.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Πολύ σπάνιες

Νεφρική ανεπάρκεια, απότοκος διαμέσου νεφρίτιδος έχει αναφερθεί σπάνια μετά από χορήγηση τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης. Επίσης έχει παρατηρηθεί αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης

και τοξική δράση με ολιγουρία, ανουρία και κρυσταλλουρία.

Τα σουλφοναμίδια, συμπεριλαμβανομένης της τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης, μπορεί να προκαλέσουν αυξημένη διούρηση ειδικά στους ασθενείς με καρδιακό οίδημα.

Ενδοφλέβια έγχυση μόνο - Τοπικές αντιδράσεις

Ενδοφλέβια έγχυση του φαρμάκου μερικές φορές παρουσίασε τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες με τη μορφή ήπιων ή μέτριων πόνων στις αρτηρίες και φλεβίτιδα.

Ασφάλεια τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης σε ασθενείς με λοίμωξη-HIV.

Ο πληθυσμός με λοίμωξη-HIV είναι παρόμοιος με το γενικό πληθυσμό των ασθενών όσον αφορά στο εύρος των ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορεί να συμβούν.

Εν τούτοις ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν με μεγαλύτερη συχνότητα και με διαφοροποίηση ως προς την κλινική εικόνα.

Αυτές οι διαφοροποιήσεις αφορούν τις ακόλουθες Κατηγορίες Οργανικών Συστημάτων:

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές

Λευκοπενία, κοκκιοκυτταροπενία και θρομβοπενία

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών.

Πολύ σπάνιες

Ραβδομύδωση έχει αναφερθεί σε ασθενείς που είναι θετικοί στον ιό HIV και οι οποίοι λαμβάνουν το φάρμακο για προφύλαξη ή θεραπεία της PJP.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ συχνές

Υπερκαλιαιμία

Όχι συχνές

Υπονατρία, υπογλυκαιμία.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Πολύ συχνές

Ανορεξία, ναυτία με ή χωρίς έμετο, διάρροια.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Αυξημένες τρανσαμινάσες.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ συχνές

Εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, συνήθως με κνησμό.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές

Πυρετός, συνήθως σε συνδυασμό με κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα.

Δράσεις σχετιζόμενες με την αντιμετώπιση της πνευμονίας από *Pneumocystis jirovecii*

Πολύ σπάνιες

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Ταυτόχρονη χορήγηση διφενυδραμίνης ενδοφλεβίως μπορεί να επιτρέψει τη συνεχή έγχυση.

4.9 Υπερδοσολογία

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Σημεία και συμπτώματα οξείας υπερδοσολογίας

Επειδή δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία σε ανθρώπους με εφάπαξ δόση φαρμάκου ενδοφλεβίως άνω των 25 ml (400 mg Trimethoprim και 2000 mg Sulfamethoxazole) είναι άγνωστη η ανώτερη ανεκτή δόση στον άνθρωπο.

Σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας που αναφέρθηκαν με σουλφοναμίδες περιλαμβάνουν ανορεξία, κολικό, ναυτία, έμετο, διάρροια, ίλιγγο, ζάλη, κεφαλαλγία, υπνηλία, ψυχικές διαταραχές, διαταραχές της όρασης και απώλεια συνειδήσεως. Μπορεί να εμφανιστούν πυρετός, αιματουρία, ανουρία και κρυσταλλουρία. Δυσκρασίες του αίματος και ίκτερος είναι πιθανά συμπτώματα, από τα τελευταία που μπορεί να εμφανισθούν. Σημεία και συμπτώματα οξείας υπερδοσολογίας με τριμεθοπρίμη περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, ζάλη, κεφαλαλγία, κατάθλιψη, σύγχυση και καταστολή του μυελού των οστών.

Αντιμετώπιση

Ανάλογα με τα συμπτώματα, πρέπει να εφαρμόζονται τα παρακάτω γενικά υποστηρικτικά μέτρα: αποφυγή περαιτέρω απορρόφησης και ενίσχυση της νεφρικής απέκκρισης με διούρηση.

Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως, εάν η διούρηση είναι μικρή και η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική.

Η οξίνιση των ούρων αυξάνει τη νεφρική απέκκριση της τριμεθοπρίμης.

Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά με μέτρηση των εμμόρφων συστατικών του αίματος και τις απαραίτητες εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβανομένων των ηλεκτρολυτών.

Εάν συμβεί σημαντική δυσκρασία του αίματος ή ίκτερος πρέπει να δοθεί η ειδική θεραπεία για αυτές τις καταστάσεις.

Η περιτοναϊκή διύλιση δεν είναι αποτελεσματική και η αιμοδιύλιση είναι μέτρια αποτελεσματική στην απομάκρυνση της τριμεθοπρίμης και της σουλφαμεθοξαζόλης.

Σημεία και συμπτώματα χρονίας υπερδοσολογίας

Η χρήση του φαρμάκου ενδοφλεβίως σε μεγάλες δόσεις και/ή για παρατεταμένες χρονικές περιόδους μπορεί να προκαλέσει καταστολή του μυελού των οστών, που εκδηλώνεται ως θρομβοκυτταροπενία, λευκοπενία και/ή μεγαλοβλαστική αναιμία.

Αντιμετώπιση

Εάν παρουσιασθούν σημεία καταστολής του μυελού των οστών ο ασθενής πρέπει να λάβει leucovorin. Από κάποιους ερευνητές συνιστάται ημερήσια δόση 5 έως 15 mg leucovorin.

Τοξικότητα σε ζώα

Η LD₅₀ της τριμεθοπρίμης και της σουλφαμεθοξαζόλης IV σε ποντικούς είναι 700 mg/kg, ενώ σε αρουραίους και κουνέλια είναι >500 mg/kg. Τα σημεία και συμπτώματα που παρατηρήθηκαν στα παραπάνω ζώα σε υψηλές IV δόσεις τριμεθοπρίμης και σουλφαμεθοξαζόλης που χρησιμοποιήθηκαν σε μελέτες οξείας τοξικότητας ήταν αταξία, μειωμένη κινητικότητα, τρόμος ή σπασμοί και/ή αναπνευστική καταστολή.

Μορφές χορηγούμενες από του στόματος

Σημεία και συμπτώματα οξείας υπερδοσολογίας

Η ποσότητα της εφάπαξ δόσης του φαρμάκου που είτε σχετίζεται με συμπτώματα υπερδοσολογίας ή είναι πιθανώς απειλητική για τη ζωή δεν έχει αναφερθεί.

Τα σημεία και τα συμπτώματα υπερδοσολογίας που έχουν αναφερθεί με τις σουλφοναμίδες ή την τριμεθοπρίμη αναφέρονται ανωτέρω (βλ. ενέσιμο διάλυμα για έγχυση).

Αντιμετώπιση

Τα γενικά υποστηρικτικά μέτρα περιλαμβάνουν: αποφυγή περαιτέρω απορρόφησης, χορήγηση υγρών από του στόματος και χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως, εάν η διούρηση είναι μικρή και η νεφρική λειτουργία φυσιολογική.

Η οξίνιση των ούρων αυξάνει τη νεφρική απέκκριση της τριμεθοπρίμης. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά όπως περιγράφεται ανωτέρω (βλ. Ενέσιμο διάλυμα για έγχυση).

Σημεία και συμπτώματα χρονίας υπερδοσολογίας
Όπως στην υπερδοσολογία από ενέσιμο διάλυμα για έγχυση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβακτηριακοί παράγοντες για συστηματική χορήγηση, κωδικός ATC: J01 EE01

Η σουλφαμεθοξαζόλη αναστέλλει τη σύνθεση από το βακτήριο του διϋδροφυλλικού οξέος διότι ανταγωνίζεται το παρααμινοβενζοϊκό οξύ, προκαλώντας βακτηριόσταση. Η τριμεθοπρίμη αναστέλλει αντιστρεπτά την αναγωγή του διϋδροφυλλικού (DHFR) του βακτηρίου, ενός ενζύμου που δρα στη μεταβολική οδό του φυλλικού μετατρέποντας το διϋδροφυλλικό σε τετραϋδροφυλλικό. Επομένως, η τριμεθοπρίμη και η σουλφαμεθοξαζόλη αναστέλλουν δύο συνεχόμενα στάδια στη βιοσύνθεση των πουρινών και κατ'επέκταση των νουκλεϊκών οξέων. Αναλόγως των συνθηκών μπορεί η επίδραση αυτή να σκοτώσει το βακτήριο.

Ο συνδυασμός αυτών των δύο φαρμάκων *in vitro* προκαλεί σημαντική ενίσχυση της δραστηριότητάς τους, σε συγκεντρώσεις στις οποίες το κάθε μεμονωμένο συστατικό θα ήταν μόνο βακτηριοστατικό. Επιπλέον το Bactrimel είναι συχνά αποτελεσματικό σε μικροοργανισμούς που είναι ανθεκτικοί σε ένα από τα δύο συστατικά.

Η συγγένεια της τριμεθοπρίμης για τη διϋδροφυλλική αναγωγή των θηλαστικών είναι περίπου 50.000 φορές μικρότερη από εκείνη του αντίστοιχου βακτηριακού ενζύμου.

Η πλειονότητα των κοινών παθογόνων βακτηρίων είναι ευαίσθητα στην τριμεθοπρίμη και σουλφαμεθοξαζόλη *in vitro*, σε συγκεντρώσεις πολύ μικρότερες εκείνων που πραγματοποιούνται στο αίμα, στα υγρά των ιστών και στα ούρα, μετά τη χορήγηση των προτεινόμενων δόσεων.

Όπως συμβαίνει και με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες, η *in vitro* δραστηριότητα δεν αποτελεί σίγουρο κριτήριο κλινικής δραστηριότητας.

Ευαίσθητοι μικροοργανισμοί *in vitro* είναι:

Gram Αρνητικοί: *Brucella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Escherichia coli* (συμπεριλαμβανομένων των εντεροτοξινογόνων ειδών), *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae* (συμπεριλαμβανομένων των ανθεκτικών στην αμπικιλίνη ειδών), *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Legionella pneumophila*, *Morganella morganii* (προηγούμενο όμοιο *Proteus morganii*), *Neisseria spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.* (συμπεριλαμβανομένου προηγούμενως γνωστού *Proteus rettgeri*), ορισμένα είδη *Pseudomonas* εκτός της *aeruginosa*, *Salmonella spp.* συμπεριλαμβανομένων των *S. typhi* και *paratyphi*, *Serratia marcescens*, *Shigella spp.*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia spp.*

Gram θετικοί: *Listeria monocytogenes*, *Nocardia spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* και *saprophyticus*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*.

Πολλά είδη *Bacteroides fragilis* είναι ευαίσθητα. Επίσης είδη *Campylobacter fetus subsp. jejuni* και *Chlamydia* είναι ευαίσθητα χωρίς ένδειξη συνέργειας. Μερικά άτυπα μυκοβακτηρίδια είναι ευαίσθητα στη σουλφαμεθοξαζόλη αλλά όχι στην τριμεθοπρίμη. Τα μυκοπλάσματα, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium tuberculosis* και *Treponema pallidum* δεν είναι ευαίσθητα. Η εξέταση της ευαισθησίας γίνεται σε προτεινόμενα μέσα, τα οποία δε φέρουν ανασταλτικές ουσίες όπως η θυμιδίνη και η θυμίνη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση, η τριμεθοπρίμη και η σουλφαμεθοξαζόλη απορροφώνται γρήγορα και σχεδόν στη συνολική ποσότητα από το ανώτερο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα. Η παρουσία τροφής δεν επηρεάζει την απορρόφηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα επιτυγχάνονται μία με τέσσερις ώρες μετά την κατάποση και τα επιτυγχάνόμενα επίπεδα είναι δόσοεξαρτώμενα. Μετά τη χορήγηση μιας μεμονωμένης δόσης τριμεθοπρίμης 160 mg και σουλφαμεθοξαζόλης 800 mg

επιτυγχάνονται μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος 1,5-3 µg/ml για την τριμεθοπρίμη και 40-80 µg/ml για την σουλφαμεθοξαζόλη. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση των ανωτέρω δόσεων σε διαστήματα 12 ωρών, οι ελάχιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται σε 2-3 ημέρες και κυμαίνονται μεταξύ των 1,3 και 2,8 µg/ml για την τριμεθοπρίμη και 32-63 µg/ml για την σουλφαμεθοξαζόλη.

Μετά μια θεραπευτική δόση, τα δραστικά επίπεδα παραμένουν στο πλάσμα για περίπου 24 ώρες.

Καμία από τις δύο ουσίες δεν έχει κάποια επίδραση στις συγκεντρώσεις της άλλης ουσίας που επιτυγχάνονται στο αίμα.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της τριμεθοπρίμης είναι περίπου 130 l και της σουλφαμεθοξαζόλης περίπου 20 l.

Περίπου 45% της τριμεθοπρίμης στο πλάσμα συνδέεται με πρωτεΐνες.

Περίπου 66% της σουλφαμεθοξαζόλης είναι δεσμευμένο με πρωτεΐνες στο πλάσμα.

Η τριμεθοπρίμη είναι ασθενής βάση με pH 7,4. Είναι λιπόφιλη. Τα επίπεδα της τριμεθοπρίμης στους ιστούς είναι σε γενικές γραμμές υψηλότερα εκείνων του πλάσματος. Οι πνεύμονες και οι νεφροί έχουν τις υψηλότερες συγκεντρώσεις.

Συγκεντρώσεις της τριμεθοπρίμης που υπερέχουν εκείνων του πλάσματος βρέθηκαν στη χολή, στο προστατικό υγρό και ιστό, στα πτύελα και τις κοιλικές εκκρίσεις. Τα επίπεδα στο υδατοειδές υγρό, στο μητρικό γάλα, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, στο υγρό του μέσου ωτός, στο αρθρικό υγρό και στο μεσοκυττάριο υγρό, είναι ικανοποιητικά για αντιβακτηριδιακή δράση. Η τριμεθοπρίμη περνά στο αμνιακό υγρό και στους ιστούς του εμβρύου και επιτυγχάνει συγκεντρώσεις παρόμοιες εκείνων του πλάσματος της μητέρας.

Η σουλφαμεθοξαζόλη είναι ασθενές οξύ με pH 6,0. Η συγκέντρωση της δραστικής σουλφαμεθοξαζόλης σε διάφορα βιολογικά υγρά είναι περίπου 20-25% της συγκέντρωσης που επιτυγχάνεται στο πλάσμα.

Και οι δύο παράγοντες απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Οι συγκεντρώσεις της τριμεθοπρίμης στο μητρικό γάλα είναι παρόμοιες με αυτές που μετρώνται στο πλακούντα της μητέρας, ενώ οι συγκεντρώσεις της σουλφαμεθοξαζόλης είναι μικρότερες στο μητρικό γάλα από ότι στον πλακούντα.

Μεταβολισμός

Η βασική οδός απέκκρισης της τριμεθοπρίμης είναι δια των νεφρών και περίπου 50%-70% της δόσης απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα μέσα σε 24 ώρες. Οι κύριοι μεταβολίτες είναι τα 1 και 3- οξείδια και τα 3 και 4- υδρόξυ παράγωγα. Μερικοί από τους μεταβολίτες είναι μικροβιολογικά ενεργοί.

Αρκετοί μεταβολίτες έχουν ανιχνευθεί στα ούρα. Οι συγκεντρώσεις τριμεθοπρίμης στα ούρα ποικίλουν.

Η σουλφαμεθοξαζόλη μεταβολίζεται στο ήπαρ, κυρίως με ν4-ακετυλίωση και λιγότερο με σύζευξη με γλουκουρονικό.

Απέκκριση

Ο χρόνος υποδιπλασιασμού της τριμεθοπρίμης στον άνθρωπο είναι περίπου 8,6 με 17 ώρες, υπό συνθήκες κανονικής νεφρικής λειτουργίας. Αυξάνει κατά 1,5-3 φορές όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι μικρότερη των 10 ml/λεπτό. Δε φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ ηλικιωμένων και νέων ασθενών.

Ο χρόνος υποδιπλασιασμού της σουλφαμεθοξαζόλης στον άνθρωπο είναι περίπου 9-11 ώρες, υπό συνθήκες κανονικής νεφρικής λειτουργίας. Σε περίπτωση μείωσης της νεφρικής λειτουργίας, δεν αλλάζει ο χρόνος υποδιπλασιασμού της δραστικής σουλφαμεθοξαζόλης, αλλά υπάρχει επιμήκυνση του χρόνου υποδιπλασιασμού του κυρίου ακετυλιωμένου μεταβολίτη της όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι μικρότερη των 25 ml/λεπτό.

Η κύρια οδός απέκκρισης και των δύο συστατικών αλλά και των μεταβολιτών τους είναι δια μέσου των νεφρών, με πειραματική διήθηση και σωληναριακή απέκκριση, παρέχοντας συγκεντρώσεις στα

ούρα και για τα δύο συστατικά σημαντικά υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις στο αίμα. Περίπου 15% με 30% της δόσεως απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν μειωμένη νεφρική κάθαρση σουλφαμεθοξαζόλης. Πολύ μικρό κλάσμα κάθε συστατικού απεκκρίνεται από τα κόπρανα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα, ώστε να αξιολογηθεί το καρκινογενετικό δυναμικό του φαρμάκου.

Μεταλλαξιγένεση

Δεν έχουν γίνει βακτηριακές μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης, με τη σουλφαμεθοξαζόλη και την τριμεθοπρίμη σε συνδυασμό.

Απεδείχθη ότι η τριμεθοπρίμη δεν έχει μεταλλαξιογόνο δράση, σε δοκιμασία Ames. Σε δοκιμές σε δύο εργαστήρια, δεν ανιχνεύθηκαν χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε καλλιεργημένα ωκύτταρα από κινέζικα ποντίκια, σε συγκεντρώσεις περίπου 500 φορές εκείνων των επιπέδων στο ανθρώπινο πλάσμα. Στα ίδια κύτταρα, σε συγκεντρώσεις περίπου 1000 φορές εκείνων των επιπέδων στο ανθρώπινο πλάσμα, ανευρέθησαν μικρού επιπέδου χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε ένα από τα εργαστήρια. Δεν παρατηρήθηκαν χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε καλλιεργημένα ανθρώπινα λευκοκύτταρα, σε συγκεντρώσεις τριμεθοπρίμης μέχρι και 20 φορές εκείνων των επιπέδων που παρατηρούνται στο ανθρώπινο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Δεν ανιχνεύθηκαν χρωμοσωμικές επιδράσεις σε περιφερικά λεμφοκύτταρα εθελοντών που έλαβαν 320 mg τριμεθοπρίμης σε συνδυασμό με σουλφαμεθοξαζόλη μέχρι και 1600 mg την ημέρα για χρονικό διάστημα μέχρι και 112 εβδομάδες.

Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα ή εν γένει στην αναπαραγωγική ικανότητα αρουραίων, οι οποίοι έλαβαν δόσεις από του στόματος μέχρι και 70 mg/kg ημερησίως τριμεθοπρίμης μαζί με 350 mg /kg ημερησίως σουλφαμεθοξαζόλης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση: ethanol, propylene glycol, ethanol absolute, sodium hydroxide sol 10%, water for injection.

Δισκία : polyvidone, starch potato, magnesium stearate, docusate sodium.

Σιρόπι: sorbitol solution, mixture of cellulose microcrystalline + carmellose sodium, carmellose sodium, methylparaben, propylparaben, saccharin sodium, polysorbate 80, disodium edetate, ammonium glycyrrhizinate, star anise oil, vanilla flavor 73690/uh, ethanol 94%, glycerol, water demineralised.

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Δεν πρέπει να προστίθεται κανένα διάλυμα με pH μικρότερο του 8 γιατί μπορεί να δημιουργηθεί ίζημα.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δισκία & Σιρόπι: Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

Διάλυμα προς έγχυση: Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Bactrimel® (400+80) mg/5 ml amp, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Κουτί που περιέχει 5 φύσιγγες των 5 ml.

Bactrimel® (800+160) mg, δισκία
Κουτί 10 χαραγμένων λευκών δισκίων (Forte) σε blisters.

Bactrimel® (400+80) mg/5 ml, σιρόπι
Φιαλίδιο 100 ml σιρόπι (Forte) (ελαφρύ ωχροκίτρινο).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες χρήσης

Συνιστάται η αραίωση του διαλύματος για έγχυση να γίνεται αμέσως πριν τη χορήγηση, σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα:

- Μία φύσιγγα (5 ml) προστίθεται σε 125 ml διαλύματος έγχυσης.
- Δύο φύσιγγες (10 ml) προστίθενται σε 250 ml διαλύματος έγχυσης.
- Τρεις φύσιγγες (15 ml) προστίθενται σε 500 ml διαλύματος έγχυσης.

Καμία άλλη ουσία δεν πρέπει να αναμιγνύεται στο διάλυμα έγχυσης.

Μετά την προσθήκη του διαλύματος του φαρμάκου στο διάλυμα ενδοφλέβιας έγχυσης πρέπει να ακολουθεί ανακίνηση του υγρού ώστε να εξασφαλισθεί πλήρης ανάμιξη. Εάν σε οποιοδήποτε χρόνο, πριν ή κατά τη διάρκεια της έγχυσης, εμφανισθεί στο διάλυμα ορατή θολερότητα ή κρυστάλλωση, το υγρό πρέπει να απορρίπτεται. Η διάρκεια της χορήγησης της έγχυσης πρέπει να είναι περίπου 1-1,5 ώρες, αλλά αυτό πρέπει να σταθμίζεται σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς σε υγρά. Όταν υπάρχει περιορισμός ως προς τον όγκο του διαλύματος έγχυσης, το διάλυμα για έγχυση του φαρμάκου μπορεί να χορηγηθεί σε υψηλότερη συγκέντρωση, αραιώνοντας 5 ml με 75 ml διαλύματος γλυκόζης 5% W/V σε νερό. Ο χρόνος έγχυσης του διαλύματος δεν πρέπει να υπερβαίνει τη μία ώρα. Αχρησιμοποίητες ποσότητες διαλύματος πρέπει να απορρίπτονται.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

ROCHE (HELLAS) A.E.

Αλαμάνας 4 & Δελφών

151 25 Μαρούσι, Αττική

ΤΗΛ: 210 6166100

FAX: 210 6104524

Κάτοχος ειδικής αδείας κυκλοφορίας στην Κύπρο (για το Bactrimel Tabs):

Γ. Α. Σταμάτης & Σία Λτδ

27 Ανδρέα Αραούζου

1076 Λευκωσία, Κύπρος

Τηλ.: 22766276

Fax : 22765935

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (400+80) mg/5ml AMP: 55260/06.09.2006
Δισκία, (800+160) mg/tab: 39814/19.10.95
Σιρόπι, (400+80) mg/5ml (forte): 71073/05/19.10.2006

Αριθμός ειδικής αδείας κυκλοφορίας στην Κύπρο
Bactrimel tabs: S00094

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας κυκλοφορίας: 06.02.2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

08.02.2010