

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BACTRIM, 40 mg+8 mg/ml siirup

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml siirupit sisaldab
Sulfametoksasool 40 mg
Trimetoprim 8 mg
INN. Trimethoprimum, sulfamethoxazolum

Üks mõõtlusikatäis (5 ml) sisaldab 200 mg sulfametoksasooli ja 40 mg trimetoprimi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kollakas valge kuni oranži värvusega siirup.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Trimetoprimi ja sulfametoksasooli kombinatsioonile tundlike mikroorganismide poolt tekitatud infektsioonid: kroonilise bronhiidi ägenemine, kuseteede infektsioon, pneumotsüstoos. Antibiootikumide määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

Kliiniliselt oluline toimespekter. Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Pneumocystis jiroveci, Staphylococcus (välja arvatud metitsilliinresistentne Staphylococcus aureus ja metitsilliinresistentne Staphylococcus epidermidis), viridans-streptokokid; uriinis saavutatavate kontsentratsioonide korral: Enterobacter, Escherichia coli, Klebsiella, Proteus mirabilis, Staphylococcus saprophyticus.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudne manustamine.

Tavalised annused alla 12-aastastele lastele.

Soovitav annuse lastele on 6 mg/kg trimetoprimi ja 30 mg/kg sulfametoksasooli ööpäevas. Järgnevas tabelis on toodud laste annused, mis on ligikaudu võrdväärsed nende soovitatavate annusega.

Tabel 1. Tavalised annused alla 12-aastastele lastele.

Vanus	Mõõtlusikatäite arv – iga 12 tunni järel
6 nädalat...5 kuud	½ (2,5 ml)
6 kuud...5 aastat	1 (5 ml)
6 aastat...12 aastat	2 (10 ml)

Tavalised annused täiskasvanutele ja üle 12-aastastele lastele.

Tabel 2. Tavalised annused täiskasvanutele ja üle 12-aastastele lastele.

	Siirupi mõõtühikud (mõõtlusikatäis = 5 ml)	
	hommik	õhtu
Tavaline annus	4	4
Minimaalne annus ja annus pikaajaliseks raviks (üle 14 päeva)	2	2
Suur annus (eriti tõsiste infektsioonide puhul)	6	6

Ravi kestus

Ägedate infektsioonide raviks tuleb Bactrim'i manustada vähemalt 5 päeva jooksul või kuni patsient on olnud sümptomitevaba vähemalt 2 päeva. Kui kliinilist paranemist ei ole ilmnunud pärast 7 päeva kestnud ravi, tuleb patsiendi seisundit uuesti hinnata.

Annustamise erijuhised

Pneumocystis jiroveci pneumoonia:

Soovitatav annus on kuni 20 mg/kg trimetoprimi ja kuni 100 mg/kg sulfametoksasooli ööpäevas, mis manustatakse võrdseteks annusteks jaotatuna iga 6 tunni järel 14 päeva jooksul.

Alljärgnevas tabelis on toodud kehakaalu järgi maksimaalsed annused *Pneumocystis jiroveci* pneumoonia raviks.

Tabel 3. Maksimaalsed annused kehakaalu järgi *Pneumocystis jiroveci* pneumoonia raviks.

Kehakaal	Iga 6 tunni järel manustatav annus
kg	Mõõtühikud (mõõtlusikatäis = 5 ml)
8	1 (5 ml)
16	2 (10 ml)
24	3 (15 ml)
32	4 (20 ml)
40	5 (25 ml)
48	6 (30 ml)
64	8 (40 ml)
80	10 (50 ml)

Pneumocystis jiroveci pneumoonia (profülaktika)

Lastele soovitatav annus on 150 mg/m² ööpäevas trimetoprimi ja 750 mg/m² ööpäevas sulfametoksasooli suu kaudu võrdseteks annusteks jaotatuna kaks korda päevas kolmel järjestikusel päeval nädalas. Ööpäevane koguanus ei tohi ületada 320 mg trimetoprimi ja 1600 mg sulfametoksasooli.

Juhised lapse kehapiinna suurusele vastava soovitatud annuse saamiseks *Pneumocystis jiroveci* pneumoonia profülaktikaks on toodud alljärgnevas tabelis.

Tabel 4. Juhised lastele soovitatava annuse saamiseks *Pneumocystis jiroveci* pneumoonia profülaktikaks.

Kehapindala	Iga 12 tunni järel manustatav annus
m ²	mõõtlusikatäite arv
0,26	½ (2,5 ml)
0,53	1 (5 ml)
1,06	2 (10 ml)

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidele soovitatavad annused on toodud alljärgnevas tabelis.

Tabel 5. Soovitatavad annused neerukahjustusega patsientidele.

Kreatiini kliirens	Soovitav annus
>30 ml/min	Tavaline annus
15...30 ml/min	Pool tavalisest annusest
<15 ml/min	Bactrim'i kasutamine ei ole soovitatav

Hemodialüüsi saavad patsiendid

Pärast tavalise küllastusannuse manustamist tuleb iga 24...48 tunni järel manustada pool või kolmandik esialgselt annusest.

Eakad patsiendid

Normaalse neerufunktsiooniga eakatele patsientidele määratakse tavaline täiskasvanu annus.

Manustamisviis

Ravimit tuleks eelistatult võtta pärast sööki.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Märkimisväärne maksaparenhüümi kahjustus.
- Raske neerupuudulikkus, kui plasmakontsentratsioon ei saa jälgida.
- Bactrim'i ei tohi kasutada esimesel kuuel elunädalal.
- Bactrim'i ei tohi kasutada kombinatsioonis dofetiliidiga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Bactrim'i tuleks kasutada ainult juhul, kui ravist saadav kasu ületab arsti hinnangul võimalikud riskid; kaaluda tuleb ühe efektiivse antibakteriaalse ravimi kasutamist.

Kuna bakterite *in vitro* tundlikkus antibiootikumide suhtes varieerub geograafiliselt ja aja jooksul, tuleb antibiootilise ravi määramisel arvestada kohalikke juhiseid.

Nahalööbe või ükskõik millise muu tõsise kõrvaltoime tekkimisel tuleb ravi koheselt peatada.

Bactrim'i tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on anamneesis tõsine allergia ja bronhiaalastma.

Tõsiste kõrvaltoimete tekkerisk on suurem eakatel patsientidel, kaasuvate haiguste (nt neeru- ja/või maksatalitluse häirete) korral ja teiste ravimite samaaegsel kasutamisel.

Harva on esinenud surmaga lõppenud kõrvaltoimeid, sh vere düskraasiad, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) ja fulminantne maksanekroos.

Kõrvaltoimete riski vähendamiseks peab Bactrim-ravi kestus olema nii lühiajaline kui võimalik, eriti eakatel patsientidel. Neerukahjustuse korral tuleb annust korrigeerida vastavalt lõigus 4.2 toodud annustamise erijuhistele.

Bactrim'i kasutamisel on kirjeldatud eluohtlikke nahareaktsioone (Stevens-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermaalset nekrolüüsi). Patsiente tuleb teavitada nahareaktsioonide nähtudest ja sümptomitest, samuti tuleb patsiente nende reaktsioonide suhtes hoolikalt jälgida. Nahareaktsioonide tekkerisk on suurim esimestel ravinädalatel. Stevens-Johnsoni sündroomi või toksilise epidermaalse nekrolüüsi sümptomite või nähtude (nt progresseeruv nahalööve, sageli koos villide ja haiguskolletega limaskestadel) tekkimisel tuleb Bactrim-ravi lõpetada. Parimad tulemused saavutatakse varajasel diagnoosimisel ja kahtlustatava ravimi koheselt ärajätmisel. Ravi varasem lõpetamine on seotud parema prognoosiga. Kui patsientidel on Bactrim'i kasutamise ajal tekkinud Stevens-Johnsoni sündroom või toksiline epidermaalne nekrolüüs, ei tohi selle patsiendi ravi Bactrim'iga kunagi uuesti alustada.

Kui Bactrim'i manustatakse pikaajaliselt, peab regulaarselt kontrollima vererakkude arvu. Kui täheldatakse ükskõik milliste vererakkude arvu olulist vähenemist, tuleb Bactrim-ravi lõpetada. Tõsiste hematoloogiliste häiretega patsientidele tohib Bactrim'i määrata ainult erandjuhtudel.

Trimetoprimi ja metotreksaadi kombinatsiooni kasutataval patsientidel on kirjeldatud pantsütopeenia teket (vt lõik 4.5).

Eakatel patsientidel või foolhappe puuduse või neerupuudulikkusega patsientidel võivad tekkida foolhappe puudusele viitavad hematoloogilised muutused. Sellisel juhul tuleb manustada foolhapet.

Pikaajalist Bactrim-ravi saavatele (eriti neerupuudulikkusega) patsientidele tuleb regulaarselt teha uriinianalüüs ja neerufunktsiooni testid. Kristalluuria vältimiseks tuleb ravi ajal juua piisavas koguses vedelikku.

Hemolüüsi võimaluse tõttu tohib Bactrim'i glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi (G6PD) puudulikkusega patsientidele manustada ainult äärmise vajaduse korral ning ka siis ainult minimaalsetes annustes.

Trimetoprim mõjutab fenüülalaniini metabolismi, kuid sellel ei ole tähtsust fenüülketonuuriaga patsientide puhul, kes järgivad sobivat dieeti.

Nagu kõigi sulfoonamiidide sisaldavate ravimite puhul, peab olema ettevaatlik porfüüria või kilpnäärme funktsiooni häiretega patsientide ravimisel.

Patsientidel, kes on nn aeglased atsetüleerijad, võib olla suurem eelsoodumus idiosünkraatiliste reaktsioonide tekkeks sulfoonamiidide suhtes.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimite koostoimed

Trombotsütopeenia ja purpuri suurenenud esinemissagedust on täheldatud eakatel patsientidel, kes saavad samaaegselt teatud diureetikume, peamiselt tiasiide.

Samaaegse Bactrim-ravi korral võib suureneda digoksiini sisaldus veres, eriti eakatel patsientidel. Seerumi digoksiinisisaldust tuleb jälgida.

On kirjeldatud, et Bactrim võib oluliselt suurendada antikoagulandi varfariini antitrombootilist toimet. Selle koostoime võimalusega tuleb arvestada juhul, kui Bactrim'i manustatakse antikoagulantravi saavatele patsientidele. Sellistel juhtudel tuleb uuesti määrata hüübimisaega.

Bactrim võib pärssida fenütoiini metabolismi maksas. Pärast Bactrim'i manustamist tavalistes kliiniliselt kasutatavates annustes on täheldatud fenütoiini poolväärtusaja 39% pikenemist ja metaboolse kliirensi 27% aeglustumist. Nende ravimite koosmanustamisel tuleb patsiente jälgida fenütoiini mürgistusnähtuse suhtes.

Patsientidel, kes kasutavad trimetoprimi-sulfametoksasooli ja tsüklosporiini neerusiirdamise järgselt, on täheldatud neerufunktsiooni mööduvat halvenemist, mis avaldub seerumi kreatiniinisisalduse suurenemisena. See kombineeritud toime on arvatavasti tingitud trimetoprimist. (Kreatiniini kliirensi mööduvat aeglustumist on täheldatud ka normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. See on arvatavasti tingitud kreatiniini tubulaarsekretsiooni pöörduvast inhibeerimisest).

Koos Bactrim'iga manustamisel võib väheneda tritsükliliste antidepressantide efektiivsus. Sulfoonamiidid (sh sulfametoksasool) võivad konkureerida plasmavalkudega seondumise ja samuti metotreksaadi renaalse transportsüsteemi pärast, mille tagajärjel suureneb metotreksaadi vaba fraktsioon ja süsteemne ekspositsioon.

Trimetoprimi ja metotreksaadi samaaegsel kasutamisel on kirjeldatud pantsütopeenia teket (vt lõik 4.4). Trimetoprimil on madal afiinsus inimese dihidrofolaaadi reduktaasi suhtes, kuid ta võib

suurendada metotreksaadi toksilisust ja viia metotreksaadi võimalike hematoloogiliste kõrvaltoimete tekkeni, eriti kui esinevad ka muud riskifaktorid, nagu kõrge vanus, hüpoalbumineemia, neerufunktsiooni häired, vähenenud luuüdi reserv. Need kõrvaltoimed võivad tekkida eriti metotreksaadi kasutamisel suurtes annustes. Vältimaks toimeid vereloomele, soovitatakse nendel patsientidel kasutada foolhapet või kaltsiumfolinaati.

Megaloblastiline aneemia võib aeg-ajalt tekkida patsientidel, kes saavad Bactrim'iga samaaegselt pürimetamiini malaaria profülaktikaks annustes üle 25 mg nädalas.

Sarnaselt teiste sulfoonamiide sisaldavate ravimitega tugevdab Bactrim suukaudsete hüopglükeemiliste ravimite toimet.

Samaaegselt indometatsiini saavatel patsientidel võib suurened sulfametoksasooli sisaldus veres.

Trimetoprimi-sulfametoksasooli ja amantadiini samaaegsel manustamisel on kirjeldatud toksilise deliiriumi teket.

On tõendeid selle kohta, et renaalse transportsüsteemi inhibeerimise tõttu võib trimetoprimil olla koostoimeid dofetiliidiga. 160 mg trimetoprimi ja 800 mg sulfametoksasooli kombinatsiooni kaks korda päevas manustamisel koos dofetiliidiga annuses 500 µg kaks korda päevas nelja päeva jooksul suurenesid dofetiliidi kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) 103% ja maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 93%. Dofetiliid võib põhjustada raskekujulisi ventrikulaarseid arütmiaid, mis on seotud QT-intervalli pikenemise, sh *torsade de pointes* tekkega, mis on otseselt seotud dofetiliidi plasmakontsentratsiooniga. Dofetiliidi ja trimetoprimi samaaegne manustamine on vastunäidustatud.

Mõju diagnostilistele meetoditele

Bactrim, eriti selles sisalduv trimetoprim, võib mõjutada metotreksaadi määramist seerumis, kui selleks kasutatakse konkureerivat valkudega seondumise meetodit, kus siduva valguna on kasutusel bakteriaalne dihidrofolaadi reduktaas. Kui metotreksaadi määramiseks kasutatakse radioimmunaalanalüüsi, siis vastav mõju puudub.

Trimetoprim ja sulfametoksasool võivad häirida ka kreatiniinisalduse määramist Jaffé alkaalse pikraadi reaktsiooni meetodil, põhjustades normiväärtuste suurenemist umbes 10% võrra.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Uuringute, kirjanduse ja spontaansete kõrvaltoime teatiste põhjal ei ole Bactrim'il märkimisväärset teratogeenset toimet inimesele.

Kuna nii trimetoprim kui sulfametoksasool läbivad platsentaarbarjääri ja võivad seeläbi mõjutada foolhappe metabolismi, tohib Bactrim'i raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele. Bactrim'iga ravi saavatel rasedatel soovitatakse manustada 5 mg foolhapet ööpäevas. Raseduse lõpus tuleb Bactrim'i kasutamisest võimalusel hoiduda, kuna vastsündinul võib tekkida kernikterus.

Imetamine

Nii trimetoprim kui sulfametoksasool erituvad rinnapiima. Kuigi rinnapiimaga lapseni jõudev Bactrim'i kogus on väike, tuleb kaaluda võimalikke riske lapsele (kernikterus, ülitundlikkus).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puudub.

4.8 Kõrvaltoimed

Soovitatud annuste kasutamisel on Bactrim üldiselt hästi talutav. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on nahalööbed ja seedetrakti häired.

Allpool kasutatakse esinemissageduse järgmisi standardkategoriaid:

Väga sage $\geq 1/10$; sage $\geq 1/100$ ja $< 1/10$; aeg-ajalt $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$; harv $\geq 1/10000$ ja $< 1/1000$ ning väga harv $< 1/10000$.

Trimetoprimi-sulfametoksasooliga ravitud patsientidel kirjeldatud kõrvaltoimed:

Infektsioonid ja infestatsioonid

Väga harv: kirjeldatud on seennakkuste, nt kandidoosi teket.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: enamik täheldatud hematoloogilisi muutusi on olnud kerged, asümptomaatilised ja ravi lõpetamise järgselt pöörduvad. Kõige sagedamini täheldatud muutused on olnud leukopeenia, granulotsütopeenia ja trombotsütopeenia.

Väga harv: tekkida võib agranulotsütoos, aneemia (megaloblastiline, hemolüütiline/autoimmuunne, aplastiline), pantsütopeenia, methemoglobineemia.

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: kirjeldatud on ülitundlikkusreaktsioonide teket. Nagu kõigi ravimite puhul, võivad ravimi koostisainete suhtes ülitundlikel patsientidel tekkida allergilised reaktsioonid, nt palavik, angioneurootiline turse, anafülaktoidsed reaktsioonid ja seerumtõbi.

Kirjeldatud on kopsuinfiltraatide teket, mida esineb eosinofiilse või allergilise alveoliidi korral. Need võivad avalduda selliste sümptomitena nagu köha või õhupuudus. Kui nimetatud sümptomid peaksid tekkima või ootamatult halvenema, tuleb uuesti hinnata patsiendi seisundit ning kaaluda Bactrim-ravi lõpetamist.

Lisaks on kirjeldatud nodoosse periarteriidi ja allergilise müokardiidi teket.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga harv: suures annuses trimetoprim, mida kasutatakse *Pneumocystis jiroveci* pneumoonia raviks, põhjustab märkimisväärsel arvul patsientidest seerumi kaaliumisisalduse progresseeruvat, kuid pöörduvat suurenemist. Isegi soovitatud annuste kasutamisel võib trimetoprim põhjustada hüperkaleemiat, kui seda manustatakse patsientidele, kellel esinevad olemasolevad kaaliumi ainevahetuse häired, neerupuudulikkus või kes saavad hüperkaleemiat põhjustavaid ravimeid. Nendel patsientidel tuleb hoolega jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Kirjeldatud on hüponatreemia teket. Hüpoglükeemiat on kirjeldatud trimetoprimi-sulfametoksasooliga ravitud mittediabeetikutel, tavaliselt pärast mõned päevad kestnud ravi (vt lõik 4.5). Eriti ohustatud on neerufunktsiooni häirete, maksahaiguse või alatoitumusega patsiendid või patsiendid, kes saavad suurtes annustes trimetoprimi-sulfametoksasooli.

Psühhiaatrilised häired

Väga harv: üksikjuhtudel on kirjeldatud hallutsinatsioone.

Närvisüsteemi häired

Väga harv: neuropaatia (sh perifeerne neuriit ja paresteesia), uveiid. Kirjeldatud on aseptilise meningiidi või meningiiditaoliste sümptomite, ataksia, krampide, tinnituse ja vertiigo teket.

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus (koos oksendamisega või ilma).

Harv: stomatiit, glossiit, kõhulahtisus.

Väga harv: pseudomembranoosne enterokoliit. Kirjeldatud on ägeda pankreatiidi juhtusid; mitmetel neist patsientidest on esinenud tõsised haigused, sh AIDS.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: maksaensüümide aktiivsuse ja bilirubiinisalduse suurenemine, kolestaas, maksanekroos, üksikjuhtudel intrahepaatiline kolangiopaatia.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: kirjeldatud on mitmesuguseid nahareaktsioone, mis on üldjuhul kerged ja mööduvad kiiresti pärast ravi lõpetamist.

Väga harv: sarnaselt paljude teiste sulfoonamiide sisaldavate ravimitega on Bactrim'i seostatud valgustundlikkuse tekkega. Multiformne erüteem, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS), purpur ja Henoch-Schönleini purpur.

Väga harv: kirjeldatud on raskeid nahareaktsioone – Stevens-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermaalset nekrolüüsi (vt lõik 4.4).

Lihaskoe, sidekoe ja luu kahjustused

Väga harv: teatatud on liiges- ja lihasvalu ning üksikjuhtudel rhabdomyolüüsi tekkest.

Neerude ja kuseteede häired

Väga harv: kirjeldatud on neerufunktsiooni häireid, interstitsiaalset nefriiti, vere uurealämmastiku tõusu, seerumi kreatiniinisalduse suurenemist ja kristalluuria teket. Sulfoonamiidid (sh Bactrim) võivad põhjustada diureesi suurenemist, eriti kardiaalset päritolu tursetega patsientidel.

Trimetoprimi-sulfametoksasooli ohutus HIV-infektsiooniga patsientidel

HIV-infektsiooniga patsientidel esinevad ülejäänud patsientidega sarnased kõrvaltoimed. Kuid mõnedel kõrvaltoimetel võib olla suurem esinemissagedus ja erinev kliiniline pilt.

Erinevused puudutavad järgmisi organsüsteemi klasse:

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: leukopeenia, granulotsütopeenia ja trombotsütopeenia.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: hüperkaleemia.

Aeg-ajalt: hüponatreemia, hüpoglükeemia.

Seedetrakti häired

Väga sage: isutus, iiveldus koos oksendamisega või ilma, kõhulahtisus.

Maksa ja sapiteede häired

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: makulopapuloosne lööve, tavaliselt koos sügelusega.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: palavik, tavaliselt koos makulopapuloosse lööbega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Ägeda üleannustamise sümptomiteks võivad olla iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, peavalu, vertiigo, pearinglus, psüühika- ja nägemishäired; kristalluuria, hematuuria ja anuuria võivad tekkida rasketel juhtudel.

Kroonilise üleannustamise korral võivad tekkida luuüdi depressioon, mis avaldub trombotsütopeenia või leukopeenia kujul, ning muud foolhappe puudusest tingitud vere düskraasiad.

Ravi

Sõltuvalt sümptomitest võib kasutada järgmisi meetmeid: edasise imendumise vältimine, forsseeritud diureesi abil ravimi renaalse eritumise suurendamine (uriini leelistamine suurendab sulfametoksasooli eritumist), hemodialüüs (peritoneaaldialüüs ei ole efektiivne), verepildi ja elektrolüütide tasakaalu jälgimine. Kui tekib oluline verepildi muutus või nahakollasus, tuleb raviks kasutada spetsiaalseid meetmeid. Vältimaks trimetoprimi toimet vereloomele, võib olla vajalik foolhappe lihasesisene manustamine (kaltsiumfolinaat 3...6 mg 5...7 päeva jooksul).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: sulfoonamiidide kombinatsioonid trimetoprimiga, infektsioonivastane ravim, ATC-kood: J01EE01

Bactrim sisaldab kahte sünergistliku toimega toimeainet, mis blokeerivad järjestikusest kaks bakteriaalset ensüümi, mis katalüüsivad foolhappe biosünteesi järjestikuseid etappe mikroorganismis. See mehhanism tagab tavaliselt *in vitro* bakteritsiidse aktiivsuse kontsentratsioonide puhul, mille juures on üksikutel toimeainetel ainult bakteriostaatiline toime. Lisaks on Bactrim sageli efektiivne mikroorganismide vastu, mis on resistentsed ühe komponendi suhtes kahest.

Bactrim'il on *in vitro* antibakteriaalne toime paljude grampositiivsete ja gramnegatiivsete patogeenide vastu, kuigi tundlikkus võib sõltuda geograafilisest piirkonnast.

*Üldiselt tundlikud mikroorganismid (MIC < 80 mg/l) **

- Kokid: *Branhamella catarrhalis*.
- Gramnegatiivsed kepid: *Haemophilus influenzae* (β-laktamaas-positiivne, β-laktamaas-negatiivne), *Haemophilus parainfluenzae*, *E. coli*, *Citrobacter freundii*, muud *Citrobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, muud *Klebsiella* spp., *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, muud *Serratia* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*, muud *Yersinia* spp., *Vibrio cholerae*.
- Muud gramnegatiivsed kepid: *Edwardsiella tarda*, *Alcaligenes faecalis*, *Pseudomonas cepacia*, *Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei*.

Kliinilise kogemuse põhjal loetakse tundlikeks ka järgmised mikroorganismid: *Brucella*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis jiroveci*, *Cyclospora cayetanensis*.

*Osaliselt tundlikud mikroorganismid (MIC = 80...160 mg/l) **

- Kokid: *Staphylococcus aureus* (metitsilliintundlik ja metitsilliinresistentne), *Staphylococcus* spp. (koagulaasnegatiivne), *Streptococcus pneumoniae* (penitsilliintundlik, penitsilliinresistentne).
- Gramnegatiivsed kepid: *Haemophilus ducreyi*, *Providencia rettgeri*, muud *Providencia* spp., *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Stenotrophomonas maltophilia* (varem *Xanthomonas maltophilia*).
- Muud gramnegatiivsed kepid: *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (peamiselt *A. baumannii*), *Aeromonas hydrophila*.

*Resistentsed mikroorganismid (MIC > 160 mg/l) **

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

* Sulfametoksasooli ekvivalendid

Enne Bactrim'i empiirilist määramist peab teadma ravitavat infektsiooni põhjustavate bakterite resistentsuse kohalikku levimust Bactrim'i suhtes.

Resistentsuse välistamiseks (eriti infektsioonide puhul, mida tõenäoliselt põhjustavad osaliselt tundlikud patogeenid) tuleb hinnata isoleeritud mikroorganismi tundlikkust.

Tundlikkust Bactrim'i suhtes saab määrata standardiseeritud meetodite abil, nagu diski- või lahjendusmeetodid, mida soovitab NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*). NCCLS poolt soovitatavad tundlikkuse kriteeriumid on toodud alljärgnevas tabelis.

Tabel 6. NCCLS poolt soovitatavad tundlikkuse kriteeriumid

	Diski meetod*, inhibitsioonitsooni läbimõõt (mm)	Lahjendusmeetod**, MIC (µg/ml)	
		Trimetoprim	Sulfametoksasool
Tundlik	≥ 16	≤ 2	≤ 38
Osaliselt tundlik	11...15	4	76
Resistentne	≤ 10	≥ 8	≥ 152

* Disk: 1,25 µg trimetoprimi ja 23,75 µg sulfametoksasooli

**Trimetoprimi ja sulfametoksasooli suhe 1:19

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imenduvad trimetoprim ja sulfametoksasool seedetrakti ülaosast kiiresti ja peaaegu täielikult. Pärast trimetoprimi 160 mg ja sulfametoksasooli 800 mg ühekordse annuse manustamist saavutati maksimaalne plasmakontsentratsioon (trimetoprimi puhul 1,5...3 µg/ml ja sulfametoksasooli puhul 40...80 µg/ml) 1...4 tunniga. Ülalnimetatud annuste korduval manustamisel 12-tunniste intervallide järel jäi 2...3 päevaga saavutatud minimaalne püsikontsentratsiooni faasi plasmakontsentratsioon vahemikku 1,3...2,8 µg/ml trimetoprimi ja 32...63 µg/ml sulfametoksasooli puhul.

Jaotumine

Trimetoprimi jaotusruumala on umbes 130 liitrit ja sulfametoksasoolil umbes 20 liitrit. Trimetoprimi ja sulfametoksasooli seondumus plasmavalkudega on vastavalt 45% ja 66%.

Trimetoprim tungib sulfametoksasoolist paremini mittepõletikulisse eesnäärmekeesse, seemnevedelikku, tupesekreeti, sülge, tervesse ja põletikulisse kopsukoesse ning sappi, samal ajal kui tungimine tserebrospinaalvedelikku ja vesivedelikku on mõlemal toimeainel sarnane.

Suuremates kogustes trimetoprim ja väiksemates kogustes sulfametoksasool imenduvad vereringest interstitsiaalvedelikku ja teistesse ekstravaskulaarsetesse vedelikesse. Enamike tundlike mikroorganismide puhul on trimetoprimi ja sulfametoksasooli kontsentratsioonid kõrgemad minimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist.

Inimesel on trimetoprim ja sulfametoksasool määratavad loote kudedes (platsentas, maksas, kopsus), nabavädi veres ja amnionivedelikus, mis näitab mõlema ravimi tungimist läbi platsentaarbarjääri. Üldiselt on trimetoprimi sisaldus loote veres sarnane ja sulfametoksasooli sisaldus väiksem kui ema veres.

Mõlemad ravimid erituvad rinnapiima. Sisaldus rinnapiimas on sarnane (trimetoprim) või väiksem (sulfametoksasool) kui ema plasmas.

Metabolism

Umbes 50...70% trimetoprimi ja 10...30% sulfametoksasooli annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Trimetoprimi põhimetaboliidid on 1- ja 3-oksiidid ning 3- ja 4-hüdroksüderivaadid; mõned metaboliidid on mikrobioloogiliselt aktiivsed.

Sulfametoksasool metaboliseerub maksas, peamiselt N₄-atsetüülimise ja vähemal määral glükuroniidkonjugatsiooni teel.

Eliminatsioon

Kahe komponendi eliminatsiooni poolväärtusajad on väga sarnased (keskmiselt 10 tundi trimetoprimil ja 11 tundi sulfametoksasoolil).

Mõlemad toimeained ning nende metaboliidid erituvad peaaegu täielikult neerude kaudu nii glomerulaarfiltratsiooni kui tubulaarsekretsiooni teel, mille tulemusena tekkiv kontsentratsioon uriinis on mõlema toimeaine puhul märkimisväärselt kõrgem kui veres. Väike osa kummaski toimeainest eritub roojaga.

Farmakokineetika erijuhtudel

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole trimetoprimi ja sulfametoksasooli eliminatsiooni poolväärtusajad oluliselt muutunud.

Neerukahjustus

Raske neerufunktsiooni häirega (kreatiniini kliirens vahemikus 15...30 ml/min) patsientide puhul on trimetoprimi ja sulfametoksasooli poolväärtusajad pikenenud ja seetõttu tuleb annust vastavalt kohandada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes põhjustas väga suurtes annustes manustatud kotrimoksasool foolhappe antagonistidele tüüpilisi loote väärarenguid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dispergeeritav tselluloos

Metüülparahüdroksübensoaat

Propüülparahüdroksübensoaat

Sorbitooli lahus (mittekristalluv)

Polüsorbaat 80

Banaani maitseaine 85509 H (sisaldab propüleenglükooli E1520)

Vanilli maitseaine 73690-36 (sisaldab etanooli ja triatsetiini)

Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Puudub.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C Peale avamist võib ravimit säilitada külmkapis (2°C...8°C) kuni neli nädalat või temperatuuril kuni 30°C kuni kaks nädalat.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakend sisaldab 100ml siirupit klaaspudelis ja mõõtlusikat (5ml).

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Roche Eesti OÜ
Lõõtsa 2
11415 Tallinn, Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER

052894

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

17.12.1999/22.10.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2013