

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

SULOTRIM 100 mg + 20 mg tablete  
SULOTRIM 400 mg + 80 mg tablete  
SULOTRIM FORTE 800 mg + 160 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

SULOTRIM 100 mg + 20 mg tablete  
Jedna tableta sadrži 100 mg sulfametoksazola i 20 mg trimetoprima.

SULOTRIM 400 mg + 80 mg tablete  
Jedna tableta sadrži 400 mg sulfametoksazola i 80 mg trimetoprima.

SULOTRIM FORTE 800 mg + 160 mg tablete  
Jedna tableta sadrži 800 mg sulfametoksazola i 160 mg trimetoprima.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

SULOTRIM 100 mg + 20 mg tablete su bijele, okrugle, ravne tablete s urezom na jednoj strani, promjera 8 mm.

SULOTRIM 400 mg + 80 mg tablete su bijele, okrugle, ravne tablete s ukošenim rubovima i urezom na jednoj strani, promjera 13 mm.

SULOTRIM FORTE 800 mg + 160 mg tablete su bijele, ovalne, bikonveksne tablete s urezom na jednoj strani, dimenzija 18,0 × 8,0 mm.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

SULOTRIM 100 mg + 20 mg tablete indicirane su u djece u dobi od 6 do 12 godina.

SULOTRIM 400 mg + 80 mg tablete indicirane su u odraslih i u djece starije od 6 godina.

SULOTRIM FORTE 800 mg + 160 mg tablete indicirane su u odraslih i u djece starije od 12 godina.

Kombinacija sulfametoksazola i trimetoprima je indicirana u liječenju sljedećih infekcija koje su uzrokovane osjetljivim uzročnicima (vidjeti dio 5.1.):

- liječenje i prevencija pneumonije izazvane s *Pneumocystis jirovecii*
- liječenje i prevencija toksoplazmoze
- liječenje nokardioze

Sljedeće infekcije mogu se liječiti kombinacijom sulfametoksazola i trimetoprima kada postoji potvrda bakterijske osjetljivosti na kombinaciju sulfametoksazola i trimetoprima te uz opravdan razlog za primjenu ove kombinacije antibiotika umjesto pojedinačnog antibiotika:

- akutna nekomplikirana infekcija mokraćnih puteva
- akutna upala srednjeg uha
- akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

## **4.2. Doziranje i način primjene**

### **Doziranje**

#### ***Doziranje u odraslih i u djece starije od 12 godina pri liječenju akutnih infekcija***

Uobičajena doza je 1 tableta SULOTRIM FORTE 800 mg + 160 mg ili 2 tablete SULOTRIM 400 mg + 80 mg svakih 12 sati.

Ovakvo doziranje odgovara približno 6 mg trimetoprima i 30 mg sulfametoksazola na kilogram tjelesne mase tijekom 24 sata.

Nakon nestanka simptoma infekcije liječenje treba nastaviti još 2 dana. U većini slučajeva trajanje terapije je najmanje 5 dana. Ako nema kliničkog poboljšanja nakon 7 dana, potrebno je razmotriti drugu terapiju.

Kod akutne nekomplikirane infekcije donjih mokraćnih puteva, osim uobičajenog doziranja, djelotvornim se pokazalo i kratkotrajno liječenje u trajanju od 1 do 3 dana.

#### ***Doziranje u djece mlađe od 12 godina pri liječenju akutnih infekcija***

##### *Doziranje prema životnoj dobi*

Doziranje u djece određuje se prema životnoj dobi i navedeno je u nastavku:

##### **Djeca od 6 do 12 godina:**

4 tablete SULOTRIM 100 mg + 20 mg ili 1 tableta SULOTRIM 400 mg + 80 mg svakih 12 sati.

##### **Djeca od 6 tjedana do 5 godina:**

Za djecu u dobnoj skupini od 6 tjedana do 5 godina, nije prikladan farmaceutski oblik tableta s ovom kombinacijom djelatnih tvari.

Potrebno je primijeniti drugi dostupan lijek s kombinacijom djelatnih tvari sulfametoksazola i trimetoprima u farmaceutskom obliku oralna suspenzija.

Kombinacija sulfametoksazola i trimetoprima kontraindicirana je u djece u dobi do 6 tjedana života.

##### *Doziranje prema kilogramu tjelesne težine*

Ovakvo doziranje odgovara približno 6 mg trimetoprima i 30 mg sulfametoksazola na kilogram tjelesne težine tijekom 24 sata.

Nakon nestanka simptoma infekcije liječenje treba nastaviti još 2 dana. U većini slučajeva trajanje terapije je najmanje 5 dana. Ako nema kliničkog poboljšanja nakon 7 dana, potrebno je razmotriti drugu terapiju.

Kod akutne nekomplikirane infekcije donjih mokraćnih puteva, osim uobičajenog doziranja, djelotvornim se pokazalo i kratkotrajno liječenje u trajanju od 1 do 3 dana.

***Doziranje u starijih osoba pri liječenju akutnih infekcija***

Vidjeti dio 4.4. Ako nije drugačije navedeno, potrebno je primijeniti uobičajeno doziranje.

***Doziranje u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre pri liječenju akutnih infekcija***

Nema dostupnih podataka vezano uz doziranje u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

***Doziranje u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (odrasli i djeca starija od 12 godina) pri liječenju akutnih infekcija***

<b>Klirens kreatinina (ml/min)</b>	<b>Preporučena doza</b>
> 30	uobičajena doza
15 - 30	polovica uobičajene doze
<15	ne preporučuje se primjena

Preporučuje se mjerenje koncentracije sulfametoksazola u plazmi u intervalima od 2 do 3 dana, iz uzoraka dobivenih 12 sati nakon primjene lijeka. Ako koncentracija ukupnog sulfametoksazola prelazi 150 µg/ml, terapiju treba prekinuti do smanjenja vrijednosti ispod 120 µg/ml.

Nema podataka o doziranju u djece mlađe od 12 godina s oštećenom funkcijom bubrega.

***Liječenje pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii****

Potrebno je veće doziranje od uobičajenoga.

Za djecu mlađu od 12 godina, kao i za djecu iznad 12 godina te odrasle osobe:

Preporučena je primjena 100 mg sulfametoksazola/kg tjelesne mase i 20 mg trimetoprima/kg tjelesne mase u 24 sata, podijeljeno u dvije ili više doza, tijekom 14 dana.

Cilj je postići vršnu koncentraciju trimetoprima u serumu ili plazmi  $\geq 5$  µg/ml kakva je inače utvrđena u bolesnika koji su primali 1-satnu intravensku infuziju kombinacije sulfametoksazola i trimetoprima (vidjeti dio 4.8.).

***Prevenција pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii****

Sljedeće su mogućnosti doziranja u odraslih:

- 160 mg trimetoprima i 800 mg sulfametoksazola na dan, tijekom tjedan dana
- 160 mg trimetoprima i 800 mg sulfametoksazola 3 puta tjedno, svaki drugi dan
- 320 mg trimetoprima i 1600 mg sulfametoksazola, podijeljeno u dvije doze, 3 puta tjedno, svaki drugi dan.

Mogućnosti doziranja u djece:

tijekom trajanja razdoblja rizika potrebno je temeljiti na preporukama za uobičajeno doziranje pri liječenju akutnih infekcija (ovisno o dobi djeteta vidjeti preporuke za djecu stariju i djecu mlađu od 12 godina):

- uobičajeno doziranje podijeljeno u dvije doze, tijekom tjedan dana
- uobičajeno doziranje podijeljeno u dvije doze, tri puta tjedno, svaki drugi dan
- uobičajeno doziranje podijeljeno u dvije doze, tri uzastopna dana u tjednu

- uobičajeno doziranje u jednoj dozi, tri uzastopna dana u tjednu. Dnevna doza iznosi približno 150 mg trimetoprima/m<sup>2</sup> tjelesne površine i 750 mg sulfametoksazola/m<sup>2</sup> tjelesne površine na dan. Ukupna dnevna doza ne bi smjela premašiti 320 mg trimetoprima i 1600 mg sulfametoksazola.

#### ***Liječenje nokardioze***

Za djecu mlađu od 12 godina, kao i za djecu iznad 12 godina te odrasle osobe ne postoji točno utvrđena doza.

Preporučuje se za odrasle:

6 do 8 tableta kombinacije sulfametoksazola 400 mg i trimetoprima 80 mg na dan u trajanju do maksimalno tri mjeseca.

#### ***Liječenje i prevencija toksoplazmoze***

Za djecu mlađu od 12 godina, kao i za djecu iznad 12 godina te odrasle osobe ne postoji točno utvrđena doza pri liječenju ili prevenciji toksoplazmoze. Odluku bi trebalo donijeti na osnovi kliničkog iskustva.

Međutim, za prevenciju se preporučuju sheme doziranja kao i kod prevencije pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii*.

#### **Način primjene**

Lijek je namijenjen za oralnu primjenu.

Preporučuje se uzimanje lijeka uz obrok ili s nešto tekućine kako bi se umanjila mogućnost pojave probavnih smetnji.

### **4.3. Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- značajno oštećenje jetrenog parenhima
- teška bubrežna insuficijencija pri čemu nije moguće ponavljati mjerenje koncentracije lijeka u plazmi
- postojeća ili teška krvna diskrazija
- deficit glukoza-6-dehidrogenaze
- primjena u djece tijekom prvih 6 tjedana života.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Smrtonosni ishodi su rijetki, ali mogući kod teških reakcija uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu, fulminantnu nekrozu jetre, agranulocitozu, aplastičnu anemiju, ostale krvne diskrazije te preosjetljivost respiratornog trakta.

Primjenu lijeka treba odmah prekinuti u slučaju pojave kožnog osipa (vidjeti dio 4.8.).

Kožne reakcije kao što su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza zabilježene su pri uzimanju kombinacije sulfametoksazola i trimetoprima. Bolesnike je potrebno upoznati sa znakovima i simptomima te pažljivo pratiti promjene na koži. Najveći rizik za pojavu Stevens-Johnsonovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolize je u prvim tjednima liječenja.

Ako se pojave simptomi ili znakovi Stevens-Johnsonovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolize (npr. progresivni kožni osip često s mjehurima ili lezijama sluznice), potrebno je prekinuti liječenje ovim lijekom.

Najbolji rezultati u kontroli Stevens-Johnsonovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolize postižu se ranom dijagnozom i prekidom terapije. Rani prekid liječenja povezan je s boljom prognozom.

Ukoliko se u bolesnika razvije Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza, ne smije više koristiti SULOTRIM.

Poseban je oprez preporučen uvijek kada se liječe stariji bolesnici jer je ova skupina bolesnika sklonija neželjenim reakcijama na lijek te ima veću mogućnost za pojavu težih nuspojava naročito zbog prisutnosti drugih čimbenika, npr. poremećaj funkcije jetre i/ili bubrega i/ili istodobna primjena drugih lijekova.

Tijekom trajanja terapije potrebno je održavati odgovarajuću diurezu. Kristaluriya *in vivo* je rijetka, premda se mogu primijetiti kristali sulfonamida u smrznutom urinu. U bolesnika s malnutricijom veći je rizik od pojave kristalurije.

U bolesnika koji uzimaju lijek dulje vrijeme, u bolesnika s manjkom folata ili u starijih osoba preporučuje se redovita mjesečna kontrola krvne slike, zbog mogućih asimptomatskih promjena laboratorijskih nalaza uslijed nedostatka folata. Uzimanjem folata (5 do 10 mg/dan) laboratorijski se nalazi normaliziraju, bez utjecaja na antibakterijsku aktivnost. U osoba s deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze može nastupiti hemoliza.

Lijek je potrebno primijeniti uz oprez u bolesnika s teškom alergijom ili bronhijalnom astmom.

Ne preporučuje se primjena lijeka u liječenju streptokokne upale grla uzrokovane  $\beta$ -hemolitičkim streptokokom grupe A, zbog njegove slabije djelotvornosti u eradikaciji ovih mikroorganizama iz orofarinksa u odnosu na penicilin.

Zabilježen je utjecaj trimetoprima na metabolizam fenilalanina, međutim to nema kliničko značenje u bolesnika s fenilketonurijom koji su na odgovarajućoj dijeti.

Potrebno je izbjegavati primjenu u bolesnika sa sumnjom ili s potvrđenim rizikom za pojavu akutne porfirije. Trimetoprim i sulfonamidi (premda ne izričito sulfametoksazol) podjednako su povezani s kliničkim pogoršanjem porfirije.

U bolesnika u kojih postoji opasnost od hiperkalijemije i hiponatrijemije, potrebno je redovito pratiti vrijednosti kalija i natrija u serumu.

Prijavljeni su slučajevi QT prolongacije i *torsade de pointes*. Ovi rizici mogu imati smrtni ishod te se moraju uzeti u obzir kod bolesnika s određenim kardiovaskularnim poremećajima poput postojećeg produljenog QT intervala ili bolesnika koji su već imali *torsade de pointes*, sa stanjima koja mogu dovesti do aritmije, s poremećajem elektrolita i kod bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji utječu na QT prolongaciju.

Osim pod posebnim nadzorom, lijek se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim hematološkim poremećajima (vidjeti dio 4.8.). Lijek mogu uzimati bolesnici koji istodobno primaju citotoksičnu terapiju s neznatnim učinkom ili bez dodatnih učinaka na koštanu srž ili perifernu krv.

#### Respiratorna toksičnost

Tijekom terapije kotrimoksazolom zabilježeni su vrlo rijetki, teški slučajevi toksičnosti koji katkad prelaze u akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Pojava znakova plućne bolesti kao što su kašalj, vrućica i dispneja u vezi s radiološkim znakovima plućnih infiltrata te pogoršanje plućne funkcije mogu biti prvi znakovi ARDS-a. U tim slučajevima treba prekinuti liječenje kotrimoksazolom i primijeniti odgovarajuću terapiju.

#### Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)

Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi HLH-a u bolesnika liječenih kotrimoksazolom. HLH je sindrom patološke aktivacije imunskog sustava koji je opasan po život i koji karakteriziraju

klinički znakovi i simptomi prekomjerne sistemske upale (npr. vrućica, hepatosplenomegalija, hipertrigliceridemija, hipofibrinogenemija, visoke razine serumskog feritina, citopenije i hemofagocitoza). Stanje bolesnika kod kojih se razvijaju rani znakovi patološke aktivacije imunskog sustava treba odmah procijeniti. Ako se dijagnosticira HLH, treba prekinuti terapiju kotrimoksazolom.

Kombinacija sulfametoksazola i trimetoprima se smije koristiti ako je prema procjeni liječnika korist liječenja veća od mogućih rizika. U obzir treba uzeti primjenu djelotvornog pojedinačnog antibiotika.

#### SULOTRIM tablete sadrže natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Trimetoprim može interferirati pri određivanju kreatinina u serumu ili plazmi kada se koristi reakcija alkalnog pikrata. Ovo može rezultirati većim vrijednostima kreatinina u serumu ili plazmi za 10%. Smanjen je klirens kreatinina. Bubrežna tubularna sekrecija kreatinina je manja za 23% do 9%, dok je glomerularna filtracija nepromijenjena.

U pojedinim slučajevima, pri istodobnoj primjeni kombinacije sulfametoksazola i trimetoprima sa zidovudinom može se povećati rizik od nastanka hematoloških nuspojava. Stoga je potrebno pratiti hematološke parametre.

U bolesnika nakon transplantacije bubrega, istodobna primjena kombinacije sulfametoksazola i trimetoprima sa ciklosporinom može uzrokovati reverzibilno pogoršanje funkcije bubrega.

Istodobna primjena rifampicina s kombinacijom sulfametoksazola i trimetoprima može rezultirati skraćanjem poluvremena trimetoprima u plazmi nakon razdoblja od otprilike tjedan dana. Smatra se da ovo nije od kliničkog značaja.

Pri istodobnoj primjeni trimetoprima s lijekovima koji oslobađaju katione pri fiziološkim pH vrijednostima te se djelomično izlučuju aktivnom bubrežnom sekrecijom (npr. prokainamid, amantadin), postoji mogućnost kompetitivne inhibicije tijekom ovog procesa što može uzrokovati povećanje koncentracije jednog ili oba lijeka u plazmi.

U starijih bolesnika istodobna primjena kombinacije sulfametoksazola i trimetoprima s nekim diureticima, prvenstveno tiazidima, može dovesti do povećane učestalosti trombocitopenije sa ili bez pojave purpure.

Pojedinačni slučajevi upućuju da se pri istodobnoj primjeni kombinacije sulfametoksazola i trimetoprima s pirimetaminom u dozi većoj od 25 mg tjedno može razviti megaloblastična anemija.

Dokazano je da kombinacija sulfametoksazola i trimetoprima potencira antikoagulatnu aktivnost varfarina putem stereoselektivne inhibicije njegovog metabolizma. *In vitro* je dokazano da sulfametoksazol može zamijeniti varfarin na albuminskom veznom mjestu u plazmi. Preporučena je pažljiva kontrola antikoagulantne terapije tijekom liječenja kombinacijom sulfametoksazola i trimetoprima.

Kombinacija sulfametoksazola i trimetoprima produljuje poluvrijeme fenitoina, što može rezultirati pojačanim učinkom fenitoina. Stoga se preporučuje pratiti bolesnikovo stanje i razinu fenitoina u serumu.

Istodobna primjena trimetoprima s digoksinom razmjerno povećava razinu digoksina u plazmi starijih osoba.

Kotrimoksazol može povećati razinu slobodnog metotreksata u plazmi.

Trimetoprim interferira s mjerenjem razine metotreksata kada se koristi metoda dihidrofolatne reduktaze iz *Lactobacillus casei*. Nema interferencije ako se metotreksat određuje radioimunološkom metodom.

Primjena kombinacije sulfametoksazola i trimetoprima 800/160 mg povećava bioraspoloživost lamivudina za 40% zbog komponente trimetoprima. Lamivudin, pak, ne utječe na farmakokinetiku trimetoprima ili sulfametoksazola.

Interakcije s derivatima sulfonilureje nisu uobičajene, ali je zabilježeno njihovo pojačano djelovanje.

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni kombinacije sulfametoksazola i trimetoprima s lijekovima koji mogu uzrokovati hiperkalijemiju.

Ne preporučuje se istodobna primjena kombinacije sulfametoksazola i trimetoprima s lijekovima koji produljuju QT interval.

Ako je primjena kombinacije sulfametoksazola i trimetoprima neophodna u bolesnika koji primaju neku drugu terapiju, a koja smanjuje razinu folata, kao što je primjerice metotreksat, potrebno je razmotriti nadomjesnu terapiju folatnom kiselinom.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### **Trudnoća**

Nema odgovarajućih podataka o primjeni kombinacije sulfametoksazola i trimetoprima u trudnica. Epidemiološka su istraživanja pokazala da je moguća povezanost između izloženosti antagonistima folata i prirođenih malformacija u ljudi.

Iako je trimetoprim antagonist folata, u ispitivanjima na životinjama obje su komponente lijeka pokazale da uzrokuju abnormalnosti fetusa (vidjeti dio 5.3.).

Kombinacija sulfametoksazola i trimetoprima se ne smije koristiti u trudnoći, osobito u prvom tromjesečju, osim ako nije izrazito neophodno. Potrebno je razmotriti uvođenje nadomjesne terapije folatnom kiselinom ako se lijek koristi tijekom trudnoće.

Sulfametoksazol se natječe s bilirubinom za vezno mjesto na plazmatskom albuminu. U organizmu novorođenčadi značajna se razina lijeka, pristigla iz majčinog krvotoka, zadržava tijekom nekoliko dana. U slučaju da majka uzima lijek u razdoblju blizu termina poroda, postoji određeni rizik za pojavu ili pogoršanje novorođenačke hiperbilirubinemije, i s time povezanim teoretskim rizikom za kernikterus. Ovo je posebice bitno u djece s povećanim rizikom za hiperbilirubinemiju, kao što je nedonoščad i novorođenčad s manjkom glukoza-6-dehidrogenaze.

##### **Dojenje**

Sulfametoksazol i trimetoprim se izlučuju u majčino mlijeko. Potrebno je izbjegavati primjenu u kasnoj trudnoći i u dojilja čija djeca (ili same majke) imaju ili su sklona razvoju hiperbilirubinemije. Osim toga, potrebno je izbjegavati primjenu ovog lijeka u dojilja čija je dojenčad mlađa od osam tjedana zbog sklonosti hiperbilirubinemiji u toj dobi.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o štetnom djelovanju sulfametoksazola i trimetoprima primijenjenih u terapijskim dozama na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Mogući neželjeni učinci na takve aktivnosti ne mogu se predvidjeti na temelju farmakoloških podataka lijeka. Pored toga, klinički status bolesnika kao i profil neželjenih učinaka lijeka moraju se uzeti u obzir kada se razmatra sposobnost bolesnika za upravljanjem strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

Prikazane su procjene kategorija učestalosti vezane uz pojavu neželjenih reakcija. Za većinu reakcija nisu dostupni prikladni podaci o procijenjenoj incidenciji. Osim toga, neželjene reakcije mogu varirati u incidenciji ovisno o indikaciji.

Podaci iz objavljenih velikih kliničkih ispitivanja upotrijebljeni su kako bi se pobliže odredila učestalost nuspojava, od vrlo čestih do rijetkih.

Klasifikacija nuspojava prema učestalosti je sljedeća:

- Vrlo često ( $\geq 1/10$ )
- Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )
- Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )
- Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )
- Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )
- nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
<b>Infekcije i infestacije</b>	Često	Kandidijaza
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava<sup>1</sup></b>	Vrlo rijetko	Leukopenija, neutropenija, trombocitopenija, agranulocitoza, megaloblastična anemija, aplastična anemija, hemolitička anemija, methemoglobinemija, eozinofilija, purpura i hemoliza u pojedinih bolesnika s deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	Vrlo rijetko	Serumska bolest, anafilaksija, alergijski miokarditis, angioedem, vrućica, alergijski vaskulitis sličan Henöch-Schöenleinovoj purpuri, <i>periarteritis nodosa</i> i sistemski lupus
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane<sup>2</sup></b>	Vrlo često	Hiperkalijemija
	Vrlo rijetko	Hipoglikemija, hiponatrijemija i anoreksija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	Vrlo rijetko	Depresija i halucinacije
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	Vrlo rijetko	Aseptični meningitis <sup>3</sup> , konvulzije, periferni neuritis, ataksija, vrtoglavica, zujanje u ušima i omaglica
<b>Poremećaji oka</b>	Vrlo rijetko	Uveitis
<b>Srčani poremećaji</b>	Nepoznato	Prolongacija QT intervala, <i>torsade de</i>



		<i>pointes</i> (vidjeti dio 4.4.).
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</b>	Vrlo rijetko	Kašalj <sup>4</sup> , otežano disanje <sup>4</sup> i plućni infiltrati <sup>4</sup>
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Često	Mučnina i proljev
	Manje često	Povraćanje
	Vrlo rijetko	Glositis, stomatitis, pseudomembranozni kolitis i pankreatitis
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	Vrlo rijetko	Povišene vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina u serumu, nekroza jetre <sup>5</sup> i kolestatska žutica <sup>5</sup>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Često	Osipi
	Vrlo rijetko	Fotosenzitivnost, ekfolijativni dermatitis, fiksni egzantemi, <i>erythema multiforme</i> , prijavljene su ozbiljne kožne nuspojave kao što su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (vidjeti dio 4.4.).
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	Vrlo rijetko	Artralgijska i mijalgija
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	Vrlo rijetko	Intersticijski nefritis, oštećenje funkcije bubrega (ponekad prijavljeno kao zatajenje bubrega)
<b>Nuspojave povezane s liječenjem pneumonije uzrokovane s <i>Pneumocystis jirovecii</i><sup>6</sup></b>	Vrlo rijetko	Ozbiljne reakcije preosjetljivosti, osip, vrućica, neutropenija, trombocitopenija, povišene vrijednosti jetrenih enzima, hiperkalijemija i hiponatrijemija

#### Opis odabranih nuspojava

##### <sup>1</sup>Poremećaji krvi i limfnog sustava

U većini slučajeva hematološke promjene su blage i reverzibilne nakon prekida primjene terapije. Većina promjena ne uzrokuje kliničke simptome premda u pojedinim slučajevima mogu postati ozbiljne. To se posebice odnosi na starije bolesnike, bolesnike s poremećenom funkcijom jetre ili bubrega te bolesnike s manjkom folata. Zabilježeni su smrtni slučajevi u rizičnih bolesnika, stoga ih je potrebno pažljivo pratiti (vidjeti dio 4.3.).

##### <sup>2</sup>Poremećaji metabolizma i prehrane

Pojačan je nadzor preporučen kada se lijek koristi u starijih osoba ili u osoba koje uzimaju velike doze lijeka jer ovakvi bolesnici mogu biti skloniji hiperkalijemiji i hiponatrijemiji.

##### <sup>3</sup>Aseptični meningitis

Aseptični meningitis se brzo povukao nakon prestanka primjene lijeka te se ponovno pojavio u nekoliko slučajeva nakon ponovne izloženosti kombinaciji sulfametaksazola i trimetoprima ili pojedinačnom trimetoprimu.

##### <sup>4</sup>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja

Navedene nuspojave mogu biti rani pokazatelji respiratorne preosjetljivosti (vrlo rijetko je mogući smrtni ishod).

##### <sup>5</sup>Poremećaji jetre i žuči

Kod nekroze jetre i kolestatske žutice mogući je smrtni ishod

<sup>6</sup>*Nuspojave povezane s liječenjem pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii**

Ozbiljne reakcije preosjetljivosti zabilježene su kod primjene visokih doza pri liječenju pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii*, a zahtijevale su prekid terapije. Kod pojave depresije koštane srži, bolesniku treba dati kalcijev folinat (5-10 mg/dan). Teške reakcije preosjetljivosti zabilježene su nakon ponovne izloženosti kombinaciji sulfametoksazola i trimetoprima u bolesnika s ovim tipom pneumonije, ponekad nakon nekoliko dana doziranja lijeka.

#### **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

#### **4.9. Predoziranje**

Najčešći simptomi i znakovi predoziranja su sljedeći: mučnina, omaglica, povraćanje i konfuzija. Kod akutnog predoziranja trimetoprimom zabilježena je i depresija koštane srži.

Ako nije nastupilo povraćanje, poželjno je izazivanje povraćanja. Ispiranje želuca je korisno, premda je apsorpcija iz gastrointestinalnog trakta uglavnom vrlo brza i potpuna unutar otprilike dva sata, što ne mora biti tako i kod predoziranja. Ovisno o statusu bubrežne funkcije, primjena tekućine se preporučuje ako je diureza slaba. U eliminaciji sulfametoksazola i trimetoprima nije učinkovita peritonealna dijaliza, a hemodijaliza je učinkovita u ograničenoj mjeri.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu; kombinacija sulfonamida i trimetoprima, uključujući derivate; ATK oznaka: J01EE01.

##### Mehanizam djelovanja

Ovaj je lijek antibiotik koji sadrži dvije aktivne komponente, sulfametoksazol i trimetoprim. Sulfametoksazol je kompetitivni inhibitor enzima dihidropteroatne sintetaze. Sulfametoksazol kompetitivno inhibira korištenje para-aminobenzoične kiseline (PABA) u sintezi dihidrofolata od strane bakterijske stanice što rezultira bakteriostazom. Trimetoprim se veže te reverzibilno inhibira bakterijsku dihidrofolatnu reduktazu (DHFR) i tako blokira stvaranje tetrahidrofolata. Ovisno o uvjetima, ovaj učinak može biti baktericidan. Stoga trimetoprim i sulfametoksazol zajednički blokiraju dva sljedeća koraka u biosintezi purina te posljedično i nukleinske kiseline bitne za većinu bakterija. Ovakvo zajedničko djelovanje izrazito pojačava djelotvornost pri *in vitro* uvjetima u usporedbi s pojedinačno ispitivanim aktivnim komponentama lijeka.

##### Mehanizam bakterijske rezistencije

*In vitro* ispitivanja pokazuju da se bakterijska rezistencija može razviti sporije pri primjeni kombinacije sulfametoksazola i trimetoprima nego s pojedinačnom primjenom sulfametoksazola, odnosno trimetoprima.

Rezistencija na sulfametoksazol pojavljuje se putem različitih mehanizama. Bakterijske mutacije uzrokuju porast koncentracije PABA te stoga onemogućavaju djelovanje sulfametoksazola, što rezultira u smanjenju inhibitornog učinka na enzim dihidropteroatnu sintetazu. Sljedeći

mehanizam rezistencije je posredovan plazmidima te rezultira stvaranjem izmijenjenog enzima dihidropteroatne sintetaze sa smanjenim afinitetom za sulfametoksazol u odnosu na divlji tip enzima.

Rezistencija na trimetoprim pojavljuje se putem mutacije posredovane plazmidima što rezultira u stvaranju izmijenjenog enzima dihidrofolatne reduktaze, koji ima smanjeni afinitet za trimetoprim u odnosu na divlji tip enzima.

Trimetoprim se veže na plazmidijsku dihidrofolatnu reduktazu, ali slabije nego za bakterijski enzim. Njegov afinitet za DHFR sisavaca je otprilike 50 000 puta manji nego za bakterijski enzim.

Brojne uobičajene patogene vrste bakterija osjetljive su pod *in vitro* uvjetima na trimetoprim i sulfametoksazol, u koncentracijama daleko ispod onih koji se postižu u krvi, tjelesnim tekućinama i urinu nakon primjene preporučenih doza. Kao i ostali antibiotici, aktivnost *in vitro* se međutim ne mora nužno odraziti i na kliničku učinkovitost. Potrebno je uzeti u obzir da se zadovoljavajuće testiranje bakterijske osjetljivosti postiže samo s preporučenim medijima koji su slobodni od inhibirajućih tvari, posebice timidina i timina.

### **Referentne vrijednosti**

#### **EUCAST vrijednosti**

*Enterobacteriaceae*: O ≤ 2 R > 4

*S. maltophilia*: O ≤ 4 R > 4

*Acinetobacter*: O ≤ 2 R > 4

*Staphylococcus*: O ≤ 2 R > 4

*Enterococcus*: O ≤ 0,032 R > 1

*Streptococcus ABCG*: O ≤ 1 R > 2

*Streptococcus pneumoniae*: O ≤ 1 R > 2

*Hemophilus influenzae*: O ≤ 0,5 R > 1

*Moraxella catarrhalis*: O ≤ 0,5 R > 1

*Pseudomonas aeruginosa* i ostale bakterije koji ne pripadaju soju *enterobacteriaceae*: O ≤ 2\* R > 4\*

O = osjetljivi, R = rezistentni. \*Ovo su CLSI vrijednosti budući da EUCAST vrijednosti nisu trenutno dostupne za ove mikroorganizme.

Trimetoprim: sulfametoksazol u omjeru 1:19. Vrijednosti su izražene kao koncentracija trimetoprima.

### **Antibakterijski spektar**

Prevalencija rezistencije može se zemljopisno i vremenski razlikovati za određene sojeve te su poželjni lokalni podaci o rezistenciji, osobito kada se liječe teške infekcije. Ponekad je potrebno mišljene stručnjaka ako je lokalna prevalencija rezistencije takva da je primjena antibiotika u barem nekih vrsta infekcije upitna. Ovi podaci daju samo približnu smjernicu o vjerojatnosti da li su mikroorganizmi osjetljivi na trimetoprim/sulfametoksazol ili nisu.

Slijedi prikaz osjetljivosti pojedinih bakterija na trimetoprim/sulfametoksazol.

### **Gram pozitivni aerobi**

*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococcus pyogenes*

### **Gram negativni aerobi**

*Enterobacter cloacae*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Moraxella catarrhalis*

*Salmonella* spp.

*Stenotrophomonas maltophilia*  
*Yersinia* spp.

**Sojevi u kojih stečena rezistencija može biti problem:**

**Gram pozitivni aerobi**

*Enterococcus faecalis*  
*Enterococcus faecium*  
*Nocardia* spp.  
*Staphylococcus epidermidis*  
*Streptococcus pneumoniae*

**Gram negativni aerobi**

*Citrobacter* spp.  
*Enterobacter aerogenes*  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus vulgaris*  
*Providencia* spp.  
*Serratia marcescens*

**Neujednačeno rezistentni organizmi:**

**Gram negativni aerobi**

*Pseudomonas aeruginosa*  
*Shigella* spp.  
*Vibrio cholera*

**5.2. Farmakokinetička svojstva**

**Apsorpcija**

Nakon oralne primjene, kombinacija sulfametoksazola i trimetoprima se brzo i potpuno apsorbira. Hrana ne utječe na apsorpciju. Vršne koncentracije u plazmi postižu se 1-4 sata nakon oralne primjene, a postignuta razina ovisna je o dozi. Terapijska koncentracija se u krvi održava do 24 sata nakon terapijske doze. Vrijeme potrebno da se postigne stanje dinamičke ravnoteže iznosi 2-3 dana. Niti jedna komponenta nema značajnog utjecaja na postignutu koncentraciju u krvi one druge komponente.

**Distribucija**

Trimetoprim je slaba baza s pKa 7,4. Trimetoprim je lipofilan pa su razine trimetoprima u tkivima u pravilu veće od onih u plazmi. Pluća i bubrezi pokazuju posebno visoke koncentracije. Koncentracije trimetoprima u žuči, prostati, slini, sputumu i vaginalnom sekretu premašuju one u plazmi.

Razine u očnoj vodici, majčinom mlijeku, likvoru, tekućini u srednjem uhu, sinovijalnoj tekućini i tekućini u tankom crijevu odgovaraju onima za antibakterijsku aktivnost. Trimetoprim prelazi u amnijsku tekućinu i fetalna tkiva te postiže koncentraciju približnu onoj u serumu majke. Približno 50% trimetoprima u plazmi je vezano za bjelancevine.

Sulfametaksazol je slaba kiselina s pKa 6,0. Koncentracija aktivnog sulfametaksazola u različitim tjelesnim tekućinama postiže 20-50% vrijednosti izmjerenih u plazmi. Približno 66% sulfametoksazola u plazmi je vezano za bjelancevine.

**Biotransformacija**

Sulfametoksazol se metabolizira u jetri na N4-acetilirane i N4-glukuronidirane inaktivne derivate.

Trimetoprim se metabolizira u razmjerno malom obimu. Glavni su mu metaboliti 1- i 3- oksidi, te 3- i 4- hidroksi derivati.

### **Eliminacija**

Sulfametoksazol i trimetoprim se izlučuju uglavnom putem bubrega. Samo 15-30% sulfametoksazola izlučuje se putem bubrega u nepromijenjenu obliku. U starijih bolesnika je smanjeno izlučivanje sulfametoksazola.

Oko 50% trimetoprima se izlučuje putem bubrega nepromijenjeno unutar 24 sata. Nekoliko metabolita je prisutno u urinu. Koncentracija trimetoprima u urinu je prilično varijabilna.

Poluvrijeme izlučivanja za trimetoprim je 8,6-17 sati pri normalnoj bubrežnoj funkciji, a 1,5-3 puta se produljuje kad je klirens kreatinina manji od 10 ml/min.

Smatra se da nema značajne razlike u starijih osoba u odnosu na mlađe bolesnike.

Poluvrijeme izlučivanja za nepromijenjeni sulfametoksazol kod normalne i smanjene funkcije bubrega iznosi 9-11 sati. Međutim poluvrijeme izlučivanja za glavni, acetilirani metabolit je produljeno kad je klirens kreatinina ispod 25 ml/min.

Farmakokinetika obje djelatne tvari lijeka SULOTRIM, sulfametoksazola i trimetoprima, u pedijatrijskoj populaciji s normalnom funkcijom bubrega, ovisna je o dobi. Eliminacija sulfametoksazola-trimetoprima je smanjena u novorođenčadi, tijekom prva dva mjeseca života, a nakon toga sulfametoksazol i trimetoprim pokazuju bržu eliminaciju s višim klirensom i kraćim poluvremenom eliminacije ( $t_{1/2}$ ). Razlike su najznačajnije kod mlađe djece (>1,7 mjeseci do 24 mjeseca) i smanjuju se s dobi u usporedbi s mlađom djecom (1 godina do 3,6 godina), djecom (7,5 godina i <10 godina) i odraslima (vidjeti dio 4.2.).

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Podaci o toksičnosti nakon jednokratne primjene svrstavaju sulfametoksazol i trimetoprim u tvari srednje toksičnog potencijala.

U dozama koje mnogostruko nadmašuju za čovjeka preporučene terapijske doze, utvrđena je teratogenost trimetoprima i sulfametoksazola u štakora s učincima koji su tipični za antagoniste folata, a mogu se spriječiti (kod trimetoprima) primjenom folata u prehrani. U kunića nije bilo malformacija, ali kod doza koje su oko 10 puta veće od terapijskih doza za čovjeka uočen je porast fetalne smrtnosti.

Toksikološka ispitivanja nakon dugotrajne primjene kombinacije sulfametoksazol/trimetoprim na majmunima tijekom 6 mjeseci pokazala su depresiju funkcije koštane srži. Nema podataka o mutagenosti i kancerogenosti nakon primjene kombinacije sulfametoksazol/trimetoprim na životinjama.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

SULOTRIM 100 mg + 20 mg tablete i SULOTRIM 400 mg + 80 mg tablete

celuloza, mikrokristalična

škrob, prethodno geliran

povidon

natrijev škroboglikolat, vrsta A

magnezijev stearat

SULOTRIM forte 800 mg + 160 mg tablete

celuloza, mikrokristalična

povidon

karmelozanatrij, umrežena  
magnezijev stearat

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

5 godina.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

SULOTRIM 100 mg + 20 mg tablete: 20 (1x20) tableta u PVC//Al blisteru.

SULOTRIM 400 mg + 80 mg tablete: 20 tableta u smeđoj staklenoj bočici III hidrolitičke skupine s PP zatvaračem.

SULOTRIM FORTE 800 mg + 160 mg tablete: 20 tableta u smeđoj staklenoj bočici III hidrolitičke skupine s PP zatvaračem.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.  
Ulica Danica 5  
48000 Koprivnica

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

SULOTRIM 100 mg + 20 mg tablete: HR-H-466139473

SULOTRIM 400 mg + 80 mg tablete: HR-H-932012397

SULOTRIM FORTE 800 mg + 160 mg tablete: HR-H-305750482

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 05. srpnja 1993.

Datum posljednje obnove: 14. veljače 2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

02. srpnja 2021.