

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ESBESUL®
(200 + 40) mg/5 ml
sirup
sulfametoksazol, trimetoprim

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 ml sirupa sadrži:

Sulfametoksazola 200 mg

Trimetoprima 40 mg

5 ml sirupa također sadrži 2.500 mg (2,5 g) saharoze i 750 mg (0,75 g) glicerola.

Pomoćne supstance s poznatim djelovanjem: saharoza, etanol 96%, metilparahidroksibenzoat (E218), azorubin (E122).

Za spisak svih pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sirup.

Homogena gusta, viskozna otopina, ružičaste boje, mirisa na anis.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

ESBESUL sirup je indiciran u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi uzrasta iznad 6 sedmica, u sljedećim indikacijama (vidjeti dijelove 4.2., 4.3., 4.4., 4.8. i 5.1.):

- Infekcije gornjeg dijela urinarnog trakta;
- Infekcije donjeg dijela urinarnog trakta s komplikacijama;
- Prostatitis;
- Ozbiljne infekcije urinarnog trakta;
- Akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa;
- Šigeloza;
- Tifoidna i paratifoidna groznica;
- Liječenje infekcija uzrokovanih s *Pneumocystis jirovecii*;
- Prevencija infekcija uzrokovanih s *Pneumocystis jirovecii*, naročito u imunokompromitovanih pacijenata.

Potrebno je razmotriti službene preporuke za odgovarajuću primjenu antibiotika i prevalenciju lokalne rezistencije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina s poteškoćama pri gutanju tableta:

ESBESUL sirup se preporučuje u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina jedino u slučaju otežanog gutanja tableta.

Djeca: doziranje za djecu je ekvivalentno dozi od približno 6 mg trimetoprima i 30 mg sulfametoksazola po kg tjelesne mase na dan. Doziranje prema tjelesnoj masi može se koristiti ako ljekar koji propisuje lijek smatra da je ono preciznije.

Treba se pridržavati lokalnih preporuka za liječenje.

Preporučeno doziranje:

Odrasli i djeca starija od 12 godina: 20 ml (4 dozirne kašike) ESBESUL sirupa svakih 12 sati (tj. ujutro i uvečer);

Djeca uzrasta od 6 do 12 godina: 10 ml (2 dozirne kašike) ESBESUL sirupa svakih 12 sati (tj. ujutro i uvečer);

Djeca uzrasta od 6 mjeseci do 5 godina: 5 ml (1 dozirna kašika) ESBESUL sirupa svakih 12 sati (tj. ujutro i uvečer);

Djeca uzrasta od 6 sedmica do 5 mjeseci: 2,5 ml (pola dozirne kašike) ESBESUL sirupa svakih 12 sati (tj. ujutro i uvečer).

U slučaju fulminantnih infekcija, doza se može povećati za 50%, kod svih dobnih grupa.

Posebni slučajevi:

Prevenција Pneumocystis jirovecii pneumonije:

Odrasli i djeca starija od 12 godina: 10 do 20 ml (2 do 4 dozirne kašike) ESBESUL sirupa, tri do sedam puta sedmično (jedanput na dan);

Djeca: preporučena doza je 150 mg/m²/dan trimetoprima i 750 mg/m²/dan sulfametoksazola, što se daje oralno u jednako podijeljenim dozama dva puta na dan, tri uzastopna dana u sedmici. Po potrebi se može razmotriti i češća primjena, do sedam dana u sedmici (svakodnevno). Ovo odgovara približno 5 mg/kg/dan trimetoprima i 25 mg/kg/dan sulfametoksazola. Ukupna dnevna doza ne smije prelaziti 320 mg trimetoprima i 1.600 mg sulfametoksazola.

Liječenje Pneumocystis jirovecii pneumonije:

Odrasli, adolescenti stariji od 12 godina, djeca: 20 mg trimetoprima i 100 mg sulfametoksazola po kg tjelesne mase na dan, podijeljeno u najmanje dvije doze.

Oštećena funkcija bubrega: u slučaju oštećenja bubrežne funkcije, doze treba davati prema sljedećem rasporedu:

Klirens kreatinina Normalna vrijednost 60-120 ml/min	Kreatinin u serumu Normalna vrijednost 45-115 micromol/min	Doziranje u slučaju oštećene funkcije bubrega
>30 ml/min	<320 micromol/l	Doziranje kao u pacijenata s normalnom funkcijom bubrega.
30-15 ml/min	320-405 micromol/l	20 ml sirupa svakih 12 sati (ujutro i uvečer) tokom 3 dana, zatim 20 ml sirupa svaka 24 sata, onoliko dugo koliko to dopuštaju kontrolne analize.

<15 ml/min	>405 micromol/l	Lijek se može davati samo pacijentima koji se podvrgavaju redovnoj dijalizi. 20 ml sirupa svaka 24 sata, onoliko dugo koliko to dopuštaju kontrolne analize.
------------	-----------------	--

U pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min), ukupnu koncentraciju sulfametoksazola u plazmi treba određivati svaki treći dan tokom liječenja, 12 sati nakon posljednje doze. Ako ukupna koncentracija u plazmi prelazi 600 micromol/l, liječenje ESBESUL sirupom treba prekinuti. Ako je ukupna koncentracija ispod 500 micromol/L (npr. u pacijenata na hemodijalizi), liječenje se može nastaviti, a kontrolne analize se mogu provoditi svaka tri dana.

Peritonealna dijaliza dovodi do minimalnog klirensa primijenjenih trimetoprima i sulfametoksazola, stoga se njihova primjena u ovih pacijenata ne preporučuje.

Trajanje liječenja

Liječenje treba nastaviti sve dok pacijent ne bude bez simptoma tokom 2 dana, a liječenje obično ne bi trebalo trajati duže od 7 dana. Ako nema očitog kliničkog poboljšanja nakon 7 dana liječenja, pacijenta treba ponovno evaluirati.

Egzacerbacije hroničnog bronhitisa: pacijente koji ne reaguju zadovoljavajuće na liječenje ESBESULOM u trajanju od 5 do 7 dana, potrebno je ponovo evaluirati i razmotriti alternativnu medicinsku terapiju.

Način primjene

Oralna primjena.

Za doziranje ESBESUL sirupa koristi se dozirna kašika priložena u kutiji. Dozirna kašika je graduirana na 2,5 ml i 5 ml.

Prije svake primjene, protresti bocu sa sirupom.

Vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na trimetoprim i sulfametoksazol, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Teško oštećenje jetre, krvna diskrazija (megaloblastična hematopoeza).

Lijek ne treba primjenjivati u djece mlađe od 6 sedmica (vidjeti dio 4.6. Trudnoća i dojenje).

Deficit glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, posebno u dojenčadi, zbog rizika od razvoja hemolize.

Lijek ne treba primjenjivati u pacijenata s klirensom kreatinina <15 ml/min (vidjeti dio 4.2.), osim u pacijenta koji se podvrgava redovnoj hemodijalizi.

ESBESUL ne treba primjenjivati u kombinaciji s dofetilidom (vidjeti dio 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Neophodan je oprez u slučaju bubrežne insuficijencije, suspektnog ili potvrđenog deficita folne kiseline, dehidracije, pothranjenosti ili u starijih pacijenata, kao i u slučaju teške alergije i bronhijalne astme.

Liječenje treba trajati što kraće je moguće, kako bi se rizik od neželjenih efekata sveo na minimum. Ukoliko se pojavi kožni osip, liječenje treba prekinuti.

Teške neželjene kožne reakcije, po tipu velikog multififormnog eritema [Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), sindrom reakcije na lijekove s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), toksična epidermalna nekroliza (TEN, Lyellov sindrom) i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)], zabilježene su uz primjenu trimetoprima i sulfametoksazola.

Pacijente treba upozoriti na mogućnost pojave znakova i simptoma kožnih reakcija i pažljivo ih pratiti na pojavu tih reakcija. Rizik od pojave SJS, DRESS, TEN i AGEP je najveći unutar prvih sedmica liječenja. Ako se jave simptomi ili znaci SJS, DRESS, TEN ili AGEP (npr. progresivni kožni osip, često s plikovima ili lezijama sluzokože), liječenje ESBESULOM treba prekinuti.

Najbolji rezultati u prevenciji progresije SJS, DRESS, TEN ili AGEP su rana dijagnoza i trenutačni prekid uzimanja bilo kojeg lijeka za kojeg se sumnja da uzrokuje simptome. Što se ranije prekine primjena spornog lijeka, to je i prognoza bolja.

Ako se u pacijenta razvije SJS, DRESS, TEN ili AGEP uz primjenu trimetoprima i sulfametoksazola, pacijenta više nikada ne treba liječiti trimetoprimom i sulfametoksazolom.

Smrtonosni ishod je također prijavljen, iako rijetko, u vezi s neželjenim reakcijama kao što su krvna diskrazija i fulminantna nekroza jetre.

Kožne ili hematološke manifestacije zahtijevaju trenutačni i trajni prekid liječenja.

Redovnije krvne pretrage, u sedmičnim intervalima, preporučuju se kod liječenja starijih pacijenata i pacijenata s predispozicijom za deficit folata. Kod dugotrajnog liječenja visokim dozama ESBESULA treba razmotriti i primjenu suplemenata s folnom kiselinom.

Pacijente treba pažljivo nadzirati tokom dugotrajnog liječenja. Praćenje treba uključivati redovne kontrole kliničkih i bioloških parametara (hematologija, biohemija krvi i testovi funkcije jetre). Promjene povezane s deficitom raspoložive folne kiseline su reverzibilne nakon primjene folinske kiseline (vidjeti Sažetak karakteristika lijeka koji sadrži folinsku kiselinu), bez negativnog uticaja na antibakterijski učinak.

Posebnu pažnju treba obratiti kada se ESBESUL propisuje pacijentima starije dobi. Naročito treba uzeti u obzir mogućnost oštećene funkcije bubrega i/ili jetre, te prilagoditi dozu u slučaju oštećenja funkcije bubrega (vidjeti 4.2, Doziranje i način primjene). Učestalost neželjenih reakcija je povećana u pacijenata starije dobi. Rizik je ovisan o dozi i povećava se s trajanjem liječenja.

Posebno biološko praćenje treba provesti u slučaju insuficijencije jetre (transaminaze i bilirubin), hematološke anamneze (krvna slika, trombociti, retikulociti) i bubrežne insuficijencije (klirens kreatinina).

Pacijente s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina između 15 i 30 ml/min), koji primjenjuju trimetoprim i sulfametoksazol, treba pažljivo pratiti na simptome ili znakova toksičnosti, kao što su mučnina, povraćanje i hiperkalijemija.

Pomno praćenje kalija u serumu i funkcije bubrega neophodno je u pacijenata koji primjenjuju visoku dozu ESBESULA, posebno u slučaju pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii*, kao i u pacijenata koji primjenjuju uobičajenu dozu ESBESULA, ali imaju poremećaj metabolizma kalija ili oštećenu funkciju bubrega (vidjeti dio 4.8.), te u pacijenata inficiranih HIV-om, starijih osoba i u pacijenata koji primjenjuju druge lijekove koji uzrokuju hiperkalijemiju (vidjeti dio 4.5.).

Ukoliko se primijeti izrazito slabljenje krvne slike, liječenje ESBESULOM treba prekinuti. ESBESUL ne treba davati pacijentima s teškim hematološkim poremećajima, osim u izuzetnim slučajevima.

Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi hemofagocitne limfohistiocitoze u pacijenata liječenih kotrimoksazolom. Hemofagocitna limfohistiocitoza je po život opasan sindrom patološke imunološke aktivacije, karakteriziran kliničkim znacima i simptomima prekomjerne sistemske upale (npr. groznica, hepatosplenomegalija, hipertrigliceridemija, hipofibrinogenemija, hiperferitinemija, citopenije i hemofagocitoza). Pacijente u kojih se pojave rane manifestacije patološke imunološke aktivacije treba odmah pregledati/ispitati. Ako se postavi dijagnoza hemofagocitne limfohistiocitoze, liječenje kotrimoksazolom treba prekinuti.

Vrlo rijetki, ozbiljni slučajevi respiratorne toksičnosti, koji ponekad napreduju do akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS), prijavljeni su tokom liječenja kotrimoksazolom. Pojava plućnih znakova, kao što su kašalj, groznica i dispneja, praćenih radiološkim znacima plućnih infiltrata s pogoršanjem plućne funkcije, mogu biti preliminarni znaci akutnog respiratornog distres sindroma. U takvim okolnostima, primjenu kotrimoksazola treba prekinuti i primijeniti odgovarajuću terapiju.

Kao i kod svih lijekova koji sadrže sulfonamide, savjetuje se oprez u pacijenata s disfunkcijom štitne žlijezde.

Treba održavati adekvatnu diurezu tokom liječenja. Znaci kristalurije *in vivo* su rijetki, iako su kristali sulfata uočeni u ohlađenom urinu liječenih pacijenata. Rizik od kristalurije može biti povećan u pothranjenih pacijenata.

Pacijente treba informisati o riziku od reakcija fotoosjetljivosti (vidjeti dio 4.8.). Tokom liječenja i do tri dana nakon prestanka liječenja, treba izbjegavati izlaganje sunčevoj svjetlosti ili ultraljubičastom zračenju, a preporučuje se i nošenje odgovarajuće odjeće koja štiti od značajnijeg, direktnog izlaganja suncu.

Pacijenti koji "sporo acetiliraju" mogu biti podložniji razvoju idiosinkrazijskih reakcija na sulfonamide.

Pri istovremenoj primjeni antiepileptika, poput fenitoina, primidona i barbiturata, tokom dugotrajnog liječenja treba kontrolisati nivo folne kiseline. Treba napomenuti da se poremećaji metabolizma folne kiseline mogu javiti i bez smanjenja nivoa folne kiseline u serumu.

Pokazalo se da visoke doze trimetoprima, koje se daju pacijentima s pneumonijom uzrokovanom s *Pneumocystis jirovecii*, izazivaju progresivno, mada reverzibilno povećanje nivoa kalija u serumu. Čak i liječenje preporučenim dozama može uzrokovati hiperkalijemiju u pacijenata s poremećenim metabolizmom kalija, pacijenata s bubrežnom insuficijencijom ili u onih koji istovremeno primjenjuju druge hiperkalijemijske lijekove. U ovih pacijenata potrebno je pažljivo praćenje kalija u serumu.

Može doći do pojave dijareje/pseudomembranoznog kolitisa uzrokovanog s *Clostridium difficile*. Stoga, pacijente u kojih se javi dijareja treba pažljivo pratiti.

ESBESUL ne treba davati pacijentima s poznatim ili suspektim rizikom od akutne porfirije.

Sulfonamidi, uključujući u ESBESUL, mogu izazvati povećanje diureze, posebno u pacijenata s anemijom srčanog porijekla (vidjeti dio 4.8, Neželjena djelovanja).

ESBESUL (200 + 40) mg/5 ml sirup sadrži saharozu (E473), glicerol (E422) metilparahidroksibenzoat (E218), alkohol (etanol), boju azorubin (E122) i natrij.

ESBESUL (200 + 40) mg/5 ml sirup sadrži saharozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili saharoza-izomaltoza insuficijencijom, ne bi trebali primjenjivati ovaj lijek.

ESBESUL (200 + 40) mg/5 ml sirup sadrži malu količinu etanola (alkohola), manje od 100 mg po „dozi“ (5 ml). U 5 ml sirupa sadržaj etanola iznosi 12,50 mg. Mala količina alkohola sadržana u ovom lijeku vjerovatno neće uzrokovati primjetan učinak.

ESBESUL (200 + 40) mg/5 ml sirup sadrži metilparahidroksibenzoat (E218), koji može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i reakcije odgođene preosjetljivosti).

ESBESUL (200 + 40) mg/5 ml sirup sadrži boju azorubin (E122), koja može prouzrokovati alergijski tip reakcija.

ESBESUL (200 + 40) mg/5 ml sirup sadrži natrij, manje od 1 mmola (23 mg) po jednoj dozi, u osnovi ne sadrži natrij.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sljedeće kombinacije s ESBESULOM mogu zahtijevati prilagođavanje doziranja:

Farmakokinetičke interakcije

Trimetoprim je inhibitor transportera 2 organskih katjona (OCT2), MATE1/2-K transportera i slab inhibitor CYP2C8. Sulfametoksazol je slab inhibitor CYP2C9.

Lijekovi čiji se transport vrši preko OCT2, MATE1 i/ili MATE2-K

Sistemska izloženost lijekovima koji se prenose putem OCT2, MATE1 i MATE2-K, može se povećati kada se primjenjuju istovremeno s kombinacijom trimetoprim-sulfametoksazol. Ovo je posebno slučaj za dofetilid, amantadin, memantin, metformin i lamivudin.

Kombinaciju trimetoprim-sulfametoksazol ne treba primjenjivati istovremeno s dofetilidom (vidjeti dio 4.3.). Podaci ukazuju na to da trimetoprim inhibira izlučivanje dofetilida putem bubrega. Primjena 160 mg trimetoprima u kombinaciji s 800 mg sulfametoksazola, dva puta na dan, istovremeno s 500 mikrograma dofetilida, dva puta na dan, tokom 4 dana, rezultirala je povećanjem AUC dofetilida za 103% i povećanjem C_{max} za 93%. Dofetilid može uzrokovati tešku ventrikularnu aritmiju u povezanosti s produženjem QT intervala, uključujući i *torsades de pointes*, što je direktno povezano s koncentracijom dofetilida u plazmi.

Pacijenti koji primjenjuju amantadin ili memantin mogu biti izloženi povećanom riziku od neuroloških neželjenih reakcija, kao što su delirij ili mioklonus.

Pri istovremenoj primjeni trimetoprima (200 mg, dva puta na dan) i metformina, AUC metformina se povećava za približno 30-40%. Klinički značaj ovog povećanja nije poznat.

Lamivudin

Zabilježeno je da trimetoprim inhibira bubrežnu eliminaciju i povećava nivo lamivudina u krvi.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2C8

Sistemska izloženost lijekovima, koji se metaboliziraju prvenstveno putem CYP2C8 enzima, može se povećati kada se istovremeno primjenjuju s kombinacijom trimetoprim-sulfametoksazol. Ovo posebno važi za paklitaksel, amiodaron, dapson, repaglinid, rosiglitazon i pioglitazon.

Obzirom da paklitaksel i amiodaron imaju uzak terapijski indeks, ne preporučuje se istovremena primjena s kombinacijom trimetoprim-sulfametoksazol.

Dapson, kao i kombinacija trimetoprim-sulfametoksazol, može uzrokovati methemoglobinemiju. Stoga su moguće farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije. Pacijente koji primaju dapson i kombinaciju trimetoprim-sulfametoksazol treba pratiti na pojavu methemoglobinemije. Ako je moguće, treba razmotriti alternativne terapije.

Pacijente koji primjenjuju repaglinid, rosiglitazon ili pioglitazon treba redovno pratiti na pojavu hipoglikemije.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2C9

Sistemska izloženost lijekovima, koji se metaboliziraju prvenstveno putem CYP2C9 enzima, može se povećati kada se istovremeno primjenjuju s kombinacijom trimetoprim-sulfametoksazol. Ovo uključuje kumarine (varfarin, acenokumarol, fenpropukonol), fenitoin i derivate sulfonilureje (glibenklamid, gliklazid, glipizid, hlorpropamid i tolbutamid).

U pacijenata koji primjenjuju kumarine, treba pratiti koagulaciju.

Trimetoprim inhibira metabolizam fenitoina. Nakon liječenja uobičajenom dozom kombinacije trimetoprim-sulfametoksazol, poluživot fenitoina se produžava za 39%, a njegov klirens se smanjuje za 27%. Pacijente koji primjenjuju fenitoin treba nadzirati na znakove intoksikacije fenitoinom.

Farmakodinamičke interakcije i interakcije s nepoznatim mehanizmom

Klozapin

Istovremeno liječenje s klozapinom, lijekom koji potencijalno može uzrokovati agranulocitozu, treba izbjegavati.

Ciklosporin

Reverzibilno pogoršanje bubrežne funkcije primijećeno je u primalaca transplantiranih bubrega, koji su primjenjivali kombinaciju trimetoprim-sulfametoksazol istovremeno s ciklosporinom.

Takrolimus

Istovremeno liječenje takrolimusom može povećati rizik od nefrotoksičnih neželjenih reakcija. Stoga je potrebno pratiti funkciju bubrega u pacijenata koji primjenjuju kombinaciju trimetoprim-sulfametoksazol istovremeno s takrolimusom.

Digoksin

Povišen nivo digoksina u krvi može se javiti pri istovremenoj primjeni s kombinacijom trimetoprim-sulfametoksazol, naročito u starijih pacijenata. Potrebno je pratiti nivo digoksina u serumu.

Zidovudin

Poznato je da zidovudin, a u manjoj mjeri i kombinacija trimetoprim-sulfametoksazol, izazivaju hematološke neželjene reakcije. Stoga je moguće pojačano farmakodinamičko djelovanje. Pacijente koji istovremeno primjenjuju kombinaciju trimetoprim-sulfametoksazol i zidovudin, treba pratiti u odnosu na hematološku toksičnost. Može biti potrebno prilagođavanje doziranja.

Azatioprin i merkaptopurin

Istovremeno liječenje s azatioprinom ili merkaptopurinom može povećati rizik od hematoloških neželjenih reakcija, posebno u pacijenata koji duže primjenjuju kombinaciju trimetoprim-sulfametoksazol ili u kojih postoji povećan rizik od deficita folne kiseline. Stoga, treba razmotriti alternativne terapije za kombinaciju trimetoprim-sulfametoksazol u pacijenata koji primjenjuju azatioprin ili merkaptopurin. Ako se kombinacija trimetoprim-sulfametoksazol primjenjuje istovremeno s azatioprinom ili merkaptopurinom, potrebno je pratiti pojavu hematoloških neželjenih reakcija.

Lijekovi koji uzrokuju hiperkalijemiju

Zbog kalij-štedećeg efekta kombinacije trimetoprim-sulfametoksazol, potreban je oprez kada se ova kombinacija primjenjuje istovremeno s drugim lijekovima koji mogu povećati kalij u serumu, kao što su ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina, diuretici koji štede kalij i prednizolon. Preporučuje se redovno praćenje kalija u serumu, posebno u pacijenata s već postojećim poremećajem kalija, oštećenjem bubrežne funkcije, ili u pacijenata koji primjenjuju visoke doze kombinacije trimetoprim-sulfametoksazol (vidjeti dio 4.4.). Očekuje se da će prednizolon smanjiti pojavu hiperkalijemije uzrokovane trimetoprimom,

jer mineralokortikoidni efekt, koji se vrši na distalne tubule glukokortikoidnim tretmanom, dovodi do akutne prolazne kalijureze. Međutim, u jednoj retrospektivnoj studiji, 39% pacijenata liječenih kombinacijom trimetoprim-sulfametoksazol zajedno s prednizolonom razvilo je hiperkalijemiju, u odnosu na 0% pacijenata (nijedan) liječenih samo kombinacijom trimetoprim-sulfametoksazol.

Hipoteza koju su iznijeli autori bila je da povećana pojava hiperkalijemije može biti povezana s kataboličkim efektom prednizolona, primijenjenog u pacijenata sa smanjenjem izlučivanja kalija uzrokovanim trimetoprimom.

Kontraceptivi

U rijetkim slučajevima, određeni antibiotici mogu smanjiti efikasnost oralnih kontraceptiva ometajući bakterijsku hidrolizu steroidnih konjugata u crijevima i na taj način smanjujući reapsorpciju nekonjugiranih steroida. Kao rezultat toga, snižavaju se nivoi aktivnih steroida u plazmi. Studije s kombinacijom trimetoprim-sulfametoksazol bile su negativne, ali podaci su ograničeni.

Metotreksat

Sulfonamidi, uključujući i sulfametoksazol, mogu inhibirati vezivanje za proteine i renalni transport metotreksata i na taj način pojačati njegov učinak. Kada se trimetoprim kombinovao s metotreksatom prijavljeni su slučajevi pancitopenije. Trimetoprim ima nizak afinitet prema humanoj dihidrofolat reduktazi, ali može povećati toksičnost metotreksata, uglavnom u prisustvu drugih faktora rizika, kao što su starija dob, hipoalbuminemija, bubrežna insuficijencija i depresija koštane srži, kao i u pacijenata koji primaju visoke doze metotreksata. Pacijente s visokim rizikom treba liječiti folnom kiselinom ili kalcij folinatom, kako bi se spriječilo djelovanje metotreksata na hematopoezu.

Triciklični antidepresivi

Na osnovu izolovanih slučajeva, ne može se isključiti smanjenje efikasnosti tricikličkih antidepresiva koji se primjenjuju istovremeno s kombinacijom trimetoprim-sulfametoksazol.

Pirimetamin

Izolovani slučajevi pokazuju da pacijenti koji primjenjuju pirimetamin za prevenciju malarije, u dozama većim od 25 mg sedmično, mogu razviti megaloblastičnu anemiju, kada se istovremeno liječe s kombinacijom sulfametoksazol-trimetoprim.

Tiazidi

Vjeruje se da postoji povećan rizik od trombocitopenije u pacijenata starije dobi, koji se istovremeno liječe s diureticima, prvenstveno tiazidima. U pacijenata koji primjenjuju diuretike, treba kontrolisati trombocite.

Uticaj na dijagnostičke metode

Kombinacija trimetoprim-sulfametoksazol, a naročito trimetoprim, može ometati testove metotreksata u serumu koji se izvode primjenom kompetitivne tehnike vezivanja za proteine, ako se kao vezujući protein koristi bakterijska dihidrofolat reduktaza. Međutim, ne dolazi do smetnji ako se metotreksat mjeri radioimunološki.

Prisustvo trimetoprima i sulfametoksazola može također ometati Jafféovu reakciju s alkalnim pikratom za određivanje kreatinina, što rezultira povećanjem od približno 10% vrijednosti unutar normalnog raspona.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Trimetoprim i sulfametoksazol prolaze kroz placentarnu barijeru. Sigurnost primjene tokom trudnoće nije utvrđena. Primjenu trimetoprima i sulfametoksazola tokom trudnoće treba izbjegavati, posebno tokom prvog trimestra, osim ako potencijalna korist za majku opravdava potencijalni rizik za plod.

Opservacijska studija na kohorti od preko 165.000 trudnoća u Kvebeku, ukazuje na 2,72 puta veći rizik od spontanog pobačaja u žena koje su liječene trimetoprimom u kombinaciji sa sulfametoksazolom prije 20. sedmice trudnoće, u odnosu na žene koje nisu primjenjivale antibiotik u istom periodu. Opservacijska studija na preko 930.000 trudnoća u Danskoj, ukazuje na 2,04 puta veći rizik od pobačaja nakon izlaganja trimetoprimu tokom prvog tromjesečja trudnoće, što predstavlja 1,41 puta veći rizik u odnosu na izostanak primjene antibiotika u istom periodu.

Tokom posljednjeg mjeseca trudnoće, sulfonamidi mogu uzrokovati kernikterus u novorođenčeta zbog akumulacije bilirubina koji nije vezan za albumin u plazmi (vidjeti dio 5.2.).

Trimetoprim može ometati metabolizam folne kiseline. Studije na životinjama su pokazale da vrlo visoke doze trimetoprima u kombinaciji sa sulfametoksazolom, primijenjene tokom organogeneze, uzrokuju fetalne malformacije tipične za antagoniste folne kiseline. Ženama koje su trudne ili planiraju trudnoću, tokom liječenja ESBESULOM preporučuje se suplementacija s 5 mg folne kiseline na dan.

Dojenje

Trimetoprim i sulfametoksazol se izlučuju u majčino mlijeko. Iako je količina lijeka s kombinacijom trimetoprima i sulfametoksazola koju proguta dojenče mala (vidjeti dio 5.2.), ako je majku potrebno liječiti kombinacijom sulfametoksazola i trimetoprima, treba razmotriti koristi od dojenja u odnosu na potencijalne rizike za novorođenče. Poseban oprez se preporučuje u nedonoščadi i djece s deficitom G6PD, koji imaju povećan rizik od žutice.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu provedene posebne studije, ali se ne očekuje da će ESBESUL uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Tokom terapije ESBESULOM mogu se javiti neželjeni efekti (vrtoglavica, konvulzije, halucinacije), koji mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama (vidjeti dio 4.8.). Pacijenti trebaju biti oprezni prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena djelovanja

Najčešća neželjena djelovanja su kožni osip i gastrointestinalne tegobe.

Zabilježeni su slučajevi teških kožnih neželjenih reakcija (SCAR), Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) (vidjeti dio 4.4.).

Neželjena djelovanja zabilježena u opštoj populaciji pacijenata liječenih kombinacijom trimetoprima i sulfametoksazola:

Klase organskih sistema	Često ≥1/100 do <1/10	Manje često ≥1/1.000 do <1/100	Rijetko ≥1/10.000 do <1/1.000	Vrlo rijetko <1/10.000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz raspoloživih podataka).
Infekcije i infestacije		Gljivične infekcije, kao što je kandidijaza			
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Leukopenija, granulocitopenija, trombocitopenija, megaloblastična anemija, hemolitička/autoimuna anemija, aplastična anemija	Agranulocitoza, pancitopenija, methemoglobinemija, eozinofilija (u povezanosti s DRESS)	
Poremećaji imunološkog sistema				Reakcije preosjetljivosti, kao što su groznica, angioedem, anafilaktičke reakcije i serumska bolest; Nodozni poliarteritis	
Poremećaji metabolizma i ishrane			Hipoglikemija	Povišen serumski kalij	
Psihijatrijski poremećaji				Halucinacije	

Poremećaji nervnog sistema		Konvulzije	Neuropatije (uključujući i perifernu neuropatiju i parestezije)	Aseptični meningitis/ pseudomeningealni simptomi, ataksija	
Poremećaji oka				Uveitis	
Poremećaji uha i labirinta				Tinitus, vertigo	
Poremećaji srca				Alergijski miokarditis	
Vaskularni poremećaji				Purpura i Henoch-Schönlein purpura, nekrotizirajući vaskulitis, granulomatoza s poliangiitizmom	Vaskulitis, poliarteritis nodoza
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina, povraćanje	Dijareja, pseudomembranozni kolitis	Stomatitis, glositis, abdominalni bolovi		Akutni pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	Povišene transaminaze	Povišen bilirubin, hepatitis	Holestaza	Nekroza jetre	Duktopenija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Rekurentna toksidermija, ekfolijativni dermatitis, kožni osip, makulopapulozni osip, morbiliformni osip, eritem, pruritus	Urtikarija		Fotosenzitivnost, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), akutna generalizirana egzantematозна pustuloza	Akutna febrilna neutrofilna dermatoza (Sweetov sindrom)
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva				Rabdomioliza	Artralgiya, mijalgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Povišen BUN, povišen serumski kreatinin	Oštećenje funkcije bubrega	Kristalurija	Intersticijalna nefropatija, pojačana diureza (vidjeti dio 4.4.)	
Respiratorni, torakalni i				Plućni infiltrati, kašalj, dispneja	

medijastinalni poremećaji					
Pretrage					Hiperkalijemijah hiponatrijemija

Opis određenih neželjenih djelovanja

Većina uočenih hematoloških promjena bila je blaga, asimptomatska i reverzibilna nakon prekida liječenja. Kao i uz bilo koji drugi lijek, mogu se javiti alergijske reakcije u pacijenata preosjetljivih na komponente lijeka. Najčešće neželjene kožne reakcije opažene uz kombinaciju trimetoprim/sulfametoksazol, općenito su bile blage i brzo reverzibilne nakon prestanka primjene lijeka.

Visoke doze trimetoprima primijenjene u pacijenata s *Pneumocystis jirovecii* pneumonijom izazivaju progresivno, ali reverzibilno povećanje nivoa kalija u serumu u velikog broja pacijenata. Čak i u preporučenim dozama, trimetoprim može uzrokovati hiperkalijemiju u pacijenata s poremećajem metabolizma kalija ili s insuficijencijom bubrega, ili u pacijenata koji istovremeno primjenjuju druge hiperkalijemijske lijekove (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljeni su slučajevi hipoglikemije u nedijabetičara liječenih kombinacijom sulfametoksazol-trimetoprim, obično nakon nekoliko dana liječenja (vidjeti dio 4.5.). Pacijenti s oštećenom funkcijom bubrega, bolešću jetre, malnutricijom, ili oni koji primaju visoke doze kombinacije sulfametoksazol-trimetoprim su pod još većim rizikom.

Neželjena djelovanja lijeka u HIV inficiranih pacijenata:

U pacijenata s HIV infekcijom, neželjeni efekti bili su slični onima koji su uočeni u opštoj populaciji. Međutim, određeni neželjeni efekti mogu se javiti s većom učestalošću i s drugačijom kliničkom slikom. Ove razlike odnose se na sljedeće klase organskih sistema:

Klase organskih sistem	Vrlo često ≥1/10	Često ≥1/100 do <1/10	Manje često ≥1/1.000 do <1/100
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Leukopenija, granulocitopenija i trombocitopenija		
Poremećaji metabolizma i ishrane			Hipoglikemija
Gastrointestinalni poremećaji	Anoreksija, mučnina, povraćanje, dijareja		Stomatitis, glositis, dijareja
Poremećaji jetre i žuči	Povišene transaminaze		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Makulopapulozni osip, obično sa svrbežom, pruritus		
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Groznicu, obično s makulopapuloznim osipom		
Pretrage	Hiperkalijemija		Hiponatrijemija

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa dobrobiti/rizika pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa dobrobiti/rizika i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Mučnina, povraćanje, dijareja, glavobolja, vrtoglavica, kožne reakcije, kristalurija, hematurija, oligurija, anurija, methemoglobinemija, cijanoza, poremećaji jetre, CNS poremećaji.

Nakon dugotrajne primjene visokih doza može doći do depresije koštane srži, što se manifestira trombocitopenijom ili leukopenijom, kao i do drugih krvnih diskrazija zbog deficita folne kiseline.

Liječenje

Prevenција produženja apsorpcije (ako je lijek uzet nedavno, može se razmotriti lavaža želuca kako bi se spriječilo produženje njegove apsorpcije), forsirana diureza, alkalinizacija urina, hemodijaliza u slučaju anurije. Treba pratiti status krvi i elektrolita, kontrolisati funkciju jetre i mjeriti diurezu zbog rizika od oligurije ili anurije.

Kalcij folinat se primjenjuje kako bi se spriječile promjene u krvnoj slici. Metiltionin se primjenjuje u slučaju teške methemoglobinemije.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu. ATC kod: J01EE01.

Mehanizam djelovanja

Sulfametoksazol je sulfonamid koji kompetitivno onemogućava sintezu folne kiseline neophodne za rast bakterija. Trimetoprim je derivat pirimidina, koji specifično inhibira dihidrofolat reduktazu u mikroorganizmima. Kombinacija sulfonamida i trimetoprime blokira dvije uzastopne faze metabolizma folne kiseline, čime se prekida sinteza purina, RNK i DNK od strane mikroorganizama. Ovaj oblik sekvencijalne blokade dovodi do baktericidnog učinka ove kombinacije *in vitro*, u koncentracijama pri kojima pojedinačne aktivne supstance imaju samo bakteriostatski učinak. Mehanizam djelovanja ometa razvoj rezistencije, što znači da je kombinacija općenito efikasna protiv mikroorganizama otpornih na bilo koju od ove dvije supstance.

Rezistencija

Rezistencija se javlja (1-10%) kod streptokoka, pneumokoka i stafilokoka. Česta je (>10%) i kod *Haemophilus influenzae* i Gram-negativnih crijevnih bakterija.

Unakrsna rezistencija postoji s trimetoprimom i sulfonamidima, ali ne i s drugim antibioticima.

Mehanizam rezistencije:

Stečena rezistencija, koja se prenosi plazmidom i na sulfonamide i na trimetoprim, javlja se prvenstveno kod Gram-negativnih vrsta crijevnih bakterija. Rezistencija na sulfonamide zasniva se na proizvodnji alternativne dihidropteroat sintetaze neosjetljive na sulfonamide, dok je rezistencija na trimetoprim obično posljedica proizvodnje alternativne dihidrofolat reduktaze otporne na trimetoprim. Pronađeni su izolati otporni samo na sulfonamide ili i na sulfonamide i na trimetoprim, dok su vrlo neuobičajeni izolati otporni na trimetoprim, a osjetljivi na sulfonamide.

Razvoj rezistencije:

Prevalencija rezistencije može varirati geografski i ovisno o vremenu za određene vrste. Stoga je korisno imati lokalne informacije o rezistenciji, posebno kod liječenja teških infekcija. Ako je potrebno, može se potražiti savjet stručnjaka, naročito kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da se korist lijeka može dovesti u pitanje za određene vrste infekcija.

Prelomne tačke za određivanje rezistencije:

Minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) prema EUCAST-u (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*/Evropski komitet za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove) su sljedeće:

	MIC (µg/mL) ^a	
	Osjetljivo ≤	Rezistentno >
<i>Enterobacteriaceae</i>	2	4
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^b	0,001	4
<i>Staphylococcus</i> spp.	2	4
<i>Enterococcus</i> spp. ^c .	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	2
<i>Streptococcus</i> grupa A, B, C i G	1	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,5	1
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,06	0,06
<i>Pasteurella multocida</i>	0,25	0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,5	1
<i>Kingella kingae</i>	0,25	0,25

<i>Aeromonas</i> spp.	2	4
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	0,001	4

- a Trimetoprim:sulfametoksazol u omjeru 1:19. Vrijednosti prelomnih tačaka izražene su u obliku koncentracije trimetoprima.
- b Prelomne tačke se zasnivaju na liječenju visokim dozama, ≥ 240 mg trimetoprima i 1,2 g sulfametoksazola, koji se istovremeno primjenjuju dva puta na dan.
- c Aktivnost trimetoprima i kombinacije trimetoprim-sulfametoksazol protiv enterokoka je neizvjesna i klinički ishod se ne može predvidjeti.

SPEKTAR ANTIBAKTERIJSKE AKTIVNOSTI

<u>OSJETLJIVE VRSTE</u>	<i>Staphylococcus aureus</i> i koagulaza-negativni stafilokok Streptokok, pneumokok i enterokok <i>Listeria</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> i <i>parainfluenzae</i> <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Proteus</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Serratia</i> i <i>Hafnia</i> <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>UMJERENO OSJETLJIVE VRSTE</u>	<i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Providencia</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Aeromonas hydrophilia</i>
<u>REZISTENTNE VRSTE</u>	<i>Pseudomonas</i> <i>Legionella</i> Anaerobne bakterije, uključujući i <i>Clostridium difficile</i> <i>Mycoplasma</i>

Pored svog antibakterijskog djelovanja, kombinacija trimetoprim-sulfametoksazol je efikasna i protiv *Pneumocystis jirovecii*.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, sulfametoksazol i trimetoprim se brzo i potpuno apsorbiraju u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta. Koncentracije sulfametoksazola i trimetoprima u serumu su identične, bez obzira da li se te dvije supstance daju zajedno ili odvojeno. Maksimalna koncentracija kotrimoksazola u serumu postiže se 2 do 4 sata nakon oralne primjene. Poluživot eliminacije je 11 sati za sulfametoksazol i 10 sati za trimetoprim. Serumske koncentracije ovih supstanci nakon ponovljene primjene su 6,5 (5,2-10,3) mikromol/l =1,9 (1,5-3,0) mikrograma/ml (trimetoprim), 225 (150-300) mikromol/l =56 (37,5-75) mikrograma /ml (sulfametoksazol). Ove koncentracije u serumu su značajno veće od trenutačnih bakterijskih MIC vrijednosti.

Distribucija

Volumen distribucije je približno 1,6 l/kg za trimetoprim i oko 0,2 l/kg za sulfametoksazol. Vezivanje za proteine plazme dostiže 37% za trimetoprim i 62% za sulfametoksazol.

Sulfametoksazol i trimetoprim su prisutni u serumu u slobodnom obliku, vezani za proteine plazme i u metaboliziranom obliku. Stepenn vezivanja za proteine za trimetoprim i sulfametoksazol je 45%, odnosno, 70%. Nivoi trimetoprma u tkivu generalno su viši od odgovarajućih nivoa u plazmi. Naročito visoke koncentracije nalaze se u plućima i bubrezima. Koncentracije trimetoprma u žuči, tečnosti prostate, pljuvački i bronhijalnom sekretu su posebno veće od odgovarajućih koncentracija u plazmi. Koncentracije prisutne u očnoj vodici i cerebrospinalnoj tečnosti su adekvatne za antibakterijski efekt. Koncentracija aktivnog sulfametoksazola u očnoj vodici, žuči, cerebrospinalnoj tečnosti i bronhijalnom sekretu iznosi približno 30% koncentracije u plazmi.

U ljudi se trimetoprim i sulfametoksazol detektiraju u fetalnim tkivima (posteljica, jetra, pluća), krvi pupčane vrpce i plodovoj vodi, što znači da obje supstance prolaze kroz placentu. Fetalna koncentracija trimetoprma je općenito uporediva s onom uočenom kod majke, dok je koncentracija sulfametoksazola nešto niža (vidjeti dio 4.6.).

Obje supstance se izlučuju u majčino mlijeko. Koncentracije trimetoprma u majčinom mlijeku su općenito uporedive s koncentracijama izmjerenim u plazmi majke, dok su koncentracije sulfametoksazola nešto niže (vidjeti dio 4.6.).

Biotransformacija

Približno 30% doze trimetoprma se metabolizira. Rezultati *in vitro* studije s mikrozomima humane jetre pokazuju da su CYP3A4, CYP1A2 i CYP2C9 primarno odgovorni za metabolizam trimetoprma. Glavni metaboliti trimetoprma su 1-oksidi i 3-oksidi, te 3-hidroksidi i 4-hidroksidi derivati. Neki metaboliti su mikrobiološki aktivni.

Približno 80% doze sulfametoksazola se metabolizira u jetri, najvećim dijelom u N₄-acetil derivat (≈40% doze), a u manjoj mjeri putem glukuronidne konjugacije. Sulfametoksazol se također metabolizira oksidativnim putem. Prvi korak oksidacije, koji dovodi do stvaranja derivata hidroksilamina, katalizira se putem CYP2C9.

Eliminacija

Poluživot ove dvije supstance je sličan (10 sati u prosjeku za trimetoprim i 11 sati za sulfametoksazol).

Trimetoprim i sulfametoksazol se eliminiraju putem bubrega glomerularnom filtracijom; trimetoprim se također eliminira tubularnom sekrecijom. 20% sulfametoksazola se eliminira u nepromijenjenom aktivnom obliku, 60% u aciliranom obliku i oko 15% u obliku glukuronskih konjugata. Otprilike dvije trećine trimetoprma se izlučuje u nepromijenjenom aktivnom obliku. Ukupni plazma klirens trimetoprma je 1,9 ml/min/kg, a sulfametoksazola 0,32 ml/min/kg. U manjem omjeru, obje supstance se eliminiraju putem fecesa.

Farmakokinetika u određenim grupama pacijenata

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika obje komponente lijeka, i trimetoprma i sulfametoksazola, ovisi o uzrastu pedijatrijske populacije s normalnom funkcijom bubrega. Dok je eliminacija trimetoprma i sulfametoksazola smanjena u novorođenčadi tokom prva dva mjeseca života, nakon toga oba pokazuju povećanu eliminaciju, s većim tjelesnim klirensom i kraćim poluživotom eliminacije. Razlike su najveće u dojenčadi (>1,7 mjeseci do 24 mjeseca) i smanjuju se s godinama, pri poređenju s malom djecom (od 1 godine do 3,6 godina), djecom (7,5 godina do manje od 10 godina) i odraslima (vidjeti dio 4.2.).

Stariji pacijenti

Budući da se trimetoprim u velikoj mjeri eliminira putem bubrega u nepromijenjenom obliku i uzimajući u obzir fiziološki pad klirensa kreatinina koji nastaje s godinama, očekivano je smanjenje bubrežnog klirensa i ukupnog klirensa trimetoprma. Starija dob bi trebala manje uticati na farmakokinetiku sulfametoksazola, budući da bubrežni klirens sulfametoksazola predstavlja samo 20% njegovog ukupnog klirensa.

Pacijenti s oštećenom bubrežnom funkcijom

U pacijenata s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-30 ml/min) poluživot eliminacije obje supstance je produžen, što zahtijeva prilagođavanje doze (vidjeti dio 4.2.).

Intermitentna ili kontinuirana ambulantna peritonealna dijaliza nema značajan uticaj na eliminaciju trimetoprima i sulfametoksazola. Trimetoprim i sulfametoksazol se u značajnoj mjeri eliminiraju tokom hemodijalize i hemofiltracije. U djece s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min), klirens trimetoprima je smanjen, a poluživot eliminacije je produžen. U ovih pacijenata, dozu trimetoprima i sulfametoksazola treba prilagoditi njihovoj bubrežnoj funkciji.

Pacijenti s oštećenom jetrenom funkcijom

Farmakokinetika trimetoprima i sulfametoksazola u pacijenata s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre ne razlikuje se značajno od one uočene u zdravih osoba.

Pacijenti s cističnom fibrozom

Bubrežni klirens trimetoprima i metabolički klirens sulfametoksazola su povećani u pacijenata s cističnom fibrozom. Kao rezultat, ukupni plazmatski klirens je povećan, a poluživot je skraćen za obje supstance.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nije primjenjivo.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

- Saharoza (E473)
- Glicerol 85% (E422)
- Mikrokristalna celuloza i natrij karboksimetilceluloza
- Etanol 96%
- Polisorbat 80
- Karboksimetilceluloza natrij
- Metilparahidroksibenzoat (E218)
- Saharin natrij
- Ulje anisa
- Azorubin (E122)
- Prečišćena voda

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

24 mjeseca.

Upotrijebiti u roku od 90 dana nakon prvog otvaranja.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzavati.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Smeđa staklena boca volumena 125 ml, sa sigurnosnim zatvaračem za djecu (CRC/TE). Boca sadrži 100 ml sirupa. Originalno pakovanje uključuje i kašiku za doziranje za pravilnu primjenu lijeka, graduiranu na 2,5 ml i 5 ml.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

Dozirnu kašiku treba držati zajedno s lijekom u kutiji (vanjsko pakovanje lijeka).

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje samo na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek d.d., Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Esbesul, sirup, (200 + 40) mg/ 5 ml, 100 ml sirupa u staklenoj boci sa CRC/TE zatvaračem: 04-07.3-2-9344/18 od 22.05.2019. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

04.04.2024.godine