

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BITRIM 400 mg/80 mg, comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține sulfametoxazol 400 mg și trimetoprim 80 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate neacoperite, de culoare albă, plate, cu diametrul 12 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

BITRIM 400 mg/80 mg este indicat în infecții produse de germeni sensibili.

Pentru tratament curativ este indicat în:

- infecții produse de *Pneumocystis carinii*;
- toxoplasmoză fără atingere cerebrală la pacienți imunocompetenți;
- infecții uro-genitale la bărbați, în special în caz de prostatită;
- infecții urinare joase (cistită acută) necomplicate la femei sub 65 ani - se poate administra o singură doză;
- infecții ORL (otită sau sinuzită), de preferat pe baza antibiogramei;
- infecții bronhopulmonare;
- infecții digestive, febră tifoidă.

Pentru tratament profilactic este indicat:

- pentru profilaxia infecției cu *Pneumocystis carinii* la pacienții imunodeprimați (la pacienții infectați cu HIV, administrarea profilactică pe termen lung a sulfametoxazolului și trimetoprimului a redus riscul de pneumocistoză și toxoplasmoză cerebrală);
- la pacienții supuși transplantului de măduvă osoasă sau transplantului de organe.

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți: doza recomandată este de 2 comprimate *BITRIM 400 mg/80 mg* la intervale de 12 ore, timp de 10 – 14 zile. În caz de infecții severe, se pot administra 6 comprimate pe zi în 2 sau 3 prize.

Pentru tratamentul cistitelor acute necomplicate la femei sub 65 ani se pot administra 6 comprimate *BITRIM 400 mg/80 mg* în priză unică.

Pentru tratamentul infecțiilor produse de *Pneumocystis carinii*, doza recomandată este de 80-100 mg sulfametoxazol/kg și zi, respectiv 16-20 mg trimetoprim/kg și zi.

Pentru profilaxia infecțiilor cu *Pneumocystis carinii* la pacienții infectați cu HIV doza recomandată este, de 1 comprimat *BITRIM 400 mg/80 mg* pe zi.

Pentru tratament profilactic în cazul pacienților supuși transplantului de măduvă osoasă doza recomandată este de 2 comprimate *BITRIM 400 mg/80 mg* de două ori pe zi, 2 zile consecutive pe săptămână, cel puțin 6 luni după transplant.

În cazul transplantului de organe se pot administra 2 comprimate *BITRIM 400 mg/80 mg* pe zi sau 2 comprimate de 3 ori pe săptămână.

La pacienții cu insuficiență renală doza se ajustează în funcție de clearance-ul creatininei.

Clearance-ul creatininei	Doza recomandată
>30 ml	Doza uzuală
15-30 ml/min	½ din doza uzuală
<15 ml/min	Nu se recomandă utilizarea produsului decât la pacienții dializați. Se recomandă administrarea dozei reduse după ședința de hemodializă. La acești pacienți se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a sulfametoxazolului și trimetoprimului.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la sulfametoxazol, trimetoprim sau la oricare din excipienții produsului.
- Reacții alergice în antecedente la alte sulfamide.
- Insuficiență hepatică severă.
- Insuficiență renală severă la pacienți nedializați.
- Deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază (risc de hemoliză)
- Nou-născuți sau prematuri datorita imaturității sistemului lor enzimatic.
- Copii sub 6 ani (se utilizează forme farmaceutice vârstei).
- Alăptare.
- Tratament concomitent cu metotrexat.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții alergici la furosemidă, diuretice tiazidice, sulfoniluree sau inhibitori ai anhidrazei carbonice pot fi alergici și la sulfamide antibacteriene.

Reacțiile adverse cutanate sau hematologice impun întreruperea imediată și definitivă a tratamentului. La nou-născuți, mai ales la prematuri, sulfamidele pot produce hiperbilirubinemie, cu favorizarea icterului nuclear. Acest fenomen este posibil și în cazul administrării la mamă înaintea nașterii sau alăptării sugarilor mai mici de o lună (nou-născuți).

Reacțiile adverse hematologice sunt mai frecvente la vârstnici, în cazul carenței preexistente de folați (vârstnici, sarcină, alcoolism cronic, insuficiență hepatică cronică, malnutriție, malabsorbție cronică). În aceste cazuri tulburările hematologice sunt reversibile după administrarea de acid folic.

Se recomandă monitorizare hematologică în caz de tratament prelungit sau iterativ, pacienți peste 65 ani, carență de folați.

Nu se recomandă administrarea asociației sulfametoxazol-trimetoprim la pacienții cu anemie macrocitară.

Au fost raportate cazuri de pancitopenie în cazul asocierii cu metotrexat.

BITRIM 400 mg/80 mg nu se administrează copiilor sub 6 ani. La această categorie de pacienți se vor utiliza forme farmaceutice și concentrații adecvate vârstei.

La pacienții cu insuficiență renală doza se ajustează în funcție de clearance-ul creatininei.

La pacienții cu insuficiență hepatică se recomandă monitorizarea nivelului transaminazelor și bilirubinei; în caz de antecedente de reacții adverse hematologice se recomandă monitorizarea hemogramei, iar la pacienții cu insuficiență renală, monitorizarea cretinemiei.

Supravegherea kaliemiei este necesară la pacienții cu insuficiență renală, pacienții infectați cu HIV, la cei tratați cu doze mari de trimetoprim, la vârstnici sau la cei tratați concomitent cu medicamente hiperkaliemiante.

În timpul tratamentului se recomandă un aport hidric suficient (minim 2 l pe zi) pentru a preveni cristaluria.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Sulfamidele antibacteriene pot crește efectul, respectiv riscul toxicității metotrexatului (risc de pancitopenie); asocierea este contraindicată.

Sulfamidele antibacteriene pot crește efectul, respectiv riscul toxicității anticoagulantelor cumarinice (datorită riscului de hemoragii se recomandă monitorizarea timpului de protrombină și a INR), sulfamidelor antidiabetice (risc de hipoglicemie), fenitoinii; aceste fenomene sunt produse prin deplasarea de pe proteinele plasmatică și inhibarea metabolizării medicamentelor respective.

Asocierea trimetoprimului cu medicamente hiperkaliemiante impune prudență, eventual monitorizarea kaliemiei.

Administrarea concomitentă cu zidovudina poate crește riscul toxicității hematologice prin inhibarea aditivă a dihidrofolat-reductazei. În cazul în care asocierea este necesară se impune monitorizarea hemogramei.

Asocierea cu pirimetamină crește riscul de anemie megaloblastică.

Administrarea concomitentă cu ciclosporină poate determina creșterea creatininemiei și scăderea concentrației plasmatică și a eficacității ciclosporinei.

Asocierea sulfamidelor antibacteriene cu acidul p-aminobenzoic, procaina și acidul folic nu este recomandată, deoarece acestea antagonizează acțiunea antibacteriană a sulfamidelor.

Asocierea cu mandelamina și, în general, cu substanțe care acidifică urina favorizează precipitarea sulfamidelor în căile urinare.

Teste de laborator

Trimetoprimul poate interfera cu dozarea creatininei plasmatică prin metoda acidului picric. Asocierea trimetoprim-sulfametoxazol poate interfera cu dozarea metotrexatului prin metoda legării de proteine.

4.6 Sarcina și alăptarea

Administrarea sulfamidelor antibacteriene la gravidă nu este recomandată.

Deoarece sulfamidele antibacteriene se excretă în lapte, alăptarea este contraindicată; se va lua în considerare fie întreruperea tratamentului, fie întreruperea alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există date care să sugereze că *BITRIM 400 mg/80 mg* influențează negativ capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje; pacienții trebuie avertizați despre riscul foarte mic de apariție a vertijului.

4.8 Reacții adverse

Reacții alergice: sunt relativ frecvente; alergiile sunt de multe ori încrucișate pentru diferite sulfamide. Manifestările alergice cele mai obișnuite sunt febra și erupțiile cutanate; mai rare sunt edemul angioneurotic, boala serului, fenomenele de fotosensibilizare și vasculitele alergice asemănătoare eritemului nodos. Foarte rar au fost semnalate cazuri de sindrom Stevens-Johnson și sindrom Lyell.

Tulburări digestive: ocazional apar fenomene de intoleranță digestivă - anorexie, greață, vărsături, epigastralgie, diaree, colită pseudomembranoasă. Rareori au fost semnalate cazuri de hepatită colestatică, creșterea transaminazelor și bilirubinemiei.

La pacienții imunocompromiși (infecțați cu HIV, supuși transplantului de organe) au fost raportate cazuri de pancreatită.

Tulburări hematologice: au fost semnalate cazuri de trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză, aplazie medulară, anemie hemolitică (provocate probabil printr-un mecanism imunoalergic). La pacienții peste 65 ani, datorită deficitului de folați, riscul reacțiilor adverse hematologice este mai mare în special al anemiei megaloblastice și al pancitopeniei.

Tulburări renale: au fost semnalate cazuri de insuficiență renală prin nefropatie interstițială.

Tulburări neurologice: neuropatie periferică, parestezii, rareori au fost raportate cazuri de meningită aseptică, ataxie, convulsii, vertij, tremor și convulsii.

Excepțional au fost semnalate cazuri de uveită.

Tulburări osteo-musculare: au fost raportate rare cazuri de artralгии, mialгии, rabdomioliză.

Tulburări metabolice: hiperkaliemie reversibilă la întreruperea tratamentului, rareori hiponatriemie și acidoză metabolică; hipoglicemia a fost semnalată uneori la pacienți nediabetici.

La nou-născuți sulfamidele antibacteriene pot favoriza icterul nuclear.

Reacții adverse mai frecvente la pacienții cu SIDA/infectați cu HIV: tulburări cutanate, hipertermie, leucopenie, creșterea transaminazelor și hiperkaliemie au fost semnalate în special după administrarea unor doze mari. Producerea pancreatitei și rabdomiolizei este mai frecventă în cazul asocierii cu alte medicamente care favorizează aceste reacții adverse.

4.9 Supradozaj

Supradozajul cronic poate determina deprimarea funcției hematopoietice medulare, manifestată prin trombocitopenie, leucopenie sau printr-o altă tulburare hematologică datorată carenței de acid folic.

În caz de supradozaj recent se recomandă efectuarea lavajului gastric, provocarea vărsăturilor, forțarea diurezei, la nevoie hemodializă (dializa peritoneală nu este eficace). Este necesară supraveghere hematologică și electrolitică. În cazul apariției tulburărilor hematologice sau icterului se instituie tratamentul specific. Uneori poate fi necesară administrarea injectabilă intramuscular a acidului folic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: combinații de sulfonamide cu trimetoprim inclusiv derivați, cod ATC: J01EE01

Acest medicament este o combinație între o sulfamidă antibacteriană – sulfametoxazolul și o diaminopirimidină – trimetoprimul, în raport 5/1.

Specii sensibile: stafilococul auriu, inclusiv tulpinile rezistente la meticilină, streptococii tip A, C, G, *Listeria*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes spp.*, *Haemophilus spp.*, *Nocardia*.

Specii inconstant sensibile (sensibilitatea tulpinilor este imprevizibilă în absența antibiogramelor): stafilococi neclasificați, stafilococi coagulazonegativi, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacterspp.*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morgani*, *Providencia spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Vibrio cholerae*.

Specii rezistente: enterococi, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Campylobacter*, *Brucella*, bacterii anaerobe, micobacterii (inclusiv bacilul Koch), *Legionella*, *Chlamydia*, micoplasme, spirochete.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare orală, sulfametoxazolul și trimetoprimul se absorb rapid.

Sulfametoxazolul și trimetoprimul difuzează rapid în țesuturile și lichidele organismului, se distribuie în lichidul cefalorahidian, la nivelul urechii medii, amigdalelor și salivei, plămânilor și secrețiilor bronșice, la nivelul prostatei și lichidului seminal, secrețiilor vaginale, precum și la nivelul oaselor.

Sulfametoxazolul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 66%, iar trimetoprimul 45%.

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică este mai lung la pacienții cu insuficiență renală severă.

Eliminarea sulfametoxazolului și trimetoprimului se face predominant pe cale urinară.

Sulfametoxazolul și trimetoprimul sunt hemodializabile. Dializa peritoneală nu este eficace.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii efectuate la șobolan cu doze superioare celor terapeutice la om au evidențiat cazuri de palatoschizis și alte anomalii fetale tipice antagoniștilor de folați.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon de porumb, povidonă K 30, laurilsulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal, talc, stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate

Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Arena Group S.A.,
Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31, Sector 2, București, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

108/2007/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - Mai/2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie, 2023