

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bactrim perfusione 400 mg/5 mL + 80 mg/5 mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala da 5 mL contiene: sulfametoxazolo 400 mg + trimetoprim 80 mg.

Eccipienti con effetti noti: etanolo, glicole propilenico, sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bactrim perfusione è indicato negli adulti e nei bambini di età superiore a 6 settimane per trattare:

Polmonite da *Pneumocystis jirovecii* o altre infezioni opportunistiche sostenute da germi sensibili in pazienti immunocompromessi.

Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali sull'impiego appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La somministrazione parenterale di Bactrim perfusione è indicata nei casi in cui non sia possibile la somministrazione orale, specialmente nelle infezioni pre- e post-operatorie da organismi sensibili.

Importante: Bactrim perfusione va somministrato per via endovenosa solo previa diluizione con le soluzioni per perfusione di seguito elencate:

Glucosio 5%

Glucosio 10%

Soluzione di Ringer

Soluzione isotonica di cloruro di sodio 0,9%

Cloruro di sodio 0,45% + 2,5% di glucosio

Occorre rispettare il seguente schema minimo di diluizione, che prevede 1 mL di soluzione di Bactrim perfusione per 25-30 mL di liquido per perfusione:

-1 fiala di Bactrim perfusione (=5 mL) per 125 mL di liquido per perfusione.

-2 fiale di Bactrim perfusione (=10 mL) per 250 mL di liquido per perfusione.

-3-4 fiale di Bactrim perfusione (=15-20 mL) per 500 mL di liquido per perfusione.

La miscela deve essere preparata immediatamente prima dell'uso.

Dopo aver aggiunto il Bactrim perfusione al liquido per perfusione, ci si assicurerà che la miscela sia ben omogenea agitando energicamente.

Se la soluzione diventa torbida o se si formano cristalli prima o durante la perfusione, la somministrazione dovrà essere interrotta (o non iniziata) e la soluzione dovrà essere sostituita con una nuova miscela.

La soluzione contenente Bactrim perfusione deve essere iniettata entro 6 ore dalla sua preparazione. Affinché le concentrazioni plasmatiche del farmaco risultino efficaci, occorre che la durata della perfusione, determinata in funzione della quantità di liquido da perfondere, non superi un'ora e mezza.

Le fiale non devono essere **mai** iniettate tali e quali né in vena, né direttamente nella cannula di perfusione.

Posologia

Come regola generale, Bactrim perfusione deve essere somministrato solo per il periodo di tempo in cui non sia possibile il trattamento per via orale.

Il dosaggio standard non dovrebbe essere somministrato per più di 5 giorni consecutivi e il dosaggio elevato per non più di 3 giorni consecutivi.

Adulti e adolescenti di età di 12 anni e oltre

20 mg/kg/die di trimetoprim + 100 mg/kg/die di sulfametoxazolo, in perfusione endovenosa, suddivisi in 4 somministrazioni giornaliere, corrispondenti a 3-4 fiale ogni 6 ore.

La durata di un ciclo terapeutico completo (inclusa la fase di terapia orale) è di 2 settimane.

In caso di problemi di tollerabilità, al fine di portare a termine comunque un ciclo terapeutico efficace anche nei casi che necessitano oltre le 2 settimane di terapia normalmente indicate (fatto spesso ricorrente in pazienti affetti da AIDS), è possibile apportare variazioni alla posologia diminuendo le dosi a 10-15 mg/kg/die di trimetoprim e 50-80 mg/kg/die di sulfametoxazolo (sempre mantenendo livelli sierici mai inferiori a 4 µg/ mL di trimetoprim e 80 µg/ mL di sulfametoxazolo) ed eventualmente suddividendo in 3 somministrazioni giornaliere la dose totale.

Dosaggio standard in bambini fino a 12 anni di età

Il dosaggio medio è approssimativamente di 2 mL ogni 5 kg di peso corporeo al giorno, suddivisi in due dosi uguali al mattino e alla sera.

La posologia pediatrica corrisponde a circa 6 mg trimetoprim + 30 mg sulfametoxazolo per kg di peso corporeo al giorno.

Bactrim perfusione è controindicato nei bambini di età inferiore a 6 settimane.

Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*

Il dosaggio raccomandato per pazienti affetti da polmonite da *Pneumocystis jirovecii* è fino a 20 mg di trimetoprim per kg e fino a 100 mg di sulfametoxazolo per kg nelle 24 ore, somministrati in dosi suddivise e uguali, ogni 6 ore per 14 giorni.

Nocardiosi

Non esiste un consenso sul dosaggio più appropriato nella nocardiosi. Negli adulti è stata utilizzata una dose giornaliera di 480-640 mg di trimetoprim e 2400-3200 mg di sulfametoxazolo per almeno 3 mesi. Questa dose richiede aggiustamenti in funzione di fattori come età, peso, funzionalità renale e stato immunitario del paziente, ma anche della localizzazione e della gravità della malattia. È stata segnalata una durata della terapia di 18 mesi.

Popolazioni speciali

Posologia in pazienti con insufficienza renale

Clearance della creatinina	Posologia raccomandata
Superiore a 30 mL /min	posologia standard
15 - 30 mL /min	metà della posologia standard
Inferiore a 15 mL /min	l'uso di Bactrim perfusione è controindicato (vedere paragrafo 4.3)

Pazienti dializzati

Nei pazienti sottoposti ad emodialisi, dopo una normale dose di carico, devono essere somministrate dosi pari a metà della dose dopo ogni seduta emodialitica. Lo scambio dialitico peritoneale dà come risultato una clearance minima di trimetoprim e sulfametoxazolo e pertanto l'uso di trimetoprim-sulfametoxazolo non è raccomandato in pazienti che si sottopongono a dialisi peritoneale.

Pazienti anziani

I pazienti anziani con regolare funzionalità renale, ove non diversamente specificato, devono ricevere il medesimo dosaggio dei pazienti adulti. Vedere anche paragrafo 4.4

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, ad altri sulfamidici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Insufficienza renale grave, con clearance della creatinina <15 mL /min (vedere paragrafo 4.2).

Gravi lesioni del parenchima epatico.

Discrasie ematiche.

Bambini al di sotto di 6 settimane di età.

Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi.

Bactrim perfusione non deve essere somministrato in combinazione con dofetilide (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Vi è un aumento del rischio di gravi reazioni avverse nei pazienti anziani o quando sussistano condizioni che possono complicare il quadro del paziente, ad esempio, funzione renale e/o epatica compromessa, o l'uso concomitante di altri farmaci (in tal caso il rischio può essere correlato alla dose e alla durata del trattamento).

Reazioni cutanee gravi

Con l'uso di Bactrim perfusione sono state segnalate le seguenti reazioni cutanee potenzialmente letali: sindrome di Stevens Johnson (SJS) e necrosi epidermica tossica (TEN), DRESS (rash da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici). I pazienti devono essere informati riguardo i segni e i sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Il più alto rischio di insorgenza di SJS e TEN si ha nelle prime settimane di trattamento.

Se si verificano i sintomi o i segni di SJS e TEN (per esempio rash cutaneo progressivo spesso con vesciche o lesioni della mucosa) il trattamento con Bactrim perfusione deve essere sospeso.

I migliori risultati nella gestione della SJS e della TEN si ottengono con una diagnosi precoce e l'immediata interruzione della terapia con qualsiasi farmaco sospetto. Una precoce sospensione è associata ad una migliore prognosi.

Se il paziente ha sviluppato SJS e TEN con l'uso di Bactrim perfusione, Bactrim perfusione non deve essere più riutilizzato in questo paziente.

Particolare cautela deve essere posta nella terapia di pazienti con disfunzione renale o epatica ed in quelli con carenza di folati o affetti da gravi allergie o con anamnesi di allergia grave e asma bronchiale.

Sono stati segnalati casi di infiltrati polmonari come quelli verificatisi nelle alveoliti eosinofile o allergiche. Questi possono manifestarsi con sintomi quali tosse o dispnea. Nel caso tali sintomi compaiano o peggiorino inaspettatamente, il paziente deve essere rivalutato e deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con Bactrim perfusione.

È stato inoltre segnalato, anche se raramente, esito fatale in relazione a reazioni avverse quali discrasie ematiche, e necrosi epatica fulminante.

Per minimizzare il rischio di reazioni indesiderate, la durata del trattamento con Bactrim deve essere il più breve possibile, in particolare in pazienti anziani. In caso di insufficienza renale, il dosaggio deve essere aggiustato secondo quanto riportato al paragrafo 4.2 - Pazienti con insufficienza renale.

Pazienti con insufficienza renale grave (cioè con clearance della creatinina compresa tra 15-30 mL/min) in trattamento con trimetoprim-sulfametossazolo devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di tossicità quali nausea, vomito e iperkaliemia.

Le sulfonamidipossono indurre aumento della diuresi, particolarmente in pazienti con edema di natura cardiaca. Si consiglia uno stretto monitoraggio del potassio sierico e della funzione renale in pazienti che ricevono dosi elevate di Bactrim perfusione, come nei pazienti affetti da polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, o in pazienti trattati con Bactrim perfusione alle dosi raccomandate ed affetti da alterazioni del metabolismo del potassio o da insufficienza renale, o trattati con medicinali che inducono iperkaliemia (vedere paragrafo 4.5). Durante il trattamento, specie se protratto, sono da raccomandarsi periodici controlli della funzionalità epatica, renale e della crasi ematica.

Se si nota una significativa riduzione della conta ematica, il trattamento con Bactrim perfusione deve essere interrotto. Tranne in casi eccezionali, Bactrim perfusione non deve essere somministrato a pazienti con gravi disturbi ematologici.

In pazienti che assumevano l'associazione di trimetoprim e metotrexato sono stati segnalati casi di pancitopenia (vedere paragrafo 4.5).

Come con tutti i farmaci contenenti sulfamidici, si raccomanda cautela nei pazienti con porfiria o disfunzione della tiroide.

I pazienti che sono "acetilatori lenti" possono essere più inclini a reazioni idiosincrasiche a sulfamidici.

Qualora dovessero comparire esantemi, il trattamento con Bactrim perfusione dovrà essere immediatamente sospeso.

Nei pazienti anziani o in pazienti con deficit preesistente di acido folico o insufficienza renale, possono verificarsi variazioni ematologiche indicative di carenza di acido folico. Queste sono reversibili con terapia a base di acido folinico. Durante un trattamento prolungato con Bactrim perfusione è consigliabile controllare regolarmente la formula ematica e le urine. Durante il trattamento, devono essere garantiti un apporto di liquidi e una diuresi adeguati per prevenire la possibile comparsa di cristalluria.

Bactrim perfusione contiene sodio

Questo medicinale contiene circa 34 mg di sodio per fiala equivalente a 1,7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per adulto. Bactrim perfusione è ritenuto ad elevato contenuto di sodio. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Bactrim perfusione contiene etanolo

Questo medicinale contiene 12,7 vol % etanolo anidro (alcool), ad es. fino a 500 mg per fiala, equivalenti a circa 13 mL di birra, circa 5 mL di vino.

Può essere dannoso per gli alcolisti.

Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.

Bactrim perfusione contiene glicole propilenico

Questo medicinale contiene 2050 mg di propilene glicole per fiala.

La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei bambini con meno di 5 anni di età. Sebbene propilene glicole non ha mostrato effetti tossici sulla riproduzione e lo sviluppo in animali o umani, può raggiungere il feto ed è stato ritrovato nel latte materno. Come conseguenza, la somministrazione di propilene glicole a pazienti in gravidanza o in allattamento deve essere considerata caso per caso.

Diversi eventi avversi come iperosmolarità, acidosi lattica; disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto; cardiotossicità (aritmia, ipotensione); disturbi del sistema nervoso centrale (depressione, coma, convulsioni); depressione respiratoria, dispnea; disfunzione epatica; reazione emolitica, (emolisi intravascolare) e emoglobinuria; o disfunzione multi-organo sono stati riportati con alte dosi o uso prolungato di propilene glicole.

Quindi, dosi superiori a 500 mg/kg/giorno possono essere somministrate nei bambini con più di 5 anni di età ma dovranno essere considerate caso per caso.

Gli eventi avversi solitamente svaniscono a seguito dell'interruzione dell'assunzione di propilene glicole e in casi più severi a seguito di emodialisi.

Il monitoraggio clinico è richiesto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche

Trimetoprim è un inibitore del trasportatore dei cationi organici 2 (OCT2), e un debole inibitore del CYP2C8. Sulfametoxazolo è un debole inibitore del CYP2C9. L'esposizione sistemica a farmaci trasportati da OCT2 può aumentare quando co-somministrati con trimetoprim- sulfametoxazolo. Gli esempi includono dofetilide, amantadina, memantina e lamivudina.

Vi sono evidenze che trimetoprim inibisce, l'escrezione renale di dofetilide.

Trimetoprim - sulfametoxazolo non deve essere somministrato in associazione con dofetilide (vedere paragrafo 4.3). Trimetoprim 160 mg in combinazione con sulfametoxazolo 800 mg somministrato due volte al giorno contemporaneamente a dofetilide 500 µg due volte al giorno, per quattro giorni, ha determinato un aumento dell'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) del 103 % e un aumento del 93 % nella concentrazione massima (C_{max}). Dofetilide può determinare aritmie ventricolari serie associate a un prolungamento dell'intervallo QT, tra cui *torsades de pointes*, che sono direttamente correlate alla concentrazione plasmatica di dofetilide.

I pazienti trattati con amantadina o memantina possono essere ad aumentato rischio di eventi avversi neurologici come delirio e mioclono.

L'esposizione sistemica a farmaci metabolizzati principalmente dal CYP2C8 può aumentare quando co-somministrati con trimetoprim - sulfametoxazolo. Gli esempi includono paclitaxel, amiodarone, dapsons, repaglinide, rosiglitazone e pioglitazone.

Paclitaxel e amiodarone hanno un basso indice terapeutico, pertanto l'uso associato a trimetoprim- sulfametoxazolo non è raccomandato.

Sia dapsons e trimetoprim-sulfametoxazolo possono causare metaemoglobinemia, e vi è quindi una potenziale interazioni farmacocinetica e farmacodinamica per entrambi. I pazienti che ricevono sia dapsons che trimetoprim- sulfametoxazolo devono essere monitorati per il rischio di metaemoglobinemia. Dovrebbero essere considerate terapie alternative, se possibile.

I pazienti trattati con repaglinide, rosiglitazone o pioglitazone devono essere monitorati regolarmente per il rischio di ipoglicemia.

L'esposizione sistemica a farmaci metabolizzati principalmente dal CYP2C9 può aumentare quando co-somministrati con trimetoprim- sulfametoxazolo. Gli esempi includono cumarine (warfarin, acenocumarolo, fenprocumone), fenitoina e derivati delle sulfaniluree (glibenlamide, gliclazide, glipizide, clorpropamide e tolbutamide).

La coagulazione deve essere monitorata in pazienti che ricevono cumarine.

Bactrim perfusione può inibire il metabolismo epatico della fenitoina.

Sono stati osservati un aumento del 39% dell'emivita di eliminazione e una diminuzione del 27% nella clearance di fenitoina a seguito della somministrazione di dosi standard di trimetoprim -sulfametoxazolo. I pazienti trattati con fenitoina devono essere monitorati per la comparsa di segni di tossicità da fenitoina.

La somministrazione di Bactrim perfusione può rendere necessario un aggiustamento della posologia abituale di farmaci ipoglicemizzanti.

I pazienti trattati con derivati delle sulfaniluree (tra cui glibenclamide, gliclazide, glipizide, clorpropamide, e tolbutamide) devono essere monitorati regolarmente per il rischio di ipoglicemia.

Possono verificarsi aumenti dei livelli ematici di digossina in caso di concomitante terapia con trimetoprim- sulfametoxazolo, specialmente nei pazienti anziani.

Pertanto, in tali casi, i livelli sierici di digossina devono essere controllati.

Il trattamento concomitante con indometacina può determinare un aumento dei livelli ematici di sulfametoxazolo.

Interazioni farmacodinamiche e interazioni da meccanismo non noto

Quando l'associazione trimetoprim-sulfametoxazolo viene somministrata in concomitanza con altri farmaci noti per essere mielosoppressivi o associati a insufficienza renale, come analoghi nucleosidici (come zidovudina), tacrolimus, azatioprina o mercaptopurina, il tasso di incidenza e la gravità delle reazioni avverse mielotossiche e nefrotossiche possono essere aumentati. I pazienti che ricevono trimetoprim-sulfametoxazolo in concomitanza con tali farmaci devono essere monitorati per tossicità ematologica e/o renale.

La co-somministrazione con clozapina, un farmaco noto per avere un notevole potenziale per causare agranulocitosi, dovrebbe essere evitata.

In pazienti anziani che ricevono contemporaneamente alcuni diuretici, soprattutto tiazidici, è stata osservata una maggiore incidenza di trombocitopenia con porpora. I livelli piastrinici devono essere monitorati regolarmente nei pazienti trattati con diuretici.

Le sulfonamidi, tra cui sulfametoxazolo, possono competere con il legame alle proteine e anche con il trasporto renale del metotrexato, aumentando così la frazione metotrexato libera e l'esposizione sistemica al metotrexato. Casi di pancitopenia sono stati segnalati in pazienti che assumono l'associazione di trimetoprim e metotrexato (vedere paragrafo 4.4). Trimetoprim ha una bassa affinità per la diidrofolato-reduttasi umana, ma può aumentare la tossicità del metotrexato, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio come l'età avanzata, ipoalbuminemia, insufficienza renale, diminuita riserva di midollo osseo, e nei pazienti trattati con alte dosi di metotrexato. I pazienti a rischio devono essere trattati con acido folico o calcio folinato per contrastare gli effetti del metotrexato sull'ematopoiesi.

Segnalazioni occasionali suggeriscono che i pazienti trattati con pirimetamina come profilassi della malaria in dosi superiori a 25 mg alla settimana possono sviluppare anemia megaloblastica se trimetoprim- sulfametoxazolo è prescritto in concomitanza.

A causa degli effetti risparmiatori di potassio di trimetoprim- sulfametoxazolo, deve essere usata cautela quando trimetoprim- sulfametoxazolo è co-somministrato con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e inibitori del recettore dell'angiotensina, risparmiatori di potassio e prednisolone.

In pazienti trattati con trimetoprim- sulfametoxazolo e ciclosporina dopo trapianto renale è stato osservato un peggioramento reversibile della funzione renale.

Influenza sui metodi diagnostici

Trimetoprim- sulfametoxazolo, in particolare il componente trimetoprim, può interferire con il saggio del metotrexato sierico utilizzando la tecnica del legame competitivo alle proteine quando la diidrofolato reduttasi batterica è usata come proteina legante. Nessuna interferenza si verifica, tuttavia, se il metotrexato viene misurato mediante test radioimmunologico.

La presenza di trimetoprim e sulfametoxazolo può anche interferire con la reazione al picrato alcalino di Jaffé per la determinazione della creatinina, causando un aumento di circa il 10% ai valori nel range di normalità.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Trimetoprim e sulfametoxazolo attraversano la barriera placentare e possono quindi interferire con il metabolismo dell'acido folico con la conseguente possibilità di indurre malformazioni congenite (vedere paragrafo 5.3).

Pertanto, Bactrim perfusione deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto. Di tale rischio potenziale devono essere informate le donne incinte che sono in trattamento con Bactrim perfusione.

Si raccomanda, inoltre, che alle stesse, o alle donne che stanno pianificando una gravidanza, siano somministrati 5 mg di acido folico al giorno mentre sono in trattamento con Bactrim perfusione.

Due ampi studi osservazionali hanno evidenziato un rischio di aborto spontaneo, aumentato da 2 a 3,5 volte, nelle donne trattate con trimetoprim da solo e in combinazione con sulfametoxazolo durante il primo trimestre rispetto a nessuna esposizione ad antibiotici o all'esposizione a penicilline.

Durante l'ultima fase della gravidanza, Bactrim perfusione deve essere evitato per quanto possibile, a causa del rischio di kernittero nel neonato (vedere paragrafo 5.2).

Allattamento

Sia trimetoprim che sulfametoxazolo passano nel latte materno. Anche se la quantità di Bactrim perfusione ingerita da un neonato allattato al seno è piccola, i possibili rischi per il bambino (kernittero, ipersensibilità) devono essere valutati in relazione al beneficio terapeutico atteso per la madre (vedere paragrafo 5.2).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi per valutare gli effetti di Bactrim perfusione sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Tuttavia i pazienti devono essere informati del fatto che, durante il trattamento con trimetoprim e sulfametoxazolo, sono stati segnalati vertigini, convulsioni, allucinazioni (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più comuni sono eruzioni cutanee e disturbi gastrointestinali.

Sono utilizzate le seguenti categorie standard di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Eventi avversi segnalati nella popolazione generale dei pazienti trattati con TM-SMZ

Classificazi one per organi e sistemi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoi etico			Leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia (megaloblastica, emolitica/ autoimmune, aplastica)	Metaglobinemia, agranulocitosi pancitopenia, eosinofilia, (associate a DRESS), ipoprotrombinemia, alterazione del metabolismo dei folati	
Patologie cardiache				Miocardite allergica,	
Patologie congenite, condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali					Aborto spontaneo
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Tinnito, vertigini	
Patologie dell'occhio				Uveite	Vasculite retinica
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito	Diarrea, enterocolite pseudomembranosa	Glossite, stomatite	Dolori addominali	Pancreatite acuta

Classificazi one per organi e sistemi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Dolore venoso e flebite		
Patologie epatobiliari	Transamini si elevate	Bilirubina elevata, epatite	Colestasi	Necrosi epatica, ittero	Sindrome del dotto biliare evanescent e
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibili tà/ reazioni allergiche (febbre, angioedem a, reazioni anafilattoidi , malattia da siero) edema angioneurot ico,	
Infezioni ed infestazioni		Infezioni fungine quali candidosi			
Esami diagnostici					Iperkaliemi a, iponatremia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Ipoglicemia		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Rabdomiolis i	Artralgia, mialgia

Classificazioni per organi e sistemi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema nervoso		Convulsioni	Neuropatia (inclusa neurite periferica e parestesia)	Atassia, meningite asettica/ sintomi simili alla meningite, cefalea, insonnia	Vasculite cerebrale
Disturbi psichiatrici			Allucinazioni	Depressioni	
Patologie renali e urinarie	Urea sierica elevata, creatinina sierica elevata	Funzione renale compromessa	Cristalluria	Nefrite interstiziale, diuresi aumentata	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale	Vasculite polmonare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione fissa da farmaci, dermatite esfoliativa, rash, eruzione maculopapulare, eruzione morbilliforme, eritema, prurito	Orticaria		Eritema multiforme, fotosensibilità, sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica tossica, eruzione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici	Dermatosi neutrofila febbrile acuta (sindrome di Sweet)

Classificazi one per organi e sistemi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie vascolari				Porpora, porpora di Henoch-Schönlein	Vasculite, vasculite necrotizzante, granulomatosi con poliangite, poliarterite nodosa
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				Astenia	

Descrizione di eventi avversi selezionati

La maggior parte delle alterazioni ematologiche osservate sono state di lieve entità, asintomatiche e reversibili dopo interruzione della terapia.

Le reazioni cutanee più comuni osservate con l'uso di Bactrim sono state generalmente di lieve entità e velocemente reversibili dopo interruzione della terapia.

Nel contesto di un'alveolite eosinofila o allergica sono stati riportati infiltrati polmonari, che si possono manifestare con sintomi quali tosse o dispnea. (vedere paragrafo 4.4).

Alte dosi di trimetoprim, come quelle utilizzate nei pazienti affetti da polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, inducono un aumento progressivo ma reversibile delle concentrazioni sieriche di potassio in un numero sostanziale di pazienti. Anche alle dosi raccomandate, trimetoprim può causare iperkaliemia se somministrato a pazienti con alterazioni del metabolismo del potassio o insufficienza renale, o in trattamento con medicinali che inducono iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti non diabetici trattati con trimetoprim- sulfametoxazolo sono stati riportati casi di ipoglicemia, solitamente dopo pochi giorni di terapia (vedere paragrafo 4.5). I pazienti con funzionalità renale compromessa, malattie epatiche o malnutrizione, o pazienti in trattamento con alte dosi di trimetoprim-sulfametoxazolo, sono particolarmente a rischio.

Molti dei pazienti con pancreatite acuta avevano gravi malattie, tra cui l'AIDS.

Sicurezza di TM-SMZ nei pazienti HIV-positivi

La popolazione di pazienti HIV-positivi è simile alla popolazione generale in termini di spettro di effetti indesiderati che possono verificarsi. In ogni caso, alcuni effetti indesiderati possono verificarsi con una frequenza più alta e con un quadro clinico differente.

Queste differenze riguardano le seguenti classi:

Classificazione per organi e sistemi	Molto comune	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia	
Patologie gastrointestinali	Anoressia, nausea, vomito, diarrea	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre (solitamente concomitante a eruzione maculopapulare)	
Patologie epatobiliari	Transaminasi elevate	
Esami diagnostici	Iperkaliemia	Iponatriemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipoglicemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione maculopapulare, prurito	

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi di sovradosaggio acuto possono includere: nausea, vomito, diarrea, cefalea, vertigini, capogiri, disturbi mentali e visivi. In casi particolarmente gravi possono comparire cristalluria, ematuria, oliguria o anuria.

In caso di sovradosaggio cronico possono verificarsi depressione midollare, che si manifesta come trombocitopenia o leucopenia, e altre discrasie ematiche da carenza di folati.

Trattamento

In caso di intossicazione, a seconda dei sintomi, sarà necessario prendere in considerazione:

- lavanda gastrica, emesi (in caso di assunzione recente di una formulazione orale) per prevenire ulteriore assorbimento del farmaco;
- adeguato apporto di liquidi per accelerare l'eliminazione renale (l'alcalinizzazione dell'urina aumenta l'eliminazione del sulfametoxazolo);
- emodialisi (la dialisi peritoneale è inefficace);
- monitoraggio della conta ematica e degli elettroliti: in caso di discrasia ematica significativa o di ittero andranno intraprese misure terapeutiche specifiche per tali complicanze. La somministrazione di 6-12 mg di calcio folinato può contrastare gli effetti del trimetoprim sull'ematopoiesi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterico per uso sistemico, codice ATC: J01EE01

Bactrim perfusione è un'associazione fra un derivato sulfamidico, il sulfametoxazolo (SMZ) ed un chemioterapico derivato dalle diaminopirimidine, il trimetoprim (TM), nel rapporto 5:1.

Bactrim perfusione rappresenta un esempio di sinergismo con potenziamento tra due sostanze. L'associazione conduce ad un'azione farmacologica superiore

a quella esercitata individualmente dai singoli componenti, dato che questi agiscono simultaneamente su due punti consecutivi del metabolismo batterico. Come tutte le sostanze ad azione sulfamidica, anche il SMZ compete con l'assunzione da parte dei batteri di acido p-aminobenzoico inibendo così la sintesi dell'acido folico; intervenendo in un processo esclusivamente batterico, non risulta lesivo per la cellula umana.

Il TM agisce sulla tappa enzimatica successiva, bloccando la diidrofolicoreduzione batterica e potenziando così l'effetto della precedente inibizione. L'affinità del TM per questo enzima batterico è almeno 10.000 volte superiore a quella per l'enzima delle cellule umane: la sua azione di blocco è perciò selettiva.

In conseguenza del doppio blocco sequenziale operato dalle due sostanze il risultato della loro associazione risulta superadditivo, con effetto battericida. L'effetto antibatterico di Bactrim perfusione in vitro copre una vasta gamma di organismi patogeni gram-positivi e gram-negativi, anche se la sensibilità può dipendere dalla zona geografica:

Organismi generalmente sensibili (MIC <80 mg/l) *

- Cocci: *Branhamella catarrhalis*.
- bacilli Gram-negativi: *Haemophilus influenzae* (β -lattamasi-positivi, β -lattamasi-negativi), *Haemophilus parainfluenzae*, *E. coli*, *Citrobacter freundii*, altre *Citrobacter spp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, altro *Klebsiella spp*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens*, *liquefaciens Serratia*, altri *Serratia spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Shigella spp.*, *Yersinia enterocolitica*, altre *Yersinia spp.*, *Vibrio cholerae*.
- Vari bacilli gram-negativi: *Edwardsiella tarda*, *Alcaligenes faecalis*, *Pseudomonas cepacia*, *Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei*.

Sulla base dell'esperienza clinica, i seguenti organismi devono inoltre essere considerati come sensibili: *Brucella*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis jirovecii*, *Cyclospora cayetanensis*.

Organismi parzialmente sensibili (MIC = 80-160 mg/l)*

- Cocci: *Staphylococcus aureus* (meticillino-sensibili e meticillino-resistente), *Staphylococcus spp.* (coagulasi-negativi), *Streptococcus pneumoniae* (penicillina-sensibili, resistenti alla penicillina).
- bacilli Gram-negativi: *Haemophilus Ducreyi*, *Providencia rettgeri*, altre *Providencia spp*, *Salmonella typhi*, *Salmonella Enteritidis*, *Stenotrophomonas maltophilia* (ex *Xanthomonas maltophilia*).
- Vari bacilli gram-negativi: *Acinetobacter Iwoffi*, *Acinetobacter anitratus* (principalmente *A. baumannii*), *Aeromonas hydrophila*.

Organismi resistenti (MIC > 160 mg/l)*

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

* sulfametoxazolo equivalenti

La prevalenza locale di resistenza al Bactrim perfusione tra i batteri rilevanti per l'infezione trattata deve essere conosciuta quando Bactrim perfusione viene prescritto su base empirica.

Per escludere la resistenza, specialmente nelle infezioni che possono essere causate da un agente patogeno parzialmente sensibile, l'isolato deve essere testato per la sensibilità.

La sensibilità a Bactrim perfusione deve essere testata con metodi standard quali il metodo per diluizione o il metodo per diffusione raccomandati dal Comitato Europeo sui Test della Sensibilità Antibatterica (EUCAST).

I criteri di sensibilità raccomandati dall'EUCAST sono forniti nella seguente tabella:

		Metodo per diffusione *, Diametro della zona di inibizione (mm)	Metodo per diluizione **, MIC (µg/mL)	
			TMP	SMZ
<i>Enterobacteriaceae</i>	Suscettibile	≥ 16	≤ 2	≤ 38
	Resistente	< 13	> 4	> 76
<i>Acinetobacter</i> spp.	Suscettibile	≥ 16	≤ 2	≤ 38
	Resistente	< 13	> 4	> 76
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ***	Suscettibile	≥ 16	≤ 4	≤ 76
	Resistente	< 16	> 4	> 76
<i>Staphylococcus</i> spp.	Suscettibile	≥ 17	≤ 2	≤ 38
	Resistente	< 14	> 4	> 76
<i>Enterococcus</i> spp.****	Suscettibile	≥ 50	≤ 0,03	≤ 0,57
	Resistente	< 21	> 1	> 19
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Suscettibile	≥ 18	≤ 1	≤ 19
	Resistente	< 15	> 2	> 38
<i>Streptococcus</i> gruppi A, B, C e G	Suscettibile	≥ 18	≤ 1	≤ 19
	Resistente	< 15	> 2	> 38
<i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Suscettibile	≥ 23	≤ 0,5	≤ 9,5
	Resistente	< 20	> 1	> 19
<i>Listeria monocytogenes</i>	Suscettibile	≥ 29	≤ 0,06	≤ 1,14
	Resistente	< 29	> 0,06	> 1,14
<i>Pasteurella multocida</i>	Suscettibile	≥ 23	≤ 0,25	≤ 4,75
	Resistente	< 23	> 0,25	> 4,75
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Suscettibile	≥ 18	≤ 0,5	≤ 9,5
	Resistente	< 15	> 1	> 19

* Piastra: 1.25 µg TMP and 23.75 µg SMZ

** TMP e SMZ in un rapporto di 1:19

*** I punti di interruzione sono basati sulla terapia ad alte dosi, ≥ 240 mg di trimetoprim e 1,2 g sulfametoxazolo somministrati insieme due volte al giorno

**** L'attività di TMP e TMP-SMZ è incerta contro gli enterococchi, per i quali la popolazione wild type è classificata come intermedia

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Trimetoprim e sulfametoxazolo sono rapidamente e completamente assorbiti dalla porzione superiore del tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale.

A seguito di una singola dose di 160 mg di trimetoprim e 800 mg di sulfametoxazolo, le concentrazioni plasmatiche di picco di 1,5-3 µg/mL per trimetoprim e 40-80 µg / mL per sulfametoxazolo vengono raggiunte dopo 1-4 ore. A seguito di somministrazione ripetuta del dosaggio sopra riportato a intervalli di 12 ore, le concentrazioni plasmatiche minime allo stato stazionario, raggiunte in 2-3 giorni, sono comprese in un intervallo tra 1.3 e 2.8 µg/mL per trimetoprim e tra 32 e 63 µg/mL per sulfametoxazolo.

Biodisponibilità

L'assorbimento di trimetoprim e sulfametoxazolo è completo come risulta dalla biodisponibilità orale assoluta di entrambi i farmaci che raggiunge il 100%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è di circa 1,6 L/kg per trimetoprim e di circa 0,2 L/kg per sulfametoxazolo, mentre il legame alle proteine plasmatiche raggiunge il 37% per trimetoprim e il 62% per sulfametoxazolo.

È stata riportata una penetrazione superiore del trimetoprim, rispetto al sulfametoxazolo, in tessuto non infiammato prostatico, liquido seminale, secrezioni vaginali, saliva, tessuti polmonari normali e infiammati e nella bile, mentre la penetrazione nel liquido cerebrospinale e nell'umore acqueo è simile per entrambi i composti.

Grandi quantità di trimetoprim e piccole quantità di sulfametoxazolo passano dal flusso sanguigno nei fluidi interstiziali e altri fluidi corporei extravascolari. Le concentrazioni di trimetoprim e sulfametoxazolo sono superiori alle concentrazioni minime inibenti per la maggior parte degli organismi sensibili. Negli esseri umani, trimetoprim e sulfametoxazolo vengono rilevati nei tessuti fetali (placenta, fegato, polmone), sangue del cordone ombelicale e nel liquido amniotico, che indica il trasferimento placentare di entrambi i farmaci. In generale, le concentrazioni fetali di trimetoprim sono simili alle concentrazioni materne, e quelle di sulfametoxazolo sono inferiori (vedere paragrafo 4.6). Entrambi gli agenti sono escreti nel latte materno. Le concentrazioni nel latte materno sono simili (trimetoprim) o inferiori (sulfametoxazolo) a quelle nel plasma materno (vedere paragrafo 4.6).

Biotrasformazione

Circa il 30% di una dose di trimetoprim viene metabolizzata. Sulla base dei risultati di uno studio in vitro con microsomi epatici umani, non può essere escluso il coinvolgimento del CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C9 nel metabolismo ossidativo di trimetoprim. I principali metaboliti di trimetoprim sono 1 e 3- ossidi e 3 e 4-idrossi derivati; alcuni metaboliti sono microbiologicamente attivi. Circa l'80% di una dose di sulfametoxazolo viene metabolizzata nel fegato, principalmente dalla N₄ acetil-derivato (circa il 40% della dose) e, in misura minore, coniugata alla glucuronide. Sulfametoxazolo subisce anche un metabolismo ossidativo. Il primo passo della via ossidativa, che porta alla formazione del derivato idrossilamina, è catalizzato da CYP2C9.

Eliminazione

Le emivite di eliminazione dei due componenti sono molto simili (una media di 10 ore per trimetoprim e di 11 ore per sulfametoxazolo).

Entrambe le sostanze, così come i loro metaboliti, sono eliminate quasi completamente per via renale sia tramite filtrazione glomerulare che secrezione tubulare, dando concentrazioni urinarie dei principi attivi notevolmente superiori alla concentrazione nel sangue. Circa due terzi della dose di trimetoprim e un quinto della dose di sulfametoxazolo vengono escreti invariati nelle urine. La clearance plasmatica totale di trimetoprim è uguale a 1,9 mL/min/kg. La clearance plasmatica totale di sulfametoxazolo è pari 0,32 mL/ min/kg. Una piccola frazione di ciascuna sostanza viene eliminata con le feci.

Proprietà farmacocinetiche in popolazioni speciali

Bambini

La farmacocinetica di entrambi i componenti di Bactrim perfusione, trimetoprim e sulfametoxazolo nella popolazione pediatrica con funzione renale normale, dipende dall'età. L'eliminazione di trimetoprim-sulfametoxazolo è ridotta nei neonati, durante i primi due mesi di vita, successivamente sia trimetoprim che sulfametoxazolo mostrano un'eliminazione superiore con una clearance corporea aumentata e una più breve emivita di eliminazione. Le differenze sono maggiormente significative nei bambini piccoli (> 1,7 mesi fino a 24 mesi) e diminuiscono con l'aumentare dell'età, rispetto a bambini piccoli (1 anno fino a 3,6 anni), bambini (7,5 anni e <10 anni) e adulti (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

Tenendo conto che la clearance della creatinina diminuisce fisiologicamente con l'aumentare dell'età, nell'anziano è possibile che si verifichino una diminuzione della clearance renale e della clearance totale di trimetoprim. La farmacocinetica di sulfametoxazolo dovrebbe essere influenzata in maniera minore dall'avanzare dell'età poiché la clearance renale di sulfametoxazolo corrisponde solo al 20% della sua clearance totale.

Pazienti nefropatici

In pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina 15-30 mL/min), l'emivita di eliminazione di entrambi i componenti è aumentata, richiedendo un aggiustamento del regime posologico. La dialisi peritoneale ambulatoriale continua o intermittente non contribuisce in modo significativo all'eliminazione di trimetoprim - sulfametoxazolo. Trimetoprim e sulfametoxazolo vengono rimossi in misura significativa durante l'emodialisi e l'emofiltrazione. È stato suggerito di aumentare del 50% la dose di trimetoprim- sulfametoxazolo dopo ogni sessione di emodialisi. Nei bambini con insufficienza renale (CLcr <30 mL/min), la clearance di trimetoprim è ridotta e la sua emivita di eliminazione prolungata. Il dosaggio di trimetoprim e sulfametoxazolo nei pazienti pediatrici con funzionalità renale compromessa deve basarsi sui valori di funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con fibrosi cistica

La clearance renale di trimetoprim e la clearance metabolica di sulfametoxazolo sono aumentate nei pazienti con fibrosi cistica. Di conseguenza, la clearance plasmatica totale è aumentata e l'emivita di eliminazione è diminuita per entrambi i farmaci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Teratogenicità

In esperimenti su animali, dosi molto elevate di trimetoprim/sulfametoxazolo hanno prodotto malformazioni fetali tipiche dell'antagonismo all'acido folico (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolammina, etanolo anidro, glicole propilenico, sodio idrossido (anche in soluzione al 10% per regolazione del pH), acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non sono note, ad oggi, incompatibilità specifiche (vedere anche paragrafo 4.2).

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La fiala in vetro, inserita in apposito alloggiamento, è racchiusa nell'astuccio di cartone assieme al foglio illustrativo.

Confezioni da 1 o 5 fiale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche S.p.A - Viale G.B. Stucchi, 110 - 20900 Monza (MB)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"400 mg/5 mL + 80 mg/5 mL concentrato per soluzione per infusione" 1 fiala 5 mL

AIC n° 028313017

"400 mg/5 mL + 80 mg/5 mL concentrato per soluzione per infusione" 5 fiale 5 mL

AIC n° 028313029

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: agosto 1992

Data del rinnovo più recente: agosto 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO