

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bactrimel 40 mg/ml + 8 mg/ml sospensione orale

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di Bactrimel sospensione orale contiene 40 mg di sulfametoxazolo e 8 mg di trimetoprim.

Un cucchiaino dosatore da 5 ml contiene 200 mg di sulfametoxazolo e 40 mg di trimetoprim.

Eccipienti con effetti noti

Sorbitolo (E420) 630 mg/ml

Metile paraidrossibenzoato (E218) 0,5 mg/ml

Propile paraidrossibenzoato (E216) 0,1 mg/ml

Glicole propilenico (E1520) 4,8 mg/ml

Etanolo 1,8 mg/ml

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bactrimel sospensione orale è indicato negli adulti, negli adolescenti, nei bambini e nei lattanti di età superiore alle 6 settimane per le seguenti indicazioni (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 e 5.1):

Infezioni delle vie urinarie superiori. Infezioni complicate delle vie urinarie inferiori. Prostatite. Infezioni gravi che hanno origine nelle vie urinarie. Riacutizzazione di bronchite cronica. Shigellosi. Febbre tifoide e paratifoide. Trattamento delle infezioni causate da *Pneumocystis jirovecii*; profilassi delle infezioni causate da *Pneumocystis jirovecii*, in particolare in pazienti immunocompromessi.

Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali sull'impiego appropriato degli agenti antibatterici e la situazione di resistenza locale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti sopra i 12 anni con difficoltà a deglutire le compresse:

Bactrimel sospensione orale è raccomandato negli adulti e negli adolescenti sopra i 12 anni solo se hanno difficoltà a deglutire le compresse.

Bambini: nei bambini, il dosaggio è equivalente a una dose di circa 6 mg di trimetoprim e 30 mg di sulfametoxazolo per kg di peso corporeo al giorno. Il dosaggio per peso corporeo può essere usato nei casi in cui venga ritenuto più accurato dal medico curante.

Attenersi alle linee guida terapeutiche locali.

Raccomandazioni per il dosaggio standard:

Adulti e bambini sopra i 12 anni: 20 ml (4 cucchiai dosatori) di Bactrimel sospensione orale ogni 12 ore (cioè mattina e sera).

Bambini da 6 a 12 anni: 10 ml (2 cucchiai dosatori) di Bactrimel sospensione orale ogni 12 ore (cioè mattina e sera).

Bambini da 6 mesi a 5 anni: 5 ml (1 cucchiaino dosatore) di Bactrimel sospensione orale ogni 12 ore (cioè mattina e sera).

Bambini da 6 settimane a 5 mesi: 2,5 ml (mezzo cucchiaino dosatore) di Bactrimel sospensione orale ogni 12 ore (cioè mattina e sera).

In caso di infezioni fulminanti, il dosaggio può essere aumentato del 50% in tutti i gruppi di età.

Casi specifici:

Profilassi di polmonite da Pneumocystis jirovecii:

Adulti e adolescenti sopra i 12 anni: 10-20 ml (2-4 cucchiai dosatori) di Bactrimel sospensione orale tra tre e sette volte la settimana (una volta al giorno).

Bambini: la dose raccomandata è 150 mg/m²/giorno di trimetoprim con 750 mg/m²/giorno di sulfametoxazolo somministrati oralmente in dosi egualmente divise due volte al giorno, per 3 giorni consecutivi la settimana. Se necessario, si può considerare un dosaggio più frequente, fino a sette giorni la settimana (giornalmente). Ciò corrisponde a circa 5 mg/kg/giorno di trimetoprim e 25 mg/kg/giorno di sulfametoxazolo. La dose totale giornaliera non deve superare 320 mg di trimetoprim e 1600 mg di sulfametoxazolo.

Trattamento della polmonite da Pneumocystis jirovecii:

Adulti, adolescenti sopra i 12 anni, bambini: 20 mg di trimetoprim e 100 mg di sulfametoxazolo per kg di peso corporeo al giorno divisi in due o più somministrazioni.

Funzionalità renale compromessa:

In caso di funzionalità renale compromessa il dosaggio deve essere somministrato secondo il seguente schema:

Clearance della creatinina Valore normale 60-120 ml/min	Creatinina sierica Valore normale 45-115 micromoli/l	Dosaggio in caso di funzionalità renale compromessa
>30 ml/min	<320 micromoli/l	Dosaggio come per i pazienti con funzionalità renale normale.
30-15 ml/min	320-405 micromoli/l	20 ml di sospensione orale ogni 12 ore (cioè mattino e sera) per 3 giorni, quindi 20 ml di sospensione orale ogni 24 ore per tutto il tempo in cui le analisi di controllo lo consentono.
<15 ml/min	>405 micromoli/l	Il prodotto può essere somministrato

		soltanto a pazienti sottoposti a regolare trattamento di dialisi. 20 ml di sospensione orale ogni 24 ore per tutto il tempo in cui le analisi di controllo lo consentono.
--	--	---

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa (clearance della creatinina <30 ml/min), la concentrazione plasmatica totale di sulfametoxazolo deve essere determinata ogni terzo giorno di trattamento, 12 ore dopo l'ultima dose. Se la concentrazione plasmatica totale supera 600 micromoli/l, il trattamento con Bactrimel deve essere interrotto. Se la concentrazione totale scende al di sotto di 500 micromoli/l (ad es. in pazienti in emodialisi), il trattamento può essere continuato e le analisi di controllo possono essere eseguite ogni terzo giorno. La dialisi peritoneale determina una clearance minima di sulfametoxazolo+trimetoprim e pertanto il loro uso non è raccomandato in questi pazienti.

Durata del trattamento

Il trattamento deve essere continuato finché il paziente è libero da sintomi da 2 giorni e di norma non deve superare i 7 giorni. Se non si nota un evidente miglioramento clinico dopo 7 giorni di terapia, il paziente deve essere rivalutato.

Esacerbazioni di bronchite cronica: i pazienti che non rispondono in modo soddisfacente a un trattamento di 5-7 giorni con Bactrimel devono essere rivalutati e si deve considerare un altro trattamento farmacologico.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Per l'uso con questa sospensione orale viene fornito un cucchiaino dosatore. Usare soltanto il cucchiaino dosatore incluso nella confezione esterna. Il cucchiaino dosatore è graduato a 1,25 ml, 2,5 ml e 5 ml.

Agitare il flacone prima di ogni uso.

Vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a sulfametoxazolo e trimetoprim o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Grave danno epatico, discrasie ematiche (ematopoiesi megaloblastica).

Non somministrare ai lattanti al di sotto delle 6 settimane di età (vedere il paragrafo 4.6 Gravidanza e allattamento).

Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi compresi bambini allattati al seno a causa del rischio di scatenare emolisi.

Non somministrare a pazienti con clearance della creatinina <15 ml/min (vedere il paragrafo 4.2), a meno che il paziente non si sottoponga a regolare trattamento di emodialisi.

Sulfametoxazolo+trimetoprim non deve essere somministrato insieme a dofetilide (vedere il paragrafo 4.5 Interazioni).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prestare cautela nel caso di compromissione renale, deficit di folati sospetto o confermato, disidratazione, malnutrizione o età avanzata, nonché nell'allergia grave e nell'asma bronchiale.

La durata del trattamento deve essere il più breve possibile per minimizzare il rischio di effetti indesiderati. Il trattamento deve essere interrotto se insorge una eruzione cutanea.

Con l'uso di sulfametoxazolo+trimetoprim sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCAR – quali eritema essudativo polimorfo major (sindrome di Stevens-Johnson (SJS)), eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici indotta da farmaco (DRESS), necrosi epidermica tossica (TEN, sindrome di Lyell) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)).

I pazienti devono essere informati riguardo i segni e i sintomi di reazioni cutanee e monitorati attentamente per tali reazioni cutanee. Il più alto rischio di insorgenza di SJS, DRESS, TEN e AGEP si ha nelle prime settimane di trattamento. Se si verificano i sintomi o i segni di SJS, DRESS, TEN o AGEP (ad es. eruzione cutanea progressiva, spesso con vescicole o lesioni della mucosa), il trattamento con sulfametoxazolo+trimetoprim deve essere interrotto.

I migliori risultati nella prevenzione della progressione di SJS, DRESS, TEN e AGEP si ottengono con una diagnosi precoce e l'immediata interruzione della terapia con qualsiasi farmaco che si sospetta possa causare i sintomi. Una precoce sospensione è in genere associata a una migliore prognosi.

Se il paziente ha sviluppato SJS, DRESS, TEN o AGEP con l'uso di sulfametoxazolo+trimetoprim, il paziente non dovrà mai più essere trattato con sulfametoxazolo+trimetoprim.

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

Le manifestazioni cutanee o ematologiche richiedono l'interruzione immediata e definitiva del trattamento.

Si raccomandano emocromi più regolari a intervalli settimanali nel trattamento dei pazienti più anziani e di quelli predisposti alla carenza di folati. L'integrazione di folati deve anche essere considerata durante il trattamento a lungo termine con alte dosi di sulfametoxazolo+trimetoprim.

I pazienti devono essere monitorati attentamente durante il trattamento a lungo termine. Il follow-up deve prevedere un monitoraggio regolare dei parametri clinici e di laboratorio, inclusi i test ematologici, ematochimici e di funzionalità epatica. Le variazioni relative alla carenza di acido folico disponibile possono essere annullate con la somministrazione di acido folinico (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto dei farmaci che contengono acido folinico) senza un impatto avverso sull'effetto antibatterico.

Deve essere posta particolare cautela quando si prescrive sulfametoxazolo+trimetoprim ai pazienti più anziani. In particolare, occorre considerare la possibilità di compromissione renale e/o epatica e il dosaggio nella compromissione renale deve essere adattato di conseguenza (vedere il paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione). L'incidenza di

reazioni avverse è aumentata nei pazienti più anziani. Il rischio è correlato alla dose e aumenta con la durata del periodo di trattamento.

Occorre effettuare un particolare monitoraggio biologico in caso di insufficienza epatica (transaminasi e bilirubina), anamnesi ematologica (emocromo, piastrine, reticolociti) e insufficienza renale (clearance della creatinina).

I pazienti con compromissione renale grave (cioè con una clearance della creatinina di 15-30 ml/min) trattati con sulfametoxazolo+trimetoprim devono essere monitorati attentamente per i sintomi o i segni di tossicità, come nausea, vomito e iperkaliemia.

È necessario l'attento monitoraggio del potassio sierico e della funzionalità renale nei pazienti che ricevono dosi elevate di sulfametoxazolo+trimetoprim, così come nei pazienti affetti da polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, nonché nei pazienti trattati con una dose standard di sulfametoxazolo+trimetoprim che hanno una sottostante compromissione del metabolismo del potassio o compromissione renale (vedere paragrafo 4.8) e nei pazienti con infezione da HIV, negli anziani e nei pazienti trattati con altri farmaci che aumentano il potassio (vedere paragrafo 4.5).

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

Sono stati segnalati molto raramente casi di linfocitopenia emofagocitica (HLH) in pazienti soggetti a trattamento con sulfametoxazolo+trimetoprim. L'HLH è una sindrome da attivazione immunitaria patologica potenzialmente letale, caratterizzata da segni e sintomi clinici di un'inflammatione sistemica eccessiva (ad es. febbre, epatosplenomegalia, ipertrigliceridemia, ipofibrinogenemia, ferritina sierica elevata, citopenie ed emofagocitosi). I pazienti che manifestano i primi segni di attivazione immunitaria patologica devono essere esaminati immediatamente. Se viene formulata la diagnosi di HLH, è necessario sospendere il trattamento con sulfametoxazolo+trimetoprim.

Durante il trattamento a base di sulfametoxazolo+trimetoprim sono stati riferiti casi molto rari e severi di tossicità respiratoria, che talvolta sfociano in sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS). La comparsa di segni polmonari come tosse, febbre e dispnea, in associazione con segni radiologici di infiltrati polmonari, e il deterioramento della funzione polmonare possono costituire i primi segni di ARDS. In tali circostanze, è necessario sospendere sulfametoxazolo+trimetoprim e somministrare un trattamento adeguato.

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

Durante il trattamento occorre mantenere un'adeguata idratazione e un adeguato flusso urinario. I segni di cristalluria *in vivo* sono rari, sebbene siano stati osservati cristalli di sulfametoxazolo nell'urina raffreddata di pazienti trattati. Il rischio di cristalluria può essere aumentato nei pazienti malnutriti. È stata osservata anche la formazione di calcoli renali composti interamente o in parte da metaboliti di sulfametoxazolo (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere informati del rischio di reazioni di fotosensibilità (vedere il paragrafo 4.8). Deve essere evitata l'esposizione al sole o alle radiazioni UV e si raccomanda di indossare indumenti per proteggersi da una significativa esposizione diretta al sole per la durata del trattamento e per i tre giorni successivi all'interruzione.

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

Nella co-somministrazione con antiepilettici, come fenitoina, primidone e barbiturici, i livelli di acido folico devono essere determinati nella terapia a lungo termine. Da notare che i disturbi del metabolismo dell'acido folico possono verificarsi anche senza una riduzione dei livelli di acido folico sierico.

È stato dimostrato che alte dosi di trimetoprim somministrate a pazienti con polmonite da *Pneumocystis jirovecii* inducono un incremento progressivo ma reversibile dei livelli sierici di potassio. Persino il trattamento con le dosi raccomandate può causare iperkaliemia nei pazienti con un disturbo del metabolismo del potassio, con compromissione renale o in quelli trattati in concomitanza con altri farmaci iperkaliemici. Si raccomanda l'attento monitoraggio del potassio sierico in questi pazienti.

Si verificano diarrea/colite pseudomembranosa causate da *Clostridium difficile*. I pazienti con diarrea devono pertanto essere monitorati attentamente.

Sulfametoxazolo+trimetoprim non deve essere somministrato a pazienti con un rischio noto o sospetto di porfiria acuta.

I sulfamidici compreso sulfametoxazolo+trimetoprim possono indurre un aumento del flusso urinario, in particolare in pazienti con anemia di origine cardiaca (vedere il paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

Questo medicinale soluzione orale contiene sorbitolo (E420), metile paraidrossibenzoato (E218), propile paraidrossibenzoato (E216), glicole propilenico (E1520), alcool (etanolo) e sodio.

Questo medicinale contiene 630 mg di sorbitolo per ml.

L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione di sorbitolo (o fruttosio) deve essere considerato.

Il contenuto di sorbitolo nei medicinali per uso orale può influenzare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI) non devono assumere questo medicinale.

Il sorbitolo può causare fastidio gastrointestinale e un lieve effetto lassativo.

Questo medicinale contiene 24 mg di glicole propilenico per 5 ml, equivalenti a 4,8 mg/ml.

Questo medicinale contiene 9 mg di alcool (etanolo) per 5 ml, equivalenti a 1,8 mg/ml. La quantità in 5 ml di questo medicinale è equivalente a meno di 0,23 ml di birra o 0,10 ml di vino. La piccola quantità di alcool in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

Questo medicinale contiene metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato, che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ml, il che lo rende essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le seguenti combinazioni con Bactrimel potrebbero richiedere un aggiustamento della dose:

Interazioni farmacocinetiche

Trimetoprim è un inibitore del trasportatore dei cationi organici 2 (OCT2), dei trasportatori MATE1/2-K ed è un debole inibitore del CYP2C8. Sulfametoxazolo è un debole inibitore del CYP2C9.

Farmaci trasportati da OCT2, MATE1 e/o MATE2-K

L'esposizione sistemica a farmaci trasportati da OCT2, MATE1 e MATE2-K può aumentare quando essi sono somministrati insieme a sulfametoxazolo+trimetoprim. Gli esempi includono dofetilide, amantadina, memantina, metformina e lamivudina.

Sulfametoxazolo+trimetoprim non deve essere somministrato in associazione con dofetilide (vedere il paragrafo 4.3). Vi sono evidenze che trimetoprim inibisce l'escrezione renale di dofetilide. Trimetoprim 160 mg in combinazione con sulfametoxazolo 800 mg somministrato due volte al giorno contemporaneamente a dofetilide 500 microgrammi due volte al giorno per 4 giorni, ha determinato un aumento dell'area sotto la curva (AUC) di dofetilide del 103 % e un aumento del 93 % nella concentrazione massima (C_{max}). Dofetilide può determinare aritmia ventricolare grave associata a un prolungamento dell'intervallo QT, tra cui *torsade de pointes*, che è direttamente correlata alla concentrazione plasmatica di dofetilide.

I pazienti trattati con amantadina o memantina possono essere ad aumentato rischio di reazioni avverse neurologiche come delirio e mioclono.

Con la co-somministrazione di trimetoprim (200 mg due volte al giorno) e di metformina, l'AUC della metformina è aumentata del 30 %-40 % circa. La rilevanza clinica di questo incremento non è nota.

Lamivudina

È stato segnalato che trimetoprim inibisce l'eliminazione renale e aumenta i livelli ematici di lamivudina.

Medicinali metabolizzati dal CYP2C8

L'esposizione sistemica ai medicinali metabolizzati prevalentemente dal CYP2C8 può aumentare quando essi sono co-somministrati con sulfametoxazolo+trimetoprim. Gli esempi includono paclitaxel, amiodarone, dapsone, repaglinide, rosiglitazone e pioglitazone.

Paclitaxel e amiodarone hanno una ristretta finestra terapeutica, pertanto la co-somministrazione con sulfametoxazolo+trimetoprim non è raccomandata.

Sia dapsone sia sulfametoxazolo+trimetoprim possono causare metaemoglobinemia, pertanto sono possibili interazioni sia farmacocinetiche sia farmacodinamiche. I pazienti trattati sia con

dapsone che con sulfametoxazolo+trimetoprim devono essere monitorati per il rischio di metaemoglobinemia. Se possibile occorre considerare terapie alternative.

I pazienti trattati con repaglinide, rosiglitazone o pioglitazone devono essere monitorati regolarmente per l'ipoglicemia.

Medicinali metabolizzati dal CYP2C9

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

La coagulazione deve essere monitorata in pazienti trattati con cumarine.

Trimetoprim inibisce il metabolismo della fenitoina. Dopo il trattamento con una dose standard di sulfametoxazolo+trimetoprim, l'emivita di eliminazione della fenitoina aumenta del 39 % e la sua clearance si riduce del 27 %. I pazienti trattati con fenitoina devono essere monitorati per la comparsa di segni di tossicità da fenitoina.

Interazioni farmacodinamiche e interazioni con meccanismo non noto

Clozapina

Il trattamento concomitante con clozapina, un medicinale che può potenzialmente causare agranulocitosi, deve essere evitato.

Ciclosporina

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

Tacrolimus

Il trattamento concomitante con tacrolimus può aumentare il rischio di reazioni avverse nefrotossiche. I pazienti trattati con sulfametoxazolo+trimetoprim in concomitanza con tacrolimus devono pertanto essere monitorati per la funzionalità renale.

Digossina

Livelli aumentati di digossina nel sangue possono essere riscontrati con il trattamento concomitante con Bactrimel, in particolare nei pazienti più anziani. I livelli sierici di digossina devono essere monitorati.

Zidovudina

Zidovudina e, in misura minore, sulfametoxazolo+trimetoprim, inducono notoriamente reazioni ematologiche avverse. Pertanto vi è la possibilità di un incremento dell'effetto farmacodinamico. I pazienti che assumono il trattamento di associazione con sulfametoxazolo+trimetoprim e zidovudina devono essere monitorati per la tossicità ematologica e può essere necessario un aggiustamento della dose.

Azatioprina e mercaptopurina

Il trattamento concomitante con azatioprina o mercaptopurina può aumentare il rischio di reazioni avverse ematologiche, in particolare nei pazienti che assumono sulfametoxazolo+trimetoprim per un lungo periodo di tempo o che hanno un rischio aumentato di carenza di acido folico. Devono pertanto essere considerate alternative a sulfametoxazolo+trimetoprim per i pazienti che assumono azatioprina o mercaptopurina. Se sulfametoxazolo+trimetoprim viene somministrato in combinazione con azatioprina o mercaptopurina, i pazienti devono essere monitorati per le reazioni avverse ematologiche.

Medicinali iperkaliemici

A causa degli effetti di risparmio del potassio di sulfametoxazolo+trimetoprim, occorre porre cautela quando sulfametoxazolo+trimetoprim viene somministrato contemporaneamente ad altri medicinali che possono aumentare il potassio sierico, come gli ACE inibitori, i bloccanti dei recettori dell'angiotensina, i diuretici risparmiatori di potassio e il prednisolone. Il monitoraggio regolare del potassio sierico è raccomandato in particolare nei pazienti con sottostanti disturbi della concentrazione del potassio, con funzionalità renale compromessa o pazienti che assumono alte dosi di sulfametoxazolo+trimetoprim (vedere il paragrafo 4.4). Si prevede che prednisolone riduca il verificarsi di iperkaliemia indotta da trimetoprim in quanto l'effetto mineralcorticoide esercitato sui tubuli distali dal trattamento glucocorticoide determina una kaliuresi transitoria acuta. Tuttavia, in uno studio retrospettivo, l'iperkaliemia si è sviluppata nel 39% dei pazienti trattati con sulfametoxazolo+trimetoprim più prednisolone rispetto allo 0% (nessuno) dei pazienti trattati con sulfametoxazolo+trimetoprim da solo. L'ipotesi degli autori era che l'aumento dell'incidenza di iperkaliemia potesse essere correlato all'effetto catabolico del prednisolone co-somministrato nei pazienti con escrezione ridotta del potassio indotta da trimetoprim.

Agenti contraccettivi

Alcuni antibiotici potrebbero in rari casi ridurre l'effetto delle pillole contraccettive interferendo con l'idrolisi batterica dei coniugati steroidei nell'intestino e quindi con il riassorbimento dello steroide non coniugato. Come conseguenza, i livelli plasmatici di steroide attivo diminuiranno. Esistono studi negativi con sulfametoxazolo+trimetoprim, ma i dati sono limitati.

Metotrexato

Le sulfonamidi, compreso il sulfametoxazolo, possono inibire il legame proteico e il trasporto renale di metotrexato e di conseguenza aumentarne l'effetto. Si sono verificati casi di pancitopenia quando trimetoprim è stato co-somministrato con metotrexato. Trimetoprim ha una bassa affinità per la diidrofolato reductasi umana, ma può aumentare la tossicità del metotrexato, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio quali l'età avanzata, ipoalbuminemia, funzionalità renale compromessa, ridotta riserva di midollo osseo, e nei pazienti trattati con alte dosi di metotrexato. I pazienti ad alto rischio devono essere trattati con acido folico o calcio folinato per prevenire gli effetti del metotrexato sull'ematopoiesi.

Antidepressivi triciclici

Sulla base di casi isolati segnalati, non si può escludere un effetto ridotto degli antidepressivi triciclici nel trattamento concomitante con sulfametoxazolo+trimetoprim.

Pirimetamina

Segnalazioni isolate suggeriscono che i pazienti trattati con pirimetamina come profilassi della malaria in dosi superiori a 25 mg alla settimana possono sviluppare anemia megaloblastica in caso di trattamento concomitante con la combinazione di trimetoprim-sulfametoxazolo.

Tiazidici

Si ritiene che ci sia un rischio aumentato di trombocitopenia nei pazienti anziani trattati simultaneamente con diuretici, prevalentemente tiazidici. Nei pazienti trattati con diuretici devono essere monitorate le piastrine.

Influenza sui metodi diagnostici

Sulfametoxazolo+trimetoprim, in particolare il componente trimetoprim, può interferire con il saggio del metotrexato sierico utilizzando la tecnica del legame competitivo alle proteine quando la diidrofolato reductasi batterica è usata come proteina legante. Tuttavia, non si verifica alcuna interferenza 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 % dei valori nel range di normalità.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Trimetoprim e sulfametoxazolo attraversano la barriera placentare. La sicurezza dell'uso durante la gravidanza non è stata determinata. L'uso di sulfametoxazolo+trimetoprim durante la gravidanza deve essere evitato, specialmente durante il primo trimestre, a meno che il potenziale beneficio per la madre non giustifichi il potenziale rischio per il feto.

Uno studio osservazionale di oltre 165.000 gravidanze nella coorte di gravidanze del Quebec ha suggerito un rischio aumentato di 2,72 volte di aborto spontaneo in donne trattate con trimetoprim in combinazione con sulfametoxazolo prima della 20^a settimana di gravidanza rispetto a nessun uso di antibiotici nello stesso periodo. Uno studio osservazionale di oltre 930.000 gravidanze in Danimarca ha suggerito un rischio aumentato di 2,04 volte di aborto spontaneo dopo esposizione a trimetoprim durante il primo trimestre, che è un rischio di 1,41 volte superiore rispetto a nessun uso di antibiotici durante lo stesso periodo.

Durante l'ultimo mese di gravidanza, i sulfamidici possono causare kernittero nel neonato rimuovendo la bilirubina dall'albumina nel plasma (vedere il paragrafo 5.2).

Trimetoprim può interferire con il metabolismo dell'acido folico e esperimenti su animali hanno mostrato che dosi molto alte di sulfametoxazolo+trimetoprim somministrate durante l'organogenesi producono malformazioni tipiche dell'antagonismo dell'acido folico. Si raccomanda inoltre che alle donne in gravidanza o alle donne che stanno pianificando una gravidanza siano somministrati 5 mg di acido folico al giorno mentre sono in trattamento con Bactrimel.

Allattamento

Sia trimetoprim che sulfametoxazolo passano nel latte materno. Anche se la quantità di sulfametoxazolo+trimetoprim ingerita da un neonato allattato con latte materno è piccola (vedere il paragrafo 5.2), l'esigenza della madre di essere trattata con sulfametoxazolo+trimetoprim e i benefici dell'allattamento con latte materno devono essere

valutati in relazione ai potenziali rischi per il lattante. Si raccomanda particolare cautela per i bambini prematuri e quelli con deficit di G-6-PD, che sono a maggior rischio di itterizia.

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

Non sono stati condotti studi specifici, ma non si prevede che sulfametoxazolo+trimetoprim abbia effetti sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Durante il trattamento con sulfametoxazolo+trimetoprim, possono verificarsi effetti indesiderati (ad es. capogiro, convulsioni, allucinazioni) che possono influenzare la capacità di guidare veicoli e usare macchinari (vedere il paragrafo 4.8). I pazienti devono usare cautela quando guidano veicoli o usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

Sono state segnalate gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) (vedere il paragrafo 4.4).

Reazioni avverse segnalate nella popolazione generale dei pazienti trattati con sulfametoxazolo+trimetoprim:

Classificazione per sistemi e organi	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Infezioni fungine quali candidiasi			
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia megaloblastica, anemia emolitica/ autoimmune, anemia aplastica	Agranulocitosi, pancitopenia, metaemoglobinemia, eosinofilia (associate a DRESS)	
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni da ipersensibilità come febbre, edema angioneurotico, reazioni anafilattiche, malattia da siero. Periarterite nodosa	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Ipoglicemia	Aumento del potassio sierico	
Disturbi psichiatrici				Allucinazioni	
Patologie del sistema nervoso		Convulsioni	Neuropatia (incluse neurite periferica e parestesia)	Meningite asettica o sintomi simili alla meningite, atassia	
Patologie dell'occhio				Uveite	

Classificazione per sistemi e organi	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Tinnito, vertigine	
Patologie cardiache				Miocardite allergica	
Patologie vascolari				Porpora, porpora di Henoch-Schoenlein, vasculite necrotizzante, granulomatosi con poliangioite	Vasculite, poliarterite nodosa
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito	Diarrea, colite pseudomembranosa	Stomatite, glossite, dolore addominale		Pancreatite acuta
Patologie epatobiliari	Transaminasi aumentate	Bilirubina aumentata, epatite	Colestasi	Necrosi epatica	Sindrome del dotto biliare evanescente
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione fissa da farmaci, dermatite esfoliativa, eruzione cutanea, eruzione maculopapulosa, esantema morbilliforme, eritema, prurito	Orticaria		Fotosensibilità, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici indotta da farmaco (DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata	Dermatosi neutrofila febbrile acuta (sindrome di Sweet)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Rabdomiolisi	Artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Azoto ureico ematico aumentato, creatinina sierica aumentata	Funzionalità renale compromessa	Crystalluria	Nefrite interstiziale, aumentata produzione di urina (vedere il paragrafo 4.4)	Urolitiasi
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Infiltrati polmonari, tosse, dispnea	
Esami diagnostici					Iperkaliemia, iponatremia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Come con tutti i medicinali, possono verificarsi reazioni allergiche in pazienti ipersensibili ai componenti del medicinale. Le reazioni cutanee avverse più comuni osservate con l'uso di sulfametoxazolo+trimetoprim sono state generalmente di lieve entità e velocemente reversibili dopo interruzione della terapia.

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 gran numero di pazienti. Anche alle dosi raccomandate, trimetoprim può causare iperkaliemia se somministrato a pazienti con alterazioni del metabolismo del potassio o compromissione renale, o in trattamento concomitante con medicinali che inducono iperkaliemia (vedere il paragrafo 4.4).

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

In pazienti trattati con sulfametoxazolo+trimetoprim sono stati riportati casi di urolitiasi, prodotta (al 100% o parzialmente) dall'aggregazione di cristalli di metaboliti di sulfametoxazolo. I dati suggeriscono un'interazione tra il medicinale stesso e altri fattori di rischio per l'urolitiasi.

Effetti di Bactrimel nei pazienti HIV-positivi:

La popolazione di pazienti HIV-positivi presenta uno spettro di reazioni avverse simile alla restante popolazione generale. Tuttavia, alcune reazioni avverse si verificano con una frequenza più alta e con sintomi clinici differenti. Queste differenze riguardano le seguenti classi di organi:

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Ipoglicemia
Patologie gastrointestinali	Anoressia, nausea, vomito, diarrea		Stomatite, glossite, diarrea
Patologie epatobiliari	Transaminasi aumentate		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea maculo-papulosa, in genere con prurito, prurito		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre solitamente associata a eruzione maculo-papulare		
Esami diagnostici	Iperkaliemia		Iponatremia

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

Nausea, vomito, diarrea, cefalea, capogiro, reazioni cutanee, cristalluria, ematuria, oliguria, anuria, metaemoglobinemia, cianosi, disturbi epatici, disturbi del SNC.

A seguito di somministrazione di dosi elevate a lungo termine, possono verificarsi depressione midollare, che si manifesta come trombocitopenia o leucopenia, e altre discrasie ematiche da carenza di folati.

Trattamento

Prevenzione dell'assorbimento continuo (deve essere presa in considerazione una lavanda gastrica, in caso di assunzione recente, per prevenire l'ulteriore assorbimento del farmaco), diuresi forzata, alcalinizzazione urinaria, emodialisi in caso di anuria. Devono essere monitorati la conta ematica e degli elettroliti, la funzionalità epatica; deve essere misurato il flusso urinario in quanto vi è il rischio di oliguria o anuria.

Per prevenire variazioni nella conta ematica viene somministrato calcio folinato. La metiltionina viene somministrata in caso di grave metaemoglobinemia.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione ATC

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico

Codice ATC: J01EE01

Meccanismo d'azione

Sulfametoxazolo è un sulfamidico che inibisce competitivamente la sintesi dell'acido folico batterico. Trimetoprim è un derivato della pirimidina e inibisce specificamente la riduttasi dell'acido diidrofolico nei microorganismi. La combinazione di sulfamidico+trimetoprim blocca due passaggi consecutivi nel metabolismo dell'acido folico e così interrompe la sintesi della purina, dell'RNA e del DNA, da parte dei microorganismi. Questa forma di blocco sequenziale comporta un effetto battericida *in vitro* della combinazione a concentrazioni alle quali i componenti attivi da soli esercitano soltanto un effetto batteriostatico. Il meccanismo di azione interferisce con lo sviluppo della resistenza e indica che la combinazione è spesso efficace contro gli organismi che sono resistenti all'una o all'altra delle componenti coinvolte.

Resistenza

La resistenza si verifica (1 %–10 %) negli streptococchi, pneumococchi e stafilococchi ed è comune (> 10 %) in *Haemophilus influenzae* e nei batteri intestinali gram-negativi.

Esiste una resistenza crociata con trimetoprim e i sulfamidici ma non con altri antibiotici.

Meccanismo di resistenza:

La resistenza acquisita, veicolata dai plasmidi, sia ai sulfamidici sia a trimetoprim si verifica prevalentemente in specie appartenenti ai batteri intestinali gram-negativi. La resistenza ai sulfamidici si basa sulla produzione di una diidropteroato sintetasi alternativa che è insensibile ai sulfamidici, mentre la resistenza a trimetoprim è in genere dovuta alla produzione di una

diidrofolato reduttasi alternativa resistente al trimetoprim. Si trovano isolati resistenti solo ai sulfamidici o sia a trimetoprim sia ai sulfamidici, mentre gli isolati con resistenza al trimetoprim e sensibilità ai sulfamidici sono molto rari.

Sviluppo della resistenza:

La prevalenza della resistenza può variare in base alla zona geografica e nel tempo per specie selezionate ed è opportuno raccogliere informazioni locali sulla resistenza, in particolare quando si trattano infezioni gravi. Se necessario, occorre consultare un esperto quando la prevalenza locale della resistenza è tale che l'utilità del principio attivo è dubbia in almeno alcuni tipi di infezioni.

Breakpoint per la determinazione della resistenza

I breakpoint della concentrazione minima inibitoria raccomandati dal “Comitato Europeo sui Test della Sensibilità Antibatterica (EUCAST)” sono:

	MIC (µg/ml) ^a	
	Sensibili ≤	Resistenti >
<i>Enterobacteriaceae</i>	2	4
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	4
<i>Stenotrophomonas maltophila</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> gruppi A, B, C e 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:sulfametoxazolo nel rapporto di 1:19. I breakpoint sono espressi come concentrazione di trimetoprim.

^b I breakpoint si basano sul trattamento ad alte dosi, ≥ 240 mg di trimetoprim e 1,2 g di sulfametoxazolo somministrati congiuntamente due volte al giorno.

^c L'attività di trimetoprim e sulfametoxazolo+trimetoprim contro gli *enterococchi* non è certa e non è possibile predire l'esito clinico.

Spettro antibatterico

Sensibili	<i>Staphylococcus aureus</i> e stafilococchi coagulasi-negativi Streptococchi, pneumococchi ed enterococchi <i>Listeria</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> e <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> e <i>Hafnia</i> <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Intermedi	<i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Providencia</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Aeromonas hydrophilia</i>
Resistenti	<i>Pseudomonas</i> <i>Legionella</i> Batteri anaerobici incluso <i>Clostridium difficile</i> Micoplasm

Oltre al suo effetto antibatterico, sulfametoxazolo+trimetoprim è efficace contro *Pneumocystis jirovecii*.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Sulfametoxazolo e trimetoprim sono rapidamente e completamente assorbiti dalla porzione superiore del tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale. Le concentrazioni sieriche di sulfametoxazolo e trimetoprim sono le stesse, indipendentemente dal fatto che i due componenti siano somministrati insieme o separatamente. La concentrazione plasmatica di picco di Bactrimel viene raggiunta entro 2-4 ore dopo la somministrazione orale. L'emivita è 11 ore per sulfametoxazolo e 10 ore per trimetoprim. Le concentrazioni sieriche delle rispettive sostanze a seguito di somministrazione ripetuta sono 6,5 (5,2-10,3) micromoli/l =1,9 (1,5-3,0) microgrammi/ml (trimetoprim), 225 (150-300) micromoli/l =56 (37,5-75) microgrammi/ml (sulfametoxazolo). Queste concentrazioni sieriche superano di gran lunga gli attuali valori di MIC batterica.

Distribuzione

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

Sulfametoxazolo e trimetoprim si rilevano nel siero in forma libera, legata alle proteine e metabolizzata. Il grado di legame alle proteine per trimetoprim e sulfametoxazolo è rispettivamente 45 e 70%. I livelli tissutali di trimetoprim sono in genere superiori ai corrispondenti livelli plasmatici. Nel tessuto renale e polmonare si rilevano concentrazioni particolarmente elevate. Le concentrazioni di trimetoprim, ad esempio nella bile, nel fluido

prostatico, nella saliva e nell'espettorato superano le corrispondenti concentrazioni plasmatiche. Le concentrazioni nell'umor acqueo e nel liquido cerebrospinale sono adeguate per un effetto antibatterico. La concentrazione di sulfametoxazolo attivo nell'umor acqueo, nella bile, nel liquido cerebrospinale e nell'espettorato è circa il 30 % della concentrazione plasmatica.

Negli esseri umani, trimetoprim e sulfametoxazolo vengono rilevati nei tessuti fetali (placenta, fegato, polmone), nel sangue del cordone ombelicale e nel liquido amniotico, il che indica che entrambe le sostanze attraversano la placenta. In generale, le concentrazioni fetali di trimetoprim sono simili alle concentrazioni materne e quelle di sulfametoxazolo sono leggermente inferiori (vedere paragrafo 4.6).

Entrambe le sostanze sono escrete nel latte materno. Le concentrazioni nel latte materno sono generalmente simili a quelle nel plasma materno per il trimetoprim e leggermente inferiori per il sulfametoxazolo (vedere paragrafo 4.6).

Biotrasformazione

Circa il 30 % della dose di trimetoprim viene metabolizzata. I risultati di uno studio *in-vitro* con microsomi epatici umani mostrano che CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C9 sono prevalentemente responsabili del metabolismo 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 % della dose di sulfametoxazolo viene metabolizzata nel fegato, principalmente nel N₄ acetil-derivato (circa il 40 % della dose) e, in misura minore, mediante coniugazione glucuronica. Sulfametoxazolo subisce anche un metabolismo ossidativo. Il primo passaggio della via ossidativa, che porta alla formazione del derivato idrossilammina, è catalizzato da CYP2C9.

Eliminazione

L'emivita dei due componenti è uguale (una media di 10 ore per trimetoprim e di 11 ore per sulfametoxazolo).

Trimetoprim e sulfametoxazolo sono eliminati per via renale tramite filtrazione glomerulare; trimetoprim è anche eliminato tramite secrezione tubulare. Sulfametoxazolo è eliminato al 20 % come principio attivo immodificato, mentre circa il 60 % è presente in forma acetilata e circa il 15 % in forma glucuronata. Circa due terzi della dose di trimetoprim vengono escreti immodificati nella forma attiva. La clearance plasmatica totale di trimetoprim è uguale a 1,9 ml/min/kg e quella di sulfametoxazolo è pari a 0,32 ml/min/kg. Una piccola frazione di ciascuna sostanza viene eliminata con le feci.

Proprietà farmacocinetiche in popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

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

Anziani

Poiché trimetoprim viene eliminato in larga misura per via renale in forma immodificata e tenendo conto che la clearance della creatinina diminuisce fisiologicamente con l'età, ci si deve attendere una riduzione nella clearance renale e totale di trimetoprim. La farmacocinetica di sulfametoxazolo dovrebbe essere influenzata in maniera minore dall'avanzare dell'età poiché la clearance renale di sulfametoxazolo è responsabile solo del 20 % della sua clearance totale.

Pazienti con compromissione renale

In pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina 15-30 ml/min), l'emivita di entrambi i componenti è prolungata, richiedendo un aggiustamento del regime posologico (vedere il paragrafo 4.2).

La dialisi peritoneale ambulatoriale continua o intermittente non contribuisce in modo significativo all'eliminazione di trimetoprim e sulfametoxazolo. Trimetoprim e sulfametoxazolo vengono rimossi in misura significativa durante l'emodialisi e l'emofiltrazione. Nei bambini con compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min), la clearance di trimetoprim è ridotta e la sua emivita prolungata. Il dosaggio di sulfametoxazolo+trimetoprim in questi pazienti deve basarsi sui valori della funzionalità renale.

Pazienti con compromissione epatica

La farmacocinetica di sulfametoxazolo+trimetoprim nei pazienti con funzionalità epatica moderatamente o gravemente compromessa non è ritenuta significativamente differente da quella osservata nei soggetti sani.

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 è diminuita per entrambe le sostanze.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sorbitolo (E420), cellulosa microcristallina, carmellosa sodica, metile paraidrossibenzoato (E218), propile paraidrossibenzoato (E216), polisorbato 80, aroma di banana (contiene glicole propilenico (E1520)), aroma di vaniglia (contiene etanolo) e acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

Usare entro 8 settimane dalla prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C dopo la prima apertura.
Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato contenente 100 ml di sospensione orale.
Cucchiaino dosatore graduato a 1,25/2,5/5 ml trasparente.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessun requisito particolare.

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

Conservare il cucchiaino dosatore con il prodotto nel confezionamento secondario.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EUMEDICA Pharmaceuticals GmbH
Basler Straße 126
79540 Lörrach
Germania

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. 048950012 -

"40 mg/ml + 8 mg/ml sospensione orale" 1 flacone in vetro da 100 ml con cucchiaino dosatore

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10-aprile-2021

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco