

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

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

sulfametoksazol, trimetoprim

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je SULOTRIM i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati SULOTRIM
3. Kako uzimati SULOTRIM
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati SULOTRIM
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je SULOTRIM i za što se koristi

SULOTRIM je antibakterijski lijek za sustavnu primjenu, a predstavlja kombinaciju sulfametoksazola i trimetoprima. Kao i svi antibiotici, SULOTRIM je djelotvoran prema određenim sojevima bakterija te je prikladan u liječenju samo određenih vrsta bakterijskih infekcija.

Primjena SULOTRIM tableta preporučuje se samo kada, prema procjeni liječnika, moguća korist prevladava moguće rizike za bolesnika. Prednost bi trebalo dati pojedinačnim antibioticima.

SULOTRIM tablete se primjenjuju u liječenju ili prevenciji:

- upale pluća (pneumonija) izazvane gljivicom *Pneumocystis jirovecii*
- infekcija izazvanim parazitom *Toxoplasma* (toksoplazmoza).

SULOTRIM tablete se primjenjuju u liječenju:

- infekcija mokraćnih puteva
- naglog pogoršanja kroničnog bronhitisa
- akutne upale srednjeg uha
- nokardioze (infekcije koja zahvaća pluća, kožu i mozak).

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

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati SULOTRIM

Nemojte uzimati SULOTRIM tablete:

- ako ste alergični na djelatne tvari ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

HALMED
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

Privitak:

1. Sažetak opisa svojstava lijeka, dostavlja se elektroničkom poštom
2. Uputa o lijeku, dostavlja se elektroničkom poštom



DOSTAVITI:

1. Belupo lijekovi i kozmetika d.d., Ulica Danica 5, 48000 Koprivnica, Hrvatska
2. Pismohrana

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

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

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

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

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

Doziranje u djece mlađe od 12 godina pri liječenju akutnih infekcija

Doziranje prema životnoj dobi

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

Djeca starija od 6 godina:

1 tableta SULOTRIM 400 mg + 80 mg svakih 12 sati.

Djeca od 6 tjedana do 6 godina:

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

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

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

Doziranje prema kilogramu tjelesne težine

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

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

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

Doziranje u starijih osoba pri liječenju akutnih infekcija

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

Doziranje u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre pri liječenju akutnih infekcija

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

- ako ste preosjetljivi na sulfonamide. Ovo uključuje derivate sulfonilureje za liječenje šećerne bolesti (primjerice gliklazid ili glibenklamid) i lijekove za mokrenje (primjerice bendroflumetiazid).
- ako imate poremećaj krvi
- ako ste ikad imali probleme s krvi koji su uzrokovali modrice ili krvarenje (trombocitopenija) uz primjenu lijekova iz skupine sulfonamida i/ili trimetoprim
- ako imate teški poremećaj funkcije jetre ili bubrega
- ako imate neuobičajeno nisku razinu enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaza.

Kombinacija sulfametoksazola i trimetoprima ne smije se davati djeci u dobi do 6 tjedana života.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete SULOTRIM tablete:

- ako imate tešku alergiju ili astmu
- ako ste prethodno imali alergijsku kožnu reakciju kao što je Stevens-Johnsonov sindrom ili toksičnu epidermalnu nekrolizu s pojavom mjehurića na koži, u ustima, očima i spolovilu; ove reakcije vrlo rijetko mogu imati smrtni ishod
- ako imate porfiriju (rijetki krvni poremećaj koji zahvaća kožu i živčani sustav)
- ako imate nedostatak folatne kiseline (nedostatak ovog vitamina uzrokuje anemiju s pojavom bljedila, umorom, slabošću i kratkim dahom)
- ako ste prethodno imali žuticu sa žutilom kože i bjeloočnica
- ako imate metabolički poremećaj tzv. fenilketonuriju, pri čemu niste na odgovarajućoj dijeti preporučenoj za taj poremećaj
- ako ste stariji od 65 godina
- ako ste premršavi ili pothranjeni
- ako imate previsoku razinu kalija u krvi.

Ovaj lijek može utjecati na Vaš srčani ritam. Ako za vrijeme terapije primijetite nepravilan srčani ritam ili palpitacije, odmah se obratite liječniku jer ove reakcije mogu biti ozbiljne.

Ako osjetite iznenadno pogoršanje kašlja i nedostatak zraka, odmah o tome obavijestite svojeg liječnika.

Hemofagocitna limfohistiocitoza

Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi prekomjernih reakcija imunosnog sustava zbog poremećaja mehanizma aktivacije bijelih krvnih stanica, što dovodi do upala (hemofagocitne limfohistiocitoze), a stanje može biti opasno po život ako se ne dijagnosticira i ne liječi u ranoj fazi. Ako istodobno ili s kratkom odgodom osjetite nekoliko simptoma kao što su vrućica, otečene žlijezde, osjećaj slabosti, omaglica, nedostatak zraka, modrice ili kožni osip, odmah se javite svojem liječniku.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas ili pak, niste sigurni, javite se svom liječniku.

Drugi lijekovi i SULOTRIM tablete

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Ukoliko ste zaprimljeni u bolnicu, obavijestite nadležnog liječnika da uzimate SULOTRIM tablete, kao i o bilo kojim drugim lijekovima koje uzimate.

Određeni lijekovi mogu ometati djelovanje SULOTRIM tableta i obrnuto.

Obavijestite liječnika ako uzimate:

- lijekove za mokrenje (diuretici)
- lijekove za liječenje i prevenciju malarije, kao i za liječenje proljeva (pirimetamin)
- lijekove nakon transplantacije organa i za regulaciju imunološkog sustava (ciklosporin)
- lijekove protiv zgrušavanja krvi (varfarin)
- lijekove za liječenje epilepsije (fenitoin)
- lijekove za liječenje šećerne bolesti (tzv. sulfonilureje kao što je glibenklamid, glipizid ili tolbutamid)
- lijekove za liječenje poremećaja srčanog ritma (digoksin, prokainamid)

H A L M E D

21 - 10 - 2025

ODOBRENO

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

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

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

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

Liječenje pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii*

Potrebno je veće doziranje od uobičajenoga.

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

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

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

Prevenција pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii*

Sljedeće su mogućnosti doziranja u odraslih:

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

Mogućnosti doziranja u djece:

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

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

Dnevna doza iznosi približno 150 mg trimetoprima/m² tjelesne površine i 750 mg sulfametoksazola/m² tjelesne površine na dan. Ukupna dnevna doza ne bi smjela premašiti 320 mg trimetoprima i 1600 mg sulfametoksazola.

Liječenje nokardioze

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

Preporučuje se za odrasle:

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

- lijekove za liječenje Parkinsonove bolesti, multiple skleroze, gripe, infekcije herpes zosterom (amantadin)
- lijekove za liječenje infekcije HIV-om (zidovudin, lamivudin)
- lijekove koji povećavaju razinu kalija u krvi poput steroida (primjerice prednizolon) i digoksin
- lijekove za liječenje karcinoma i regulaciju imunološkog sustava (metotreksat).

SULOTRIM tablete s hranom i pićem

Kako bi spriječili moguću pojavu mučnine ili proljeva, preporučuje se da tablete uzimate s hranom ili tekućinom. Iako je bolje da lijek uzimate s hranom, moguća je primjena i na prazan želudac. Tijekom liječenja SULOTRIM tabletama potrebno je uzimati dovoljno tekućine.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nema podataka o štetnom djelovanju SULOTRIM tableta primijenjenih u terapijskim dozama na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

SULOTRIM tablete sadrže natrij

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

3. Kako uzimati SULOTRIM

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uobičajeno doziranje za odrasle i djecu stariju od 12 godina

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

Uobičajeno doziranje u djece mlađe od 12 godina

Djeca starija od 6 godina:

1 tableta SULOTRIM 400 mg + 80 mg svakih 12 sati.

Djeca od 6 tjedana do 6 godina:

Doziranje u djece određuje se prema životnoj dobi te prema kilogramu tjelesne težine.

Doziranje za djecu je približno 30 mg sulfametoksazola i 6 mg trimetoprima na kilogram tjelesne težine tijekom 24 sata, podijeljeno u dvije jednake doze.

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

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

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

Liječenje i prevencija toksoplazmoze

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

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

Način primjene

Lijek je namijenjen za oralnu primjenu.

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

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- značajno oštećenje jetrenog parenhima
- teška bubrežna insuficijencija pri čemu nije moguće ponavljati mjerenje koncentracije lijeka u plazmi
- postojeća ili teška krvna diskrazija
- deficit glukoza-6-dehidrogenaze
- u anamnezi lijekom izazvana imuna trombocitopenija, koja je povezana s prethodnim uzimanjem trimetoprima i/ili sulfonamida (vidjeti dio 4.4.)
- primjena u djece tijekom prvih 6 tjedana života.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

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

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

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

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

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

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

Poseban režim doziranja

Doziranje lijeka i duljina trajanja liječenja ovisi o vrsti i težini infekcije. Liječnik može propisati drugačiju dozu od prethodno navedenih te drugačiju duljinu primjene lijeka u sljedećim slučajevima:

- u liječenju infekcije mokraćnih puteva
- u liječenju i sprječavanju upale pluća izazvane gljivicom *Pneumocystis jirovecii*
- u liječenju infekcija izazvanim parazitom *Toxoplasma* (toksoplazmoza) ili bakterijom *Nocardia* (nokardioza).

Ako imate poremećenu funkciju bubrega, liječnik će propisati manju dozu lijeka te preporučiti određivanje koncentracije lijeka u krvi kako bi utvrdio djeluje li lijek ispravno.

Ako uzimate SULOTRIM tablete tijekom duljeg razdoblja, liječnik će preporučiti određivanje koncentracije lijeka u krvi kako bi utvrdio djeluje li lijek ispravno te propisati uzimanje vitaminskog nadomjeska s folatnom kiselinom istodobno sa SULOTRIM tabletama.

Ako uzmete više SULOTRIM tableta nego što ste trebali

Ukoliko ste slučajno uzeli više SULOTRIM tableta nego što Vam je liječnik propisao, odmah se javite najbližoj hitnoj pomoći ili o tome obavijestite svog liječnika. Uzmite preostale tablete ili uputu o lijeku sa sobom kako bi zdravstveni djelatnici kojima ste se obratili znali točno koji ste lijek uzeli. Simptomi predoziranja očituju se mučninom, povraćanjem, omaglicom i smetenošću.

Ako ste zaboravili uzeti SULOTRIM tablete

Ako propustite uzeti dozu lijeka, treba je uzeti čim prije. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite svom liječniku i prestanite s uzimanjem lijeka, ako osjetite jedan od sljedećih simptoma nakon uzimanja ovog lijeka budući da oni mogu postati ozbiljni:

- odmah nazovite službu za hitnu medicinsku pomoć ako nakon uzimanja ovog lijeka osjetite više simptoma kao što su vrućica, vrlo nizak krvni tlak ili povećana brzina srčanih otkucaja jer to može biti znak šoka
- iznenadno piskanje pri disanju, otežano disanje, oticanje kapaka, lica, usana, svrbež (osobito ako zahvaća cijelo tijelo) budući da to može biti znak teške alergijske reakcije
- teški ili dugotrajni proljev (u kojem se može nalaziti krv ili sluz) tijekom liječenja budući da ovo može biti znak ozbiljne upale crijeva
- teški osip na koži koji uzrokuje crvenilo i ljuštenje, budući da to može biti znak ozbiljne kožne reakcije Stevens-Johnsonovog sindroma (bolest kože i sluznica koja se odlikuje vrućicom, erozijom u ustima, teškom upalom oka i kožnim promjenama na cijelom tijelu) ili toksične epidermalne nekrolize (oštećenje kože i sluznica usne šupljine, očiju i spolnih organa, sluznice crijeva te dišnog sustava)
- ubrzane ili nepravilne otkucaje srca.

Ostale nuspojave prikazane su prema učestalosti pojavljivanja.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- visoka razina kalija u krvi koja može izazvati poremećaj rada srca (palpitacije).

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

H A L M E D
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

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

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

U osoba s deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze može nastupiti hemoliza.

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

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

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

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

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

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

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

Trombocitopenija

Trombocitopenija uzrokovana kombinacijom sulfametoksazola i trimetoprima može biti imunološki posredovan poremećaj, tzv. lijekom-inducirana imuna trombocitopenija (engl. DITP - *drug-induced immune thrombocytopenia*). Zabilježeni su teški, po život opasni slučajevi trombocitopenije, u pojedinim slučajevima sa smrtnim ishodom. Ukoliko dođe do naglog pada broja trombocita, obično unutar 5 do 10 dana nakon početka uzimanja kombinacije sulfametoksazola i trimetoprima, liječenje navedenom kombinacijom mora se prekinuti. Pad broja trombocita može biti praćen većim krvarenjima i razvojem mukoznog krvarenja (purpura, epistaksa).

Trombocitopenija obično prolazi unutar jednog tjedna nakon prestanka uzimanja kombinacije sulfametoksazola i trimetoprima.

U bolesnika koji tijekom liječenja razviju ili u anamnezi imaju lijekom induciranu imunu trombocitopeniju povezanu s prethodnim uzimanjem trimetoprima i/ili sulfonamida kontraindicirana je primjena kombinacije sulfametoksazola i trimetoprima (vidjeti dio 4.3.).

Respiratorna toksičnost

Tijekom terapije kotrimoksazolom zabilježeni su vrlo rijetki, teški slučajevi toksičnosti koji katkad prelaze u akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Pojava znakova plućne bolesti kao što su kašalj, vrućica i dispneja u vezi s radiološkim znakovima plućnih infiltrata te pogoršanje

- gljivična infekcija (kandidijaza) usta ili rodnice
- glavobolja
- mučnina
- proljev
- kožni osip.

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- povraćanje.

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- vrućica (povišena tjelesna temperatura) ili učestale infekcije
- upala sluznice u usnoj šupljini, upala jezika
- koprivnjača (izdignute, crvene ili bijele mrlje na koži koje svrbe)
- upala oka s pojavom boli i crvenila
- pojava osipa ili sunčevih opeklini pri boravku na otvorenom prostoru (čak i kada je oblačan dan)
- niska razina natrija u krvi
- niska razina leukocita, neutrofila, trombocita (niska razina trombocita može biti popraćena neočekivanim krvarenjem ili nastankom masnica i točkastih podljeva)
- visoka razina eozinofila
- slabost, umor, neraspoloženost, bljedilo (anemija)
- žutica (žuta boja kože i bjeloočnice). Ovo se može pojaviti istodobno s neočekivanim krvarenjem ili izbijanjem modrica na koži.
- bolovi u prsima, mišićima ili zglobovima te mišićna slabost
- artritis
- tegobe s mokrenjem, pojačano ili smanjeno mokrenje, krvava ili zamućena mokraća
- bubrežne tegobe
- iznenadna glavobolja ili ukočenost vrata, udružena s vrućicom (povišena tjelesna temperatura)
- otežana kontrola pokreta
- napadaji
- osjećaj neravnoteže ili omamljenost
- zujanje ili ostali zvukovi u ušima
- žarenje ili trnci u šakama i stopalima
- priviđenja (halucinacije)
- depresija
- bolovi u mišićima i/ili mišićna slabost u bolesnika s HIV infekcijom
- manjak apetita
- niska razina šećera u krvi (hipoglikemija)
- upala gušterače (pankreatitis) pri čemu se mogu javiti bolovi u trbuhu, mučnina, povraćanje, slabost, znojenje, vrućica i/ili blaga žutica.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- životno ugrožavajući poremećaj srčanog ritma
- ljubičasti, uzdignuti, bolni čirevi na udovima, a ponekad i na licu i vratu uz pojavu groznice (Sweetov sindrom).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**.

Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

plućne funkcije mogu biti prvi znakovi ARDS-a. U tim slučajevima treba prekinuti liječenje kotrimoksazolom i primijeniti odgovarajuću terapiju.

5. Kako čuvati SULOTRIM

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
Lijek čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji. Rok valjanosti se odnosi na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što SULOTRIM sadrži

Jedna SULOTRIM 400 mg + 80 mg tableta sadrži 400 mg sulfametoksazola i 80 mg trimetoprima.
Pomoćne tvari su: mikrokristalična celuloza; prethodno geliran škrob; povidon; natrijev škroboglikolat, vrste A; magnezijev stearat.

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

Pomoćne tvari su: mikrokristalična celuloza; povidon; umrežena karmelozanatrij; magnezijev stearat.

Kako SULOTRIM tablete izgledaju i sadržaj pakiranja

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

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

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

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

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.

Ulica Danica 5

48 000 Koprivnica

Način i mjesto izdavanja lijeka

Lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

Ova uputa je posljednji put revidirana u listopadu 2025.

H A L M E D
21 - 10 - 2025
ODOBRENO

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)

Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi HLH-a u bolesnika liječenih kotrimoksazolom. HLH je sindrom patološke aktivacije imunskog sustava koji je opasan po život i koji karakteriziraju klinički znakovi i simptomi prekomjerne sistemske upale (npr. vrućica, hepatosplenomegalija, hipertrigliceridemija, hipofibrinogenemija, visoke razine serumskog feritina, citopenije i hemofagocitoza). Stanje bolesnika kod kojih se razvijaju rani znakovi patološke aktivacije imunskog sustava treba odmah procijeniti. Ako se dijagnosticira HLH, treba prekinuti terapiju kotrimoksazolom.

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

SULOTRIM tablete sadrže natrij

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kotrimoksazol može povećati razinu slobodnog metotreksata u plazmi.

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

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

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

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

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

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

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

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

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

Dojenje

H A L M E D

21 - 10 - 2025

O D O B R E N O

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

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

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

Klasifikacija nuspojava prema učestalosti je sljedeća:

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

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Često	Kandidijaza
Krvožilni poremećaji	Nepoznato	Cirkulacijski šok ⁷
Poremećaji krvi i limfnog sustava ¹	Vrlo rijetko	Leukopenija, neutropenija, trombocitopenija, agranulocitoza, megaloblastična anemija, aplastična anemija, hemolitička anemija, methemoglobinemija, eozinofilija, purpura i hemoliza u pojedinim bolesnika s deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze
	Nepoznato	Imuna trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko	Serumska bolest, anafilaksija, alergijski miokarditis, angioedem, vrućica, alergijski vaskulitis sličan Henöch-Schöenleinovoj purpuri, <i>periarteritis nodosa</i> i sistemski lupus
Poremećaji metabolizma i prehrane ²	Vrlo često	Hiperkalijemija
	Vrlo rijetko	Hipoglikemija, hiponatrijemija i anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo rijetko	Depresija i halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo rijetko	Aseptični meningitis ³ , konvulzije, periferni neuritis, ataksija, vrtoglavica, zujanje u ušima i omaglica
Poremećaji oka	Vrlo rijetko	Uveitis

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

Opis odabranih nuspojava

¹*Poremećaji krvi i limfnog sustava*

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

²*Poremećaji metabolizma i prehrane*

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

³*Aseptični meningitis*

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

⁴*Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja*

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

⁵*Poremećaji jetre i žuči*

Kod nekroze jetre i kolestatske žutice mogući je smrtni ishod

⁶*Nuspojave povezane s liječenjem pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii**

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

⁷*Cirkulacijski šok*

Slučajevi cirkulacijskog šoka, često popraćenog vrućicom i bez odgovora na standardno liječenje preosjetljivosti, prijavljeni su pri primjeni kombinacije sulfametoksazola i trimetoprima, uglavnom u imunokompromitiranih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Najčešći simptomi i znakovi predoziranja su sljedeći: mučnina, omaglica, povraćanje i konfuzija. Kod akutnog predoziranja trimetoprimom zabilježena je i depresija koštane srži. Ako nije nastupilo povraćanje, poželjno je izazivanje povraćanja. Ispiranje želuca je korisno, premda je apsorpcija iz gastrointestinalnog trakta uglavnom vrlo brza i potpuna unutar otprilike dva sata, što ne mora biti tako i kod predoziranja. Ovisno o statusu bubrežne funkcije, primjena tekućine se preporučuje ako je diureza slaba. U eliminaciji sulfametoksazola i trimetoprima nije učinkovita peritonealna dijaliza, a hemodijaliza je učinkovita u ograničenoj mjeri.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Mehanizam bakterijske rezistencije

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

Rezistencija na sulfametoksazol pojavljuje se putem različitih mehanizama. Bakterijske mutacije uzrokuju porast koncentracije PABA te stoga onemogućavaju djelovanje sulfametoksazola, što rezultira u smanjenju inhibitornog učinka na enzim dihidopteroatnu sintetazu. Sljedeći mehanizam rezistencije je posredovan plazmidima te rezultira stvaranjem izmijenjenog enzima dihidopteroatne sintetaze sa smanjenim afinitetom za sulfametoksazol u odnosu na divlji tip enzima.

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

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

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

Referentne vrijednosti

EUCAST vrijednosti

Enterobacteriaceae: $O \leq 2$ $R > 4$

S. maltophilia: $O \leq 4$ $R > 4$

Acinetobacter: $O \leq 2$ $R > 4$

Staphylococcus: $O \leq 2$ $R > 4$

Enterococcus: $O \leq 0,032$ $R > 1$

Streptococcus ABCG: $O \leq 1$ $R > 2$

Streptococcus pneumoniae: $O \leq 1$ $R > 2$

Hemophilus influenza: $O \leq 0,5$ $R > 1$

Moraxella catarrhalis: $O \leq 0,5$ $R > 1$

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

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

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

Antibakterijski spektar

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

Slijedi prikaz osjetljivosti pojedinih bakterija na trimetoprim/sulfametoksazol.

Gram pozitivni aerobi

Staphylococcus aureus

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus pyogenes

Gram negativni aerobi

Enterobacter cloacae

Haemophilus influenzae

H A L M E D

21 - 10 - 2025

O D O B R E N O

Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Salmonella spp.
Stenotrophomonas maltophilia
Yersinia spp.

Sojevi u kojih stečena rezistencija može biti problem:

Gram pozitivni aerobi

Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Nocardia spp.
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus pneumoniae

Gram negativni aerobi

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

Neujednačeno rezistentni organizmi:

Gram negativni aerobi

Pseudomonas aeruginosa
Shigella spp.
Vibrio cholera

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Distribucija

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

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

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

Biotransformacija

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

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

Eliminacija

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

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

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

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

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

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

SULOTRIM 400 mg + 80 mg tablete

celuloza, mikrokristalična

škrob, prethodno geliran

povidon

natrijev škroboglikolat, vrsta A

magnezijev stearat

SULOTRIM forte 800 mg + 160 mg tablete

HALMED

21 - 10 - 2025

ODOBRENO

celuloza, mikrokristalična
povidon
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

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

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

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SULOTRIM 400 mg + 80 mg tablete: HR-H-932012397
SULOTRIM FORTE 800 mg + 160 mg tablete: HR-H-305750482

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. srpnja 1993.
Datum posljednje obnove: 14. veljače 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21. listopada 2025.

H A L M E D
21 - 10 - 2025
O D O B R E N O