

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BACTRIM, 40 mg+8 mg/ml siirup

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml siirupit sisaldab
Sulfametoksasool 40 mg
Trimetoprim 8 mg
INN. Trimethoprimum, sulfamethoxazolum

Üks mõõtlusikatäis (5 ml) sisaldab 200 mg sulfametoksasooli ja 40 mg trimetoprimi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kollakas valge kuni oranži värvusega siirup.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Trimetoprimi ja sulfametoksasooli kombinatsioonile tundlike mikroorganismide poolt tekitatud infektsioonid: kroonilise bronhiidi ägenemine, kuseteede infektsioon, pneumotsüstoos. Antibiootikumide määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

Trimetoprimi ja sulfametoksasooli kombinatsioon on näidustatud kasutamiseks täiskasvanutel, noorukitel, lastel ja imikutel alates 6 nädala vanusest.

Kliiniliselt oluline toimespekter. Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Pneumocystis jiroveci, Staphylococcus (välja arvatud metitsilliinresistentne *Staphylococcus aureus* ja metitsilliinresistentne *Staphylococcus epidermidis*), viridans-streptokokid; uriinis saavutatavate kontsentratsioonide korral: *Enterobacter, Escherichia coli, Klebsiella, Proteus mirabilis, Staphylococcus saprophyticus*.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudne manustamine.

Tavalised annused kuni 12-aastastele lastele.

Soovitav annus lastele on 6 mg/kg trimetoprimi ja 30 mg/kg sulfametoksasooli ööpäevas. Järgnevas tabelis on toodud lapse vanusele vastavad laste annused, mis on ligikaudu võrdväärsed nende soovitatavate annusega.

Tabel 1. Tavalised annused kuni 12-aastastele lastele.

Vanus	Mõõtlusikatäite arv (siirupi kogus) – iga 12 tunni järel
6 nädalat...5 kuud	½ (2,5 ml)
6 kuud...5 aastat	1 (5 ml)

6 aastat...12 aastat	2 (10 ml)
----------------------	-----------

Tavalised annused täiskasvanutele ja üle 12-aastastele lastele.

Tabel 2. Tavalised annused täiskasvanutele ja üle 12-aastastele lastele.

	Siirupi mõõtühikud (mõõtlusikatäis = 5 ml)	
	hommik	õhtu
Tavaline annus	4 (20 ml)	4 (20 ml)
Minimaalne annus ja annus pikaajaliseks raviks (üle 14 päeva)	2 (10 ml)	2 (10 ml)
Suur annus (eriti tõsiste infektsioonide puhul)	6 (30 ml)	6 (30 ml)

Ravi kestus

Ägedate infektsioonide raviks tuleb Bactrim'i manustada vähemalt 5 päeva jooksul või kuni patsient on olnud sümptomitevaba vähemalt 2 päeva. Kui kliinilist paranemist ei ole ilmnenud pärast 7 päeva kestnud ravi, tuleb patsiendi seisundit uuesti hinnata.

Annustamise erijuhised

Pneumocystis jiroveci pneumoonia:

Soovitav annus on kuni 20 mg/kg trimetoprimi ja kuni 100 mg/kg sulfametoksasooli ööpäevas, mis manustatakse võrdseteks annusteks jaotatuna iga 6 tunni järel 14 päeva jooksul.

Alljärgnevas tabelis on toodud kehakaalu järgi maksimaalsed annused *Pneumocystis jiroveci* pneumoonia raviks.

Tabel 3. Maksimaalsed annused kehakaalu järgi *Pneumocystis jiroveci* pneumoonia raviks.

Kehakaal	Iga 6 tunni järel manustatav annus
kg	Mõõtühikud (mõõtlusikatäis = 5 ml)
8	1 (5 ml)
16	2 (10 ml)
24	3 (15 ml)
32	4 (20 ml)
40	5 (25 ml)
48	6 (30 ml)
64	8 (40 ml)
80	10 (50 ml)

Pneumocystis jiroveci pneumoonia (profülaktika)

Lastele soovitatav annus on 150 mg/m² ööpäevas trimetoprimi ja 750 mg/m² ööpäevas sulfametoksasooli suu kaudu võrdseteks annusteks jaotatuna kaks korda päevas kolmel järjestikusel päeval nädalas. Ööpäevane koguanus ei tohi ületada 320 mg trimetoprimi ja 1600 mg sulfametoksasooli.

Juhised lapse kehapiinna suurusele vastava soovitatud annuse saamiseks *Pneumocystis jiroveci* pneumoonia profülaktikaks on toodud alljärgnevas tabelis.

Tabel 4. Juhised lastele soovitatava annuse saamiseks *Pneumocystis jiroveci* pneumoonia profülaktikaks.

Kehapindala m²	Iga 12 tunni järel manustatav annus mõõtlusikatäite arv (siirupi kogus)
0,26	½ (2,5 ml)
0,53	1 (5 ml)
1,06	2 (10 ml)

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidele soovitatavad annused on toodud alljärgnevas tabelis.

Tabel 5. Soovitatavad annused neerukahjustusega patsientidele.

Kreatiniini kliirens	Soovitatav annus
>30 ml/min	Tavaline annus
15...30 ml/min	Pool tavalisest annusest
<15 ml/min	Bactrim'i ei tohi kasutada (vt lõik 4.3)

Dialüüsi saavad patsiendid

Hemodialüüsi saavatele patsientidele tuleb alguses manustada tavaline küllastusannus, millele järgneb lisaks poole annuse manustamine pärast igat hemodialüüsi seansi.

Peritoneaaldialüüsiga eemaldatakse organismist minimaalses koguses manustatud trimetoprimi ja sulfametoksasooli. Trimetoprimi-sulfametoksasooli kasutamine peritoneaaldialüüsi saavatel patsientidel ei ole soovitatav.

Eakad

Normaalse neerufunktsiooniga eakatele patsientidele määratakse tavaline täiskasvanu annus.

Manustamisviis

Ravimit tuleks eelistatult võtta pärast sööki.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Märkimisväärne maksaparenhüümi kahjustus.
- Raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 15 ml/min (vt lõik 4.2)). Bactrim'i ei tohi kasutada esimesel kuuel elunädalal.
- Bactrim'i ei tohi kasutada kombinatsioonis dofetiliidiga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Bactrim'i tuleks kasutada ainult juhul, kui ravist saadav kasu ületab arsti hinnangul võimalikud riskid; kaaluda tuleb ühe efektiivse antibakteriaalse ravimi kasutamist. Järgida tuleb kehtivaid antibiootikumide kasutamise juhiseid ja kohalikke resistentsusandmeid.

Kuna bakterite *in vitro* tundlikkus antibiootikumide suhtes varieerub geograafiliselt ja aja jooksul, tuleb antibiootilise ravi määramisel arvestada kohalikke juhiseid. Bactrim'i tohib kasutada ainult infektsioonide raviks või ennetamiseks, mille puhul on tõestatud või kindlalt kahtlustatav, et neid põhjustavad tundlikud bakterid või muud mikroorganismid. Vastavate andmete puudumisel võivad kohalikud epidemioloogilised ja tundlikkusandmed kaasa aidata sobiva antibiootilise ravi empiirilisele valikule.

Kõrvaltoimete riski vähendamiseks peab Bactrim-ravi kestus olema nii lühiajaline kui võimalik, eriti eakatel patsientidel.

Ülitundlikkus- ja allergilised reaktsioonid

Nahalööbe või ükskõik millise muu tõsise kõrvaltoime tekkimisel tuleb ravi koheselt peatada.

Bactrim'i tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on anamneesis tõsine allergia ja bronhiaalastma.

Respiratoorne toksilisus

Ko-trimoksasooli ravi ajal on väga harva teatatud respiratoorse toksilisuse rasketest juhtudest, mis mõnikord progresseerusid ägeda respiratoorse distressi sündroomiks (ARDS). Kopsunähtude, näiteks köha, palaviku ja düspnoe tekkimine koos kopsuinfiltreeritud röntgenoloogiliste leidudega ja

kopsufunktsiooni halvenemine võivad olla ARDSi esialgsed nähud. Sellisel juhul tuleb ko-trimoksaasooli kasutamine lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Renaalsed toimed

Sulfoonamiidid (sh Bactrim) võivad põhjustada diureesi suurenemist, eriti kardiaalset päritolu tursetega patsientidel.

Patsientidel, kes saavad suures annuses Bactrim'i, mida kasutatakse *Pneumocystis jiroveci* pneumoonia raviks, või Bactrim'i tavaliste annuste manustamisel patsientidele, kellel esinevad olemasolevad kaaliumi ainevahetuse häired, neerupuudulikkus või kes saavad hüperkaleemiat põhjustavaid ravimeid, tuleb hoolega jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja neerufunktsiooni (vt lõik 4.5).

Tõsised kõrvaltoimed

Harva on esinenud surmaga lõppenud kõrvaltoimeid, sh vere düskraasiad, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) ja fulminantne maksanekroos.

Tõsiste kõrvaltoimete tekkerisk on suurem eakatel patsientidel, kaasuvate haiguste (nt neeru- ja/või maksatalitluse häirete) korral ja teiste ravimite samaaegsel kasutamisel.

Neerukahjustuse korral tuleb annust korrigeerida vastavalt lõigus 4.2 toodud annustamise erijuhistele. Trimetoprimi-sulfametoksaasooli saavaid raske neerukahjustusega (st kreatiniini kliirens 15...30 ml/min) patsiente tuleb hoolega jälgida toksilisuse ilmingute, näiteks iivelduse, oksendamise ja hüperkaleemia suhtes.

Kõrvaltoimete, nt vere düskraasiate, raskete nahareaktsioonide (nt eksudatiivne multiformne erüteem (Stevensi-Johnsoni sündroom), toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom), ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ning äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos) ja fulminantse maksanekroosi korral on teatatud letaalsest lõppest, kuigi harva. Patsiente tuleb teavitada nahareaktsioonide nähtudest ja sümptomitest, samuti tuleb patsiente nende reaktsioonide suhtes hoolikalt jälgida. Nahareaktsioonide tekkerisk on suurim esimestel ravinädalatel. Stevens-Johnsoni sündroomi või toksilise epidermaalse nekrolüüsi (Lyelli sündroom) sümptomite või nähtude (nt progresseeruv nahalööve, sageli koos villide ja haiguskolletega limaskestadel) tekkimisel tuleb Bactrim-ravi lõpetada. Parimad tulemused saavutatakse varajasel diagnoosimisel ja kahtlustatava ravimi kohesel ärajätmisel. Ravi varasem lõpetamine on seotud parema prognoosiga. Kui patsientidel on Bactrim'i kasutamise ajal tekkinud Stevens-Johnsoni sündroom või toksiline epidermaalne nekrolüüs, ei tohi selle patsiendi ravi Bactrim'iga kunagi uuesti alustada.

Tõsiste hematoloogiliste häiretega patsientidele tohib Bactrim'i määrata ainult erandjuhtudel.

Trimetoprimi ja metotreksaadi kombinatsiooni kasutataval patsientidel on kirjeldatud pantsütoopenia teket (vt lõik 4.5).

Eakatel patsientidel või foolhappe puuduse või neerupuudulikkusega patsientidel võivad tekkida foolhappe puudusele viitavad hematoloogilised muutused. Sellisel juhul tuleb manustada foolhapet.

Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos (HLH)

Ko-trimoksaasooliga ravitud patsientidel on väga harva teatatud HLH juhtudest. HLH on eluohtlik patoloogilise immuunaktiivsiooni sündroom, mida iseloomustavad ülemäärase süsteemse põletiku kliinilised nähud ja sümptomid (nt palavik, hepatosplenomegalia, hüpertriglütserideemia, hüpofibrinogeneemia, seerumi suur ferritiinisaldus, tsütopeeniad ja hemofagotsütoos). Patsiente, kellel tekivad patoloogilised immuunaktiivsiooni varajased nähud, tuleb hinnata otsekohe. Kui HLH diagnoos kinnitatakse, tuleb ravi ko-trimoksaasooliga lõpetada.

Pikaajaline ravi

Kui Bactrim'i manustatakse pikaajaliselt, peab regulaarselt kontrollima vererakkude arvu. Kui täheldatakse ükskõik milliste vererakkude arvu olulist vähenemist, tuleb Bactrim-ravi lõpetada. Pikaajalist Bactrim-ravi saavatele (eriti neerupuudulikkusega) patsientidele tuleb regulaarselt teha uriinianalüüs ja neerufunktsiooni testid. Kristalluuria vältimiseks tuleb ravi ajal juua piisavas koguses vedelikku.

Hemolüüsi võimaluse tõttu tohib Bactrim'i glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi (G6PD) puudulikkusega patsientidele manustada ainult äärmise vajaduse korral ning ka siis ainult minimaalsetes annustes.

Nagu kõigi sulfoonamiidide sisaldavate ravimite puhul, peab olema ettevaatlik porfüüria või kilpnäärme funktsiooni häiretega patsientide ravimisel.

Patsientidel, kes on nn aeglased atsetüleerijad, võib olla suurem eelsoodumus idiosünkraatiliste reaktsioonide tekkeks sulfoonamiidide suhtes.

Bactrim sisaldab metüülparahüdroksübensoaati (E 218), propüülparahüdroksübensoaati (E 216), sorbitooli (E 420), propüleenglükooli (E 1520), etanooli ja naatriumi

Ravim sisaldab 2,5 mg metüülparahüdroksübensoaati (E 218) ja 0,5 mg propüülparahüdroksübensoaati (E 216) 5 ml-s. Metüülparahüdroksübensoaat ja propüülparahüdroksübensoaat võivad tekitada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi).

Ravim sisaldab 3,2 g sorbitooli (E 420) 5 ml-s. Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega. Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitool võib mõjutada teiste samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite biosaadavust. Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada, v.a äärmisel vajadusel. Sorbitool võib põhjustada seedetrakti vaevusi ja kerget kõhulahtisust.

Ravim sisaldab 24 mg propüleenglükooli (E 1520) 5 ml-s, mis vastab 4,8 mg/ml.

Ravim sisaldab 9 mg alkoholi (etanool) 5 ml-is. Alkoholi sisaldus selle ravimi 5 ml-is on väiksem kui 0,23 ml-s õlles või 0,10 ml-s veinis. Väike kogus alkoholi selles ravimis ei oma märkimisväärset toimet.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Trimetoprim on orgaaniliste katioonide transporter-2 (OCT2) inhibiitor ja nõrk CYP2C8 inhibiitor. Sulfametoksasool on nõrk CYP2C9 inhibiitor.

Trimetoprimi-sulfametoksasooli samaaegsel kasutamisel võib suureneda OCT2 poolt transporditavate ravimite süsteemne ekspositsioon. Sellisteks ravimiteks on näiteks dofetiliid, amantadiin, memantadiin ja lamivudiin.

Trimetoprimi-sulfametoksasooli ei tohi kasutada kombinatsioonis dofetiliidiga (vt lõik 4.3). On tõendeid selle kohta, et trimetoprim pärsib dofetiliidi eritumist. 160 mg trimetoprimi ja 800 mg sulfametoksasooli kombinatsiooni kaks korda päevas manustamisel koos dofetiliidiga annuses 500 µg kaks korda päevas nelja päeva jooksul suurenesid dofetiliidi kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) 103% ja maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 93%. Dofetiliid võib põhjustada raskekujulisi ventrikulaarseid arütmiaid, mis on seotud QT-intervalli pikenemisega, sh *torsade de pointes* tekkega, mis on otseselt seotud dofetiliidi plasmakontsentratsiooniga.

Amantadiini või memantadiini saavatel patsientidel võib suurenda neuroloogiliste kõrvaltoimete (nt deliiriumi ja müokloonuse) tekkerisk.

Trimetoprimi-sulfametoksasooli samaaegsel kasutamisel võib suurenda peamiselt CYP2C8 vahendusel metaboliseeruvate ravimite süsteemne ekspositsioon. Sellisteks ravimiteks on näiteks paklitakseel, amiodaroon, dapsoon, repagliniid, rosiglitason ja pioglitason.

Paklitakseelil ja amiodaroonil on kitsas terapeutiline indeks, mistõttu ei ole nende manustamine koos trimetoprimi-sulfametoksasooliga soovitatav.

Nii dapsoon kui trimetoprim-sulfametoksasool võivad põhjustada methemoglobineemiat, mistõttu on võimalik nii farmakokineetiliste kui farmakodünaamiliste koostoimete teke. Nii dapsooni kui trimetoprimi-sulfametoksasooli saavaid patsiente tuleb jälgida methemoglobineemia suhtes. Võimalusel tuleb kaaluda muu ravi kasutamist.

Repagliniidi, rosiglitasoni või pioglitasoni saavaid patsiente tuleb regulaarselt jälgida hüpoglükeemia suhtes.

Trimetoprimi-sulfametoksasooli samaaegsel kasutamisel võib suurenda peamiselt CYP2C9 vahendusel metaboliseeruvate ravimite süsteemne ekspositsioon. Sellisteks ravimiteks on näiteks kumariini derivaadid (varfariin, atsenokumarool, fenprokumoon), fenütoiin ja sulfonüüluurea derivaadid (glibenklamiid, gliklasiid, glipisiid, kloorpropamiid ja tolbutamiid).

Kumariini derivaate saavatel patsientidel tuleb kontrollida vere hüübimisnäitajaid.

Pärast trimetoprimi-sulfametoksasooli tavaliste annuste manustamist on täheldatud fenütoiini poolväärtusaja 39% pikenemist ja kliirensi 27% aeglustumist. Fenütoiini saavaid patsiente tuleb jälgida fenütoiini mürgistusnähtuse suhtes.

Sulfonüüluurea derivaate (sh glibenklamiid, gliklasiid, glipisiid, kloorpropamiid ja tolbutamiid) saavaid patsiente tuleb regulaarselt jälgida hüpoglükeemia suhtes.

Samaaegse ravi korral trimetoprimi-sulfametoksasooliga võib suurenda digoksiini sisaldus veres, eriti eakatel patsientidel. Seerumi digoksiinisaldust tuleb jälgida.

Farmakodünaamilised koostoimed ja määratlemata mehhanismiga koostoimed

Müelotoksiliste ja nefrotoksiliste kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskus võivad suurenda juhul, kui trimetoprimi-sulfametoksasooli manustatakse samaaegselt teiste ravimitega, mis on teadaolevalt müelosupressiivsed või seotud neerukahjustusega, nagu näiteks nukleosiidi analoogid, takroliimus, asatiopriin või merkaptopuriin. Patsiente, kes saavad trimetoprimi-sulfametoksasooli samaaegselt nimetatud ravimitega, tuleb jälgida hematoloogilise ja/või renaalse toksilisuse suhtes.

Vältida tuleb klosapiini samaaegset manustamist, sest sellel on teadaolevalt oluline agranulotsütoosi põhjustav toime.

Trombotsütopeenia suurenenud esinemissagedust on täheldatud eakatel patsientidel, kes saavad samaaegselt teatud diureetikume, peamiselt tiasiide. Diureetikume saavatel patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida trombotsüütide arvu.

Sulfoonamiidid (sh sulfametoksasool) võivad konkureerida plasmavalkudega seondumise ja samuti metotreksaadi renaalse transportsüsteemi pärast, mille tagajärjel suureneb metotreksaadi vaba fraktsioon ja süsteemne ekspositsioon. Trimetoprimi ja metotreksaadi samaaegsel kasutamisel on kirjeldatud pantsütopeenia teket (vt lõik 4.4). Trimetoprimil on madal afiinsus inimese dihidrofolaaadi reduktaasi suhtes, kuid ta võib suurendada metotreksaadi toksilisust, eriti kui esinevad riskifaktorid, nagu kõrge vanus, hüpoalbumineemia, neerufunktsiooni häired ja vähenenud luuüdi reserv ning metotreksaadi suurte annuste kasutamisel. Vältimaks metotreksaadi toimeid vereloomele, peab riskirühma patsientidel kasutama foolhapet või kaltsiumfolinaati.

Megaloblastiline aneemia võib aeg-ajalt tekkida patsientidel, kes saavad trimetoprimi-sulfametoksasooliga samaaegselt pürimetamiini malaaria profülaktikaks annustes üle 25 mg nädalas.

Trimetoprimi-sulfametoksasooli kaaliumi säästva toime tõttu peab olema ettevaatlik trimetoprimi-sulfametoksasooli manustamisel koos ravimitega, mis suurendavad seerumi kaaliumisisaldust, nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiini retseptorite blokaatorid, kaaliumi säästvad diureetikumid ja prednisoloon.

Patsientidel, kes kasutavad trimetoprimi-sulfametoksasooli ja tsüklosporiini neerusiirdamise järgselt, on täheldatud neerufunktsiooni mööduvat halvenemist.

Mõju diagnostilistele meetoditele

Trimetoprim-sulfametoksasool, eriti selles sisalduv trimetoprim, võib mõjutada metotreksaadi määramist seerumis, kui selleks kasutatakse konkureerivat valkudega seondumise meetodit, kus siduva valguna on kasutusel bakteriaalne dihidrofolaaadi reduktaas. Kui metotreksaadi määramiseks kasutatakse radioimmunaanalüüsi, siis vastav mõju puudub.

Trimetoprim ja sulfametoksasool võivad häirida ka kreatiniinisalduse määramist Jaffé alkaalse pikraadi reaktsiooni meetodil, põhjustades normiväärtuste suurenemist umbes 10% võrra.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Trimetoprim ja sulfametoksasool läbivad platsentaarbarjääri ning võivad seeläbi mõjutada foolhappe metabolismi. Juht-kontrolluuringud on näidanud seost foolhappe antagonistide ja väärarengute vahel. Loomkatsetes on näidatud, et väga suured kotrimoksasooli annused põhjustavad foolhappe antagonistidele iseloomulikke loote väärarenguid.

Kaks suuremahulist jälgimisuuringut on näidanud, et trimetoprimi või trimetoprim kombinatsioonis sulfametoksasooliga ravitud naistel tõuseb esimesel trimestril spontaanse abordi risk 2 kuni 3,5 korda võrreldes antibiootikumide mittekasutamise või penitsilliinide kasutamisega.

Seetõttu tohib Bactrim'i raseduse ajal (eriti esimesel trimestril) kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele. Bactrim'iga ravi saavatel rasedatel või rasedust planeerivatel naistel soovitatakse manustada 5 mg foolhapet ööpäevas. Raseduse lõpus tuleb Bactrim'i kasutamisest võimalusel hoiduda, kuna vastündinul võib tekkida kernikterus (vt lõik 5.2).

Imetamine

Nii trimetoprim kui sulfametoksasool erituvad rinnapiima. Kuigi rinnapiimaga lapseni jõudev Bactrim'i kogus on väike, tuleb kaaluda võimalikke riske lapsele (kernikterus, ülitundlikkus) (vt lõik 5.2).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puudub.

4.8 Kõrvaltoimed

Soovitatud annuste kasutamisel on Bactrim üldiselt hästi talutav. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on nahalööbed ja seedetrakti häired.

Allpool kasutatakse esinemissageduse järgmisi standardkategoriaid:

Väga sage $\geq 1/10$; sage $\geq 1/100$ ja $< 1/10$; aeg-ajalt $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$; harv $\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$ ning väga harv $< 1/10\ 000$; teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Trimetoprimi-sulfametoksasooliga ravitud patsientidel kirjeldatud kõrvaltoimed:

Vere ja lümfisüsteemi häired	Harv: Leukopeenia, granulotsütopeenia, trombotsütopeenia, aneemia (megaloblastiline, hemolüütiline/ autoimmuunne, aplastiline) Väga harv: Methemoglobineemia, agranulotsütoos, pantsütopeenia
Kardiaalsed häired	Väga harv: Allergiline müokardiit
Kaasasündinud häired ja rasedus, sünnitusjärgne periood ja perinataalsed seisundid	Teadmata: Spontaanne abort (vt lõik 4.6)
Kõrva ja labürindi kahjustused	Väga harv: Tinnitus, vertiigo
Silma kahjustused	Väga harv: Uveit Teadmata: Võrkkesta vaskuliit
Seedetrakti häired	Sage: Iiveldus, oksendamine Aeg-ajalt: Kõhulahtisus, pseudomembranoosne enterokoliit Harv: Glossiit, stomatiit Teadmata: Äge pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	Sage: Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine Aeg-ajalt: Bilirubiinisalduse suurenemine, hepatiit Harv: Kolestaas Väga harv: Maksanekroos Teadmata: Intrahepaatiline kolangiopaatia
Immuunsüsteemi häired	Väga harv: Ülitundlikkus-/ allergilised reaktsioonid (palavik, angioödeem, anafülaktoidsed reaktsioonid, seerumtõbi)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt: Seennakkused, nt kandidiaas
Uuringud	Teadmata: Hüperkaleemia, hüponatreemia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Harv: Hüpopglükeemia
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga harv: Rabdomüolüüs Teadmata: Liigesvalu, lihasvalu

Närvisüsteemi häired	<p>Aeg-ajalt: Krambid</p> <p>Harv: Neuropaatia (sh perifeerne neuriit ja paresteesia)</p> <p>Väga harv: Ataksia, aseptiline meningiit/meningiiditaolised sümptomid)</p> <p>Teadmata: Tserebraalne vaskuliit</p>
Psühhiaatrilised häired	Harv: Hallutsinatsioonid
Neerude ja kuseteede häired	<p>Sage: Vere uurealämmastiku tõus, seerumi kreatiniinisalduse suurenemine</p> <p>Aeg-ajalt: Neerufunktsiooni häired</p> <p>Harv: Kristalluuria</p> <p>Teadmata: Interstitsiaalne nefriit, diureesi suurenemine, urolitiaas</p>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<p>Väga harv: Kopsuinfiltraadid</p> <p>Teadmata: Kopsu vaskuliit</p>
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<p>Sage: Piirdunud ravimlööve, eksfoliatiivne dermatiit, lööve, makulopapuloosne lööve, morbilliformne lööve, erüteem, sügelus</p> <p>Aeg-ajalt: Urtikaaria</p> <p>Väga harv: Multiformne erüteem, valgustundlikkus, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos</p> <p>Teadmata: äge febriilne neutrofiilne dermatoos (Sweet'i sündroom)</p>
Vaskulaarsed häired	<p>Väga harv: Purpur, Henoch-Schönleini purpur</p> <p>Teadmata: Vaskuliit, nekrotiseeriv vaskuliit, granulomatoosne polüangiit, nodoosne polüarteriit</p>

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Enamik täheldatud hematoloogilisi muutusi on olnud kerged, asümptomaatilised ja ravi lõpetamise järgselt pöörduvad.

Nagu kõigi ravimite puhul, võivad ravimi koostisosade suhtes ülitundlikel patsientidel tekkida allergilised reaktsioonid. Bactrim'i puhul kõige sagedamini täheldatud nahareaktsioonid on olnud üldiselt kerged ja ravi lõpetamise järgselt kiiresti taanduvad.

Kirjeldatud on kopsuinfiltraatide teket, mida esineb eosinofiilse või allergilise alveoliidi korral. Need võivad avalduda selliste sümptomitena nagu kõha või õhupuudus (vt lõik 4.4).

Suures annuses trimetoprim, mida kasutatakse *Pneumocystis jiroveci* pneumoonia raviks, põhjustab märkimisväärsel arvul patsientidest seerumi kaaliumisisalduse progresseeruvat, kuid pöörduvat suurenemist. Isegi soovitatud annuste kasutamisel võib trimetoprim põhjustada hüperkaleemiat, kui seda manustatakse patsientidele, kellel esinevad olemasolevad kaaliumi ainevahetuse häired, neerupuudulikkus või kes saavad hüperkaleemiat põhjustavaid ravimeid (vt lõik 4.4).

Hüpoplükeemiat on kirjeldatud trimetoprimi-sulfametoksasooliga ravitud mittediabeetikutel, tavaliselt pärast mõned päevad kestnud ravi (vt lõik 4.5). Eriti ohustatud on neerufunktsiooni häirete, maksahaiguse või alatoitumusega patsiendid või patsiendid, kes saavad suurtes annustes trimetoprimi-sulfametoksasooli.

Mitmetel ägeda pankreatiidiga patsientidest esinesid tõsised haigused, sh AIDS.

Ko-trimoksasooliga ravitud patsientidel on teatatud urolitiaasi juhtudest.

Kirjeldatud on N-atsetüülsulfametoksasooli kristallide agregatsioonist tekkinud neerukive (kas 100% või osaliselt). Põhjuslik seos on määratletud konkreetsetelt Bactrimi metaboliitidest (kas 100% või osaliselt) moodustunud urolitiaasi puhul, kui patsiendi spetsiifilised riskitegurid on täidetud.

Trimetoprimi-sulfametoksasooli ohutus HIV-infektsiooniga patsientidel

HIV-infektsiooniga patsientidel esinevad ülejäänud patsientidega sarnased kõrvaltoimed. Kuid mõnedel kõrvaltoimetel võib olla suurem esinemissagedus ja erinev kliiniline pilt.

Erinevused puudutavad järgmisi organsüsteemi klasse:

<u>Organsüsteemi klass</u>	<u>Väga sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>
Vere ja lümfisüsteemi häired	Leukopeenia, granulotsütopeenia, trombotsütopeenia	
Seedetrakti häired	Isutus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik (tavaliselt koos makulopapuloosse lööbega)	
Maksa ja sapiteede häired	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	
Uuringud	Hüperkaleemia	Hüponatreemia
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüpoplükeemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Makulopapuloosne lööve, sügelus	

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Ägeda üleannustamise sümptomiteks võivad olla iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, peavalu, vertiigo, pearinglus, psüühika- ja nägemishäired; kristalluuria, hematuuria ja anuuria võivad tekkida rasketel juhtudel.

Kroonilise üleannustamise korral võivad tekkida luuüdi depressioon, mis avaldub trombotsütopeenia või leukopeenia kujul, ning muud foolhappe puudusest tingitud vere düskraasiad.

Ravi

Sõltuvalt sümptomitest võib kasutada järgmisi meetmeid: edasise imendumise vältimine, forsseeritud diureesi abil ravimi renaalse eritumise suurendamine (uriini leelistamine suurendab sulfametoksasooli eritumist), hemodialüüs (peritoneaaldialüüs ei ole efektiivne), verepildi ja elektrolüütide tasakaalu jälgimine. Kui tekib oluline verepildi muutus või nahakollasus, tuleb raviks kasutada spetsiaalseid meetmeid. Vältimaks trimetoprimi toimet vereloomele, võib olla vajalik foolhappe lihasesisene manustamine (kaltsiumfolinaat 3...6 mg 5...7 päeva jooksul).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: sulfoonamiidide kombinatsioonid trimetoprimiga, infektsioonivastane ravim, ATC-kood: J01EE01

Bactrim sisaldab kahte sünergistliku toimega toimeainet, mis blokeerivad järjestikusest kaks bakteriaalset ensüümi, mis katalüüsivad foolhappe biosünteesi järjestikuseid etappe mikroorganismis. See mehhanism tagab tavaliselt *in vitro* bakteritsiidse aktiivsuse kontsentratsioonide puhul, mille juures on üksikutel toimeainetel ainult bakteriostaatiline toime. Lisaks on Bactrim sageli efektiivne mikroorganismide vastu, mis on resistentsed ühe komponendi suhtes kahest.

Bactrim'il on *in vitro* antibakteriaalne toime paljude grampositiivsete ja gramnegatiivsete patogeene vastu, kuigi tundlikkus võib sõltuda geograafilisest piirkonnast.

Üldiselt tundlikud mikroorganismid (MIC < 80 mg/l)*

- Kokid: *Branhamella catarrhalis*.
- Gramnegatiivsed kepid: *Haemophilus influenzae* (β-laktamaas-positiivne, β-laktamaas-negatiivne), *Haemophilus parainfluenzae*, *E. coli*, *Citrobacter freundii*, muud *Citrobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, muud *Klebsiella* spp., *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, muud *Serratia* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*, muud *Yersinia* spp., *Vibrio cholerae*.
- Muud gramnegatiivsed kepid: *Edwardsiella tarda*, *Alcaligenes faecalis*, *Pseudomonas cepacia*, *Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei*.

Kliinilise kogemuse põhjal loetakse tundlikeks ka järgmised mikroorganismid: *Brucella*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis jiroveci*, *Cyclospora cayetanensis*.

Osaliselt tundlikud mikroorganismid (MIC = 80...160 mg/l)*

- Kokid: *Staphylococcus aureus* (metitsilliintundlik ja metitsilliinresistentne), *Staphylococcus* spp. (koagulaasnegatiivne), *Streptococcus pneumoniae* (penitsilliintundlik, penitsilliinresistentne).
- Gramnegatiivsed kepid: *Haemophilus ducreyi*, *Providencia rettgeri*, muud *Providencia* spp., *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Stenotrophomonas maltophilia* (varem *Xanthomonas maltophilia*).
- Muud gramnegatiivsed kepid: *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (peamiselt *A. baumannii*), *Aeromonas hydrophila*.

Resistentsed mikroorganismid (MIC > 160 mg/l)*

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

* Sulfametoksasooli ekvivalendid

Enne Bactrim'i empiirilist määramist peab teadma ravitavat infektsiooni põhjustavate bakterite resistentsuse kohalikku levimust Bactrim'i suhtes.

Resistentsuse välistamiseks (eriti infektsioonide puhul, mida tõenäoliselt põhjustavad osaliselt tundlikud patogeenid) tuleb hinnata isoleeritud mikroorganismi tundlikkust.

Tundlikkust Bactrim'i suhtes saab määrata standardiseeritud meetodite abil, nagu diski- või lahendusmeetodid, mida soovib CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*). CLSI poolt soovitatavad tundlikkuse kriteeriumid on toodud alljärgnevas tabelis.

Tabel 6. CLSI poolt soovitatavad tundlikkuse kriteeriumid

		Diski meetod*, inhibitsioonitsooni läbimõõt (mm)	Lahendusmeetod **, MIC (µg/ml)	
			Trimetoprim	Sulfametoksasool
<i>Enterobacteriaceae</i>	Tundlik	≥ 16	≤ 2	≤ 38
	Osaliselt tundlik	11 - 15	-	-
	Resistentne	≤ 10	≥ 4	≥ 76
<i>Acinetobacter</i> spp.	Tundlik	≥ 16	≤ 2	≤ 38
	Osaliselt tundlik	11 - 15	-	-
	Resistentne	≤ 10	≥ 4	≥ 76
<i>Burkholderia cepacia</i>	Tundlik	≥ 16	≤ 2	≤ 38
	Osaliselt tundlik	11 - 15	-	-
	Resistentne	≤ 10	≥ 4	≥ 76
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Tundlik	≥ 16	≤ 2	≤ 38
	Osaliselt tundlik	11 - 15	-	-
	Resistentne	≤ 10	≥ 4	≥ 76
Muud mitte- <i>Enterobacteriaceae</i> ***	Tundlik	-	≤ 2	≤ 38
	Osaliselt tundlik	-	-	-
	Resistentne	-	≥ 4	≥ 76
<i>Staphylococcus</i> spp.	Tundlik	≥ 16	≤ 2	≤ 38
	Osaliselt tundlik	11 - 15	-	-
	Resistentne	≤ 10	≥ 4	≥ 76
<i>Enterococcus</i> spp.	Tundlik	≥ 16	≤ 0,5	≤ 9,5
	Osaliselt tundlik	11 - 15	1-2	19-38
	Resistentne	≤ 10	≥ 4	≥ 76
<i>Streptococcus</i>	Tundlik	≥ 19	≤ 0,5	≤ 9,5

		Diski meetod*, inhibitsioonitsooni läbimõõt (mm)	Lahjendusmeetod **, MIC (µg/ml)	
<i>pneumoniae</i>	Osaliselt tundlik	16 - 18	1-2	19-38
	Resistentne	≤ 15	≥ 4	≥ 76
<i>Haemophilus influenzae</i> & <i>Haemophilus</i> <i>parainfluenzae</i>	Tundlik	≥ 16	≤ 0,5	≤ 9,5
	Osaliselt tundlik	11 - 15	1-2	19-38
	Resistentne	≤ 10	≥ 4	≥ 76
<i>Neisseria meningitidis</i>	Tundlik	≥ 30	≤ 0,12	≤ 2,4
	Osaliselt tundlik	26 - 29	0,25	4,75
	Resistentne	≤ 25	≥ 0,5	≥ 9,5

* Disk: 1,25 µg trimetoprimi ja 23,75 µg sulfametoksasooli

**Trimetoprimi ja sulfametoksasooli suhe 1:19

***Muud mitte-*Enterobacteriaceae* on *Pseudomonas* spp. ja teised mittenõudlikud, glükoosi mittefermenteerivad, gramnegatiivsed batsillid, kuid välja arvatud *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Burkholderia cepacia* ja *Stenotrophomonas maltophilia*,

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imenduvad trimetoprim ja sulfametoksasool seedetrakti ülaosast kiiresti ja täielikult. Pärast trimetoprimi 160 mg ja sulfametoksasooli 800 mg ühekordse annuse manustamist saavutati maksimaalne plasmakontsentratsioon (trimetoprimi puhul 1,5...3 µg/ml ja sulfametoksasooli puhul 40...80 µg/ml) 1...4 tunniga. Ülalnimetatud annuste korduval manustamisel 12-tunniste intervallide järel jäi 2...3 päevaga saavutatud minimaalne püsikontsentratsiooni faasi plasmakontsentratsioon vahemikku 1,3...2,8 µg/ml trimetoprimi ja 32...63 µg/ml sulfametoksasooli puhul.

Biosaadavus

Trimetoprimi ja sulfametoksasooli imendumine on täielik, mida näitab absoluutne suukaudne biosaadavus, mis mõlema ravimi puhul on 100%.

Jaotumine

Trimetoprimi jaotusruumala on ligikaudu 1,6 l/kg ja sulfametoksasoolil ligikaudu 0,2 l/kg, samal ajal kui seonduvus plasmavalkudega on trimetoprimil ligi 37% ja sulfametoksasoolil 62%.

Trimetoprim tungib sulfametoksasoolist paremini mittepõletikulisse eesnäärmekeesse, seemnevedelikku, tupesekreeti, sülge, tervesse ja põletikulisse kopsukoosse ning sappi, samal ajal kui tungimine tserebrospinaalvedelikku ja vesivedelikku on mõlemal toimeainel sarnane.

Suuremates kogustes trimetoprim ja väiksemates kogustes sulfametoksasool imenduvad vereringest interstitsiaalvedelikku ja teistesse ekstravaskulaarsetesse vedelikesse. Enamike tundlike mikroorganismide puhul on trimetoprimi ja sulfametoksasooli kontsentratsioonid kõrgemad minimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist.

Inimesel on trimetoprim ja sulfametoksasool määratavad loote kudedes (platsentas, maksas, kopsus), nabaväädi veres ja amnionivedelikus, mis näitab mõlema ravimi tungimist läbi platsentaarbarjääri.

Üldiselt on trimetoprimi sisaldus loote veres sarnane ja sulfametoksasooli sisaldus väiksem kui ema veres (vt lõik 4.6).

Mõlemad ravimid erituvad rinnapiima. Sisaldus rinnapiimas on sarnane (trimetoprim) või väiksem (sulfametoksasool) kui ema plasmas (vt lõik 4.6).

Biotransformatsioon

Ligikaudu 30% trimetoprimi annusest metaboliseerub. Inimese maksa mikrosoomidega läbi viidud *in vitro* uuringu tulemuste põhjal ei saa välistada CYP3A4, CYP1A2 ja CYP2C9 osalemist trimetoprimi oksüdatiivses metabolismis. Trimetoprimi põhimetaboliidid on 1- ja 3-oksiidid ning 3- ja 4-hüdroksüderivaadid; mõned metaboliidid on mikrobioloogiliselt aktiivsed.

Ligikaudu 80% sulfametoksasooli annusest metaboliseerub maksas, peamiselt N₄-atsetüül derivaadiks (u 40% annusest) ja vähemal määral glükuroniidkonjugatsiooni teel. Sulfametoksasool läbib samuti oksüdatiivse metabolismi. Oksüdatiivse raja viimast lüli, mis viib hüdroksüülamiinderivaadi moodustumiseni, katalüüsib CYP2C9.

Eritumine

Kahe komponendi eliminatsiooni poolväärtusajad on väga sarnased (keskmiselt 10 tundi trimetoprimil ja 11 tundi sulfametoksasoolil).

Mõlemad toimeained ning nende metaboliidid erituvad peaaegu täielikult neerude kaudu nii glomerulaarfiltratsiooni kui tubulaarsekretsiooni teel, mille tulemusena tekkiv kontsentratsioon uriinis on mõlema toimeaine puhul märkimisväärselt kõrgem kui veres. Ligikaudu kaks kolmandikku trimetoprimi annusest ja üks viiendik sulfametoksasooli annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Trimetoprimi plasma kogukliirens on 1,9 ml/min/kg. Sulfametoksasooli plasma kogukliirens on 0,32 ml/min/kg. Väike osa kummastki toimeainest eritub roojaga.

Farmakokineetika erijuhtudel

Eakad

Võttes arvesse renaalse kliirensi tähtsust trimetoprimi eliminatsiooniprotsessis ja seda, et kreatiniini kliirens väheneb füsioloogiliselt vanuse kasvades, võib oodata trimetoprimi renaalse kliirensi ja kogukliirensi vähenemist. Sulfametoksasooli farmakokineetika on vanuse suurenemisest vähem mõjutatud, sest renaalne kliirens moodustab ainult kuni 20% sulfametoksasooli kogukliirensist.

Lapsed

Normaalse neerufunktsiooniga lastel läbi viidud erinevate kliiniliste farmakokineetiliste uuringute tulemused on kinnitanud, et Bactrim'i mõlema komponendi (trimetoprimi ja sulfametoksasooli) farmakokineetika on selles populatsioonis sõltuv vanusest. Kui trimetoprimi-sulfametoksasooli eritumine väheneb vastsündinutel kahel esimesel elukuul, siis pärast seda suureneb mõlema toimeaine eritumine (suurem kogukliirens ja lühem eliminatsiooni poolväärtusaeg). Erinevused on enim väljendunud imikutel (vanuses > 1,7...24 kuud) ning vähenevad vanuse kasvades võrreldes väikelaste (1 aasta...3,6 aastat), laste (7,5...< 10 aastat) ja täiskasvanutega (vt lõik 4.2)

Neerukahjustus

Raske neerufunktsiooni häirega (kreatiniini kliirens vahemikus 15...30 ml/min) patsientide puhul on trimetoprimi ja sulfametoksasooli poolväärtusajad pikenenud ja seetõttu tuleb annust vastavalt kohandada. Vahelduv või pidev ambulatoorne peritoneaaldialüüs ei aita olulisel määral kaasa trimetoprimi-sulfametoksasooli eliminatsioonile. Trimetoprim ja sulfametoksasool on olulisel määral organismist eemaldatavad hemodialüüsi ja hemofiltratsiooni teel. On soovitatud trimetoprimi-sulfametoksasooli annuse suurendamist 50% võrra pärast iga hemodialüüsi protseduuri. Neerupuudulikkusega lastel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) oli trimetoprimi kliirens aeglustunud ja eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud. Neerukahjustusega lastel peab trimetoprimi-sulfametoksasooli annus põhinema neerufunktsioonil (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Trimetoprimi ja sulfametoksasooli farmakokineetika keskmise raskusega või raske maksakahjustusega patsientidel ei erine oluliselt tervetel isikutel täheldatust.

Tsüstilise fibroosiga patsiendid

Tsüstilise fibroosiga patsientidel on pikenenud trimetoprimi renaalne kliirens ja sulfametoksasooli metaboolne kliirens. Selle tulemusena plasma kogukliirens pikeneb ja eliminatsiooni poolväärtusaeg lüheneb mõlema ravimi puhul.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes põhjustas väga suurtes annustes manustatud kotrimoksasool foolhappe antagonistidele tüüpilisi loote väärarenguid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dispergeeritav tselluloos

Metüülparahüdroksübensoaat

Propüülparahüdroksübensoaat

Sorbitooli lahus (mittekristalluv)

Polüsorbaat 80

Banaani maitseaine 85509 H (sisaldab propüleenglükooli E1520)

Vanilli maitseaine 73690-36 (sisaldab etanooli ja triatsetiini)

Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Puudub.

6.3 Kõlblikusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C Peale avamist võib ravimit säilitada külmkapis (2°C...8°C) kuni neli nädalat või temperatuuril kuni 30°C kuni kaks nädalat. Enne kasutamist loksutada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakend sisaldab 100 ml siirupit klaaspudelis ja mõõtlusikat (5 ml).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

EUMEDICA Pharmaceuticals GmbH

Basler Strasse 126

DE-79540 Lörrach

Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

052894

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

17.12.1999/22.10.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV