

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

TRIMEZOL
ТРИМЕЗОЛ

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-4719</u> , <u>27.04.09</u>
Одобрено: <u>32/27.02.09</u>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TRIMEZOL 480 mg tablets
ТРИМЕЗОЛ 480 mg таблетки

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активни вещества в 1 таблетка:
сулфаметоксазол (sulfamethoxazole) 400 mg,
триметоприм (trimethoprim) 80 mg

За пълния списък на помощните вещества вж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Описание - кръгли, плоски таблетки, с двустранна фасета и делителна черта от едната страна, с диаметър 13 mm, бели на цвят

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Триметоприм/сулфаметоксазол трябва да се прилага в случаите, когато, по решение на лекаря, ползата от лечението надвишава всички възможни рискове от него. Чувствителността на бактериите към антибиотичите *in vitro* се променя географски и с течение на времето и това трябва винаги да се взема предвид при избор на антибиотична терапия.

Продуктът се прилага за:

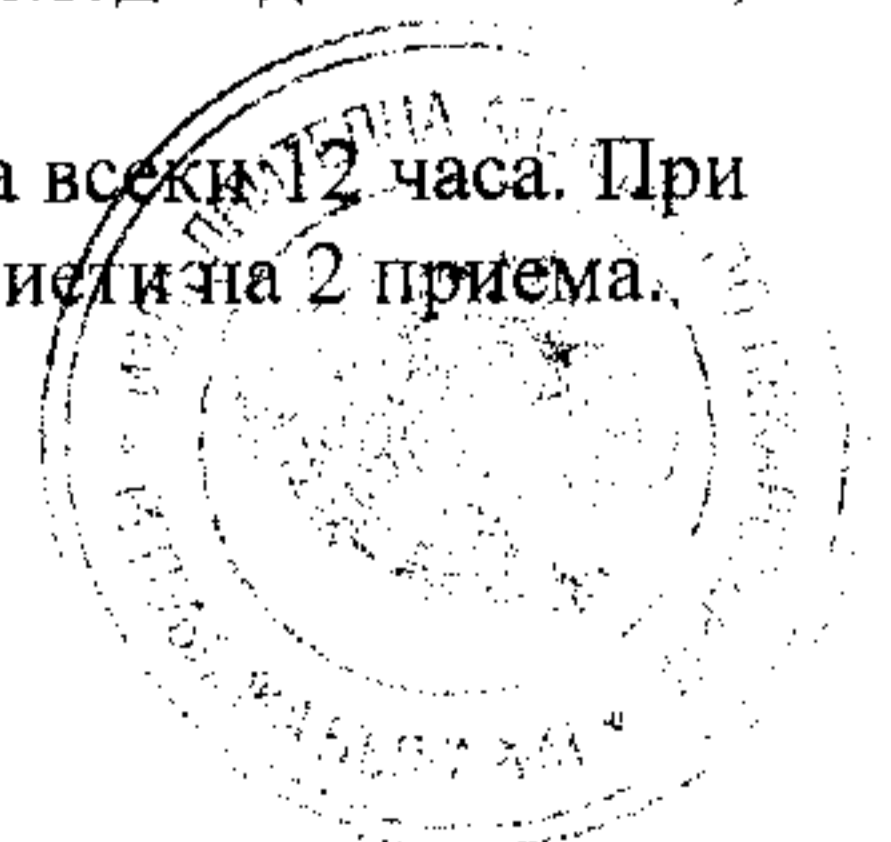
- Лечение и профилактика на *Pneumocytosis jiroveci* (*P. carinii*) пневмония при възрастни и деца;
- Лечение и профилактика на токсоплазмоза;
- Лечение на нокардиоза;
- Лечение на инфекции на пикочните пътища
- Екзацербации на хроничен бронхит; където има доказателства за чувствителност на бактериите към Триметоприм/сулфаметоксазол и съществува основателна причина да се предпочете комбинацията пред единичен антибиотик;
- Лечение на остър *otitis media*, когато има основателна причина да се предпочете Триметоприм/сулфаметоксазол пред единичен антибиотик.

4.2. Дозировка и начин на приложение

По лекарско предписание!

Лечението продължава поне 2 дни след отзвучаване на симптомите; в повечето случаи се изисква лечение най-малко 5 дни. Ако не се докаже подобрене след 7 дни лечение, терапията трябва да се обсъди отново.

Обичайната доза при възрастни и деца над 14 години е 2 таблетки на всеки 12 часа. При тежки инфекции дозата може да се увеличи до 6 таблетки дневно, приети на 2 приема.



За лечение на Pneumocytosis jiroveci (P. carinii) дозата е 80-100 mg/kg/24 h сулфаметоксазол и 16-20 mg/kg/24 h триметоприм на 3-4 приема в продължение на 14-21 дни.

За профилактика на Pneumocytosis jiroveci (P. Carinii) дозата е 2 таблетки дневно за 7 дни, или 2 таблетки дневно 3 пъти в седмицата през ден или 2 таблетки два пъти дневно три пъти седмично през ден.

Обичайната дозировка при деца е 30 mg/kg/24 h сулфаметоксазол и 6 mg/kg/24 h триметоприм, разделени в две еднократни дози. При деца от 5 до 14 години – по 1 таблетка на всеки 12 часа. При деца под 5 години се препоръчва приложението на Тримезол перорална суспенсия.

Лечение на нокардиоза - шест до осем таблетки дневно в продължение на 3 месеца.

Лечение и профилактика на токсоплазмоза - като профилактика на Pneumocytosis jiroveci (P. Carinii).

Пациенти в напреднала възраст

Прилага се дозата за възрастни. Тези пациенти са по-чувствителни към нежелани реакции и по-вероятно е да развият сериозни такива, особено когато съществуват усложняващи обстоятелства като увредена бъбречна или чернодробна функции или едновременно приемане на други лекарства. Това налага повишено внимание.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Препоръчват се следните дози при пациенти над 12 години с бъбречно увреждане:

Креатининов клирънс (ml/min)	Препоръчана доза
>30	Стандартна доза
15 to 30	Половината от препоръчаната доза
<15	Не се препоръчва

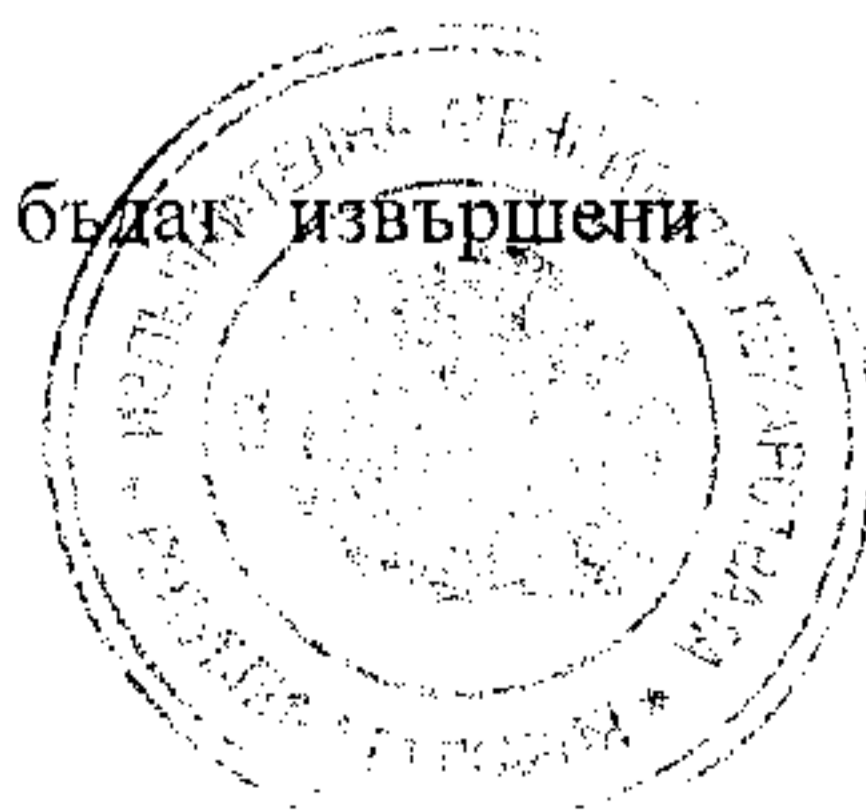
Препоръчва се измерване на плазмените концентрации на сулфаметоксазол 12 часа след прием на продукта през два-три дни. Ако концентрацията на общия сулфаметоксазол надвишава 150 µg/ml, лечението трябва да се прекрати до спадане на стойностите под му 120 µg/ml.

За предпочитане е триметоприм/сулфаметоксазол да се приема с храна и течности за намаляване на стомашното дразнене.

4.3. Противопоказания

Продуктът не се прилага при:

- свръхчувствителност към активните или някое от помощните вещества, включени в състава на продукта;
- бременност – особено в периода преди раждането;
- тежка чернодробна недостатъчност или значими увреждания на черния дроб, жълтеница; /.виж т.4.6./
- пациенти с тежки хематологични нарушения, порфирия;
- тежка бъбречна недостатъчност, при която не могат да бъдат извършени измервания на плазмените концентрации;



- триметоприм/сулфаметоксазол не трябва да се прилага на новородени през първите 6 седмици, с изключение на лечение/профилактика на Pneumocystis jirovecii (P. carinii) при деца над 4-месечна възраст.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Наблюдавани са фатални случаи от тежки кожни, чернодробни и кръвни нарушения, апластична анемия и свръхчувствителност на дихателните пътища. Триметоприм/сулфаметоксазол трябва да се спре незабавно при първата поява на кожен обрив.

Повишено внимание е нужно при пациенти с тежки алергии и бронхиална астма.

Триметоприм/сулфаметоксазол не се прилага за лечение на инфекции, причинени от бета-хемолитични стрептококи Група А.

Триметоприм може да увреди метаболизма на фенилаланина, но при пациенти с фенилкетонурия на подходящи диетични ограничения това не е от значение.

При пациенти, лекувани продължително, кръвната картина трябва да се изследва на месечни интервали. Като и при другите сулфонамиди, съществува риск от кръвна дискразия, особено при пациенти в напреднала възраст. Триметоприм/сулфаметоксазол може да индуцира хемолиза при определени пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа. При пациенти с риск от хиперкалиемия трябва да се наблюдават серумните нива на калия.

В случаи на бъбречна недостатъчност се препоръчва промяна на дозовия режим, заедно с измерване на плазмената концентрация. Отделянето на урина трябва да се поддържа по всяко време, като рискът от кристалурия се повишава при пациенти с недоимъчно хранене.

При пациенти на продължително лечение, пациенти над 65 години и такива с недостатъчност на фолиевата киселина се препоръчва контрол на хематологичните показатели. При продължително лечение са докладвани промени от мегалобластен тип, но те са били обратими при терапия с фолиева киселина.

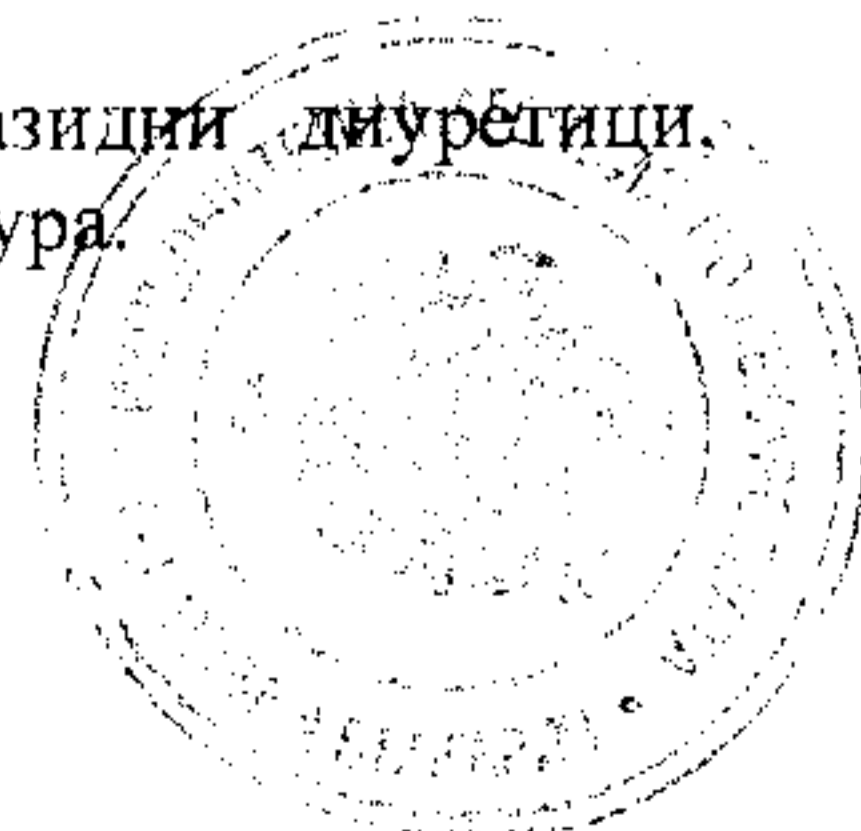
Продължително лечение с продукта може да доведе до потискане на нормалната чревна флора с развитие на клостридии и кандиди, които могат да причинят тежки колити. При поява на тежко разстройство лечението трябва да се прекрати и да се приложи адекватно лечение.

Триметоприм може да повлияе резултатите от изследването на плазмения креатинин при методи, базирани на използването на пикринова киселина.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Повишено внимание е необходимо при прилагане на триметоприм/сулфаметоксазол при пациенти, които приемат:

- Антикоагуланти – повишени са ефектите на аценокумарол и варфарин.
- Антидиабетични средства – повишен ефект на сулфонилурейни продукти.
- Антиепилептици - триметоприм/сулфаметоксазол удължава полуживота на фенитоин и съвместна употреба може да доведе до експесивен ефект на фенитоин. Състоянието на пациентите трябва да се следи, както и серумните нива на фенитоин.
- Дигоксин – повишаване на дигоксиновите нива при пациенти в напреднала възраст.
- Диуретици – при пациенти, които приемат особено тиазидни диуретици, съществува повишен риск от тромбоцитопения с или без пурпура.
- ACE инхибитори – риск от тежка хиперкалиемия.



- Анестетици – повишават риска от метхемоглобинемия, когато сулфонамидите се приемат с прилокаин.
- Антиаритмични средства – повишен риск от камерни аритмии при прием с амиодарон. Плазмените нива на дофетилид се повишават значимо при приемане с триметоприм/сулфаметоксазол, което води до индуцирано от дофетилид удължаване на QT интервала и риск от аритмия.
- Антибактериални средства – серумните нива на дапсон и триметоприм/сулфаметоксазол е възможно да се повишат при комбинирано приемане. Необходимо е повишено внимание поради токсичност от дапсон, причиняваща метхемоглобинемия. Рискът от кристалурия се повишава при прилагане на сулфонамиди с метенамин. Едновременен прием на триметоприм/сулфаметоксазол и рифампицин може да доведе до повишени нива на рифампицин и къс полуживот на триметоприм.
- Антифолатни средства – ако се прилагат такива средства е необходимо да се обсъди допълнителен прием на фолати.
- Антималарични лекарства – риск от мегалобластна анемия при дози на пириметамин, надвишаващи 25mg седмично.
- Антивирусни средства – повишават се плазмените концентрации на ламивудин, високи дози триметоприм/сулфаметоксазол трябва да се избягват. Едновременно лечение със зидовудин може да повиши риска от хематологични нежелани реакции към триметоприм/сулфаметоксазол. Плазмените концентрации на залцитабин е възможно да се повишат от триметоприм/сулфаметоксазол.
- Катиони при физиологично рН – плазмените концентрации на триметоприм и/или прокаинамид и/или амантадин могат да се повишат едностранно или двустранно.
- Клозапин – да се избягва едновременна употреба, поради повишен риск от фатална агранулоцитоза.
- Цитотоксични лекарства – повишен риск от хематологична токсичност с меркаптопурин и азатиоприн. Антифолатният ефект на метотрексат се повишава от триметоприм/сулфаметоксазол (да се избягва едновременно лечение).
- Имуносупресори – обратимо влошаване на бъбречната функция е наблюдавано при пациенти, лекувани с триметоприм/сулфаметоксазол и циклоспорин след бъбречна трансплантация.
- Калиев аминобензоат – потиска ефекта на сулфонамидите.
- Лабораторни тестове – съобщава се, че триметоприм и сулфонамидите повлияват диагностичните тестове, вкл. Серумни нива на метотрексат и креатинин, урея, глюкоза в урината и тестовете за уробилиноген.
- Салицилатите усилват сулфонамидното действие.
- Антиацидните продукти намаляват резорбцията на сулфаметоксазол.
- Барбитуратите усилват токсичността на триметроприм.
- При едновременно приемане с индометацин се наблюдава повишено ниво на сулфаметоксазол.
- Ефективността на трицикличните антидепресанти може да бъде намалена при комбинирано приложение.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност



Триметоприм/сулфаметоксазол не трябва да се прилага по време на бременност, тъй като безопасността при бременност не е установена. Продуктът повлиява фолатния метаболизъм и може да прояви тератогенни ефекти, ако се прилага в първия триместър. Когато се прилага в първия триместър триметоприм/сулфаметоксазол може да причини неонатална хемолiza и метхемоглобинемия, а ако се прилага преди раждането - керниктер поради изместване на билирубина. У новородените може да се наблюдава и друг вид токсичност като жълтеница и хемолитична анемия. Вероятността да се развие керниктер е по-голяма при деца с повишен риск от хипербилирубинемия - болни, стресирани, недоносени деца или такива с дефицит на глюкозо-6-фосфат-дехидрогеназата.

Кърмене

Триметоприм/сулфаметоксазол се отделя в майчиното мляко в незначителни количества. Въпреки това, съществува опасност от керниктер, ако децата са с повишен риск от хипербилирубинемия.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като Триметоприм/сулфаметоксазол може да причини обърканост, замайване, тинитус, безсъние и халюцинации, пациентите трябва да са сигурни, че тези симптоми не се проявяват при тях преди да шофират или работят с машини..

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани в зависимост от честотата на тяхната проява по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Инфекции и инфестации

Чести: монилиаза.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много редки: левкопения, неутропения, тромбоцитопения, агранулоцитоза, мегалобластна анемия, апластична анемия, хемолитична анемия, метхемоглобинемия, еозинофилия, пурпура, хемолiza при определени пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназата.

Повечето от кръвните нарушения са леки и са обратими след прекратяване на лечението. По-голямата част от промените не предизвикват клинични симптоми, но в изолирани случаи те могат да предизвикат тежки реакции, особено при пациенти в напреднала възраст, при такива с чернодробна или бъбречна недостатъчност или с ниски стойности на фолиевата киселина.

Нарушения на имунната система

Много редки: серумна болест, анафилаксия, алергичен миокардит, ангиоедем, лекарствена треска, алергичен васкулит (пурпура на Schoenlein-Henoch), периартериитис нодоза, системен лупус еритематозус.

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: хиперкалиемия.

Много редки: хипогликемия, метаболитна ацидоза, хипонатриемия, анорексия.



Лечението с високи дози, особено при пациенти в напреднала възраст, изисква по-внимателно наблюдение, тъй като тези пациенти са по-чувствителни на проявите на хиперкалиемия и хипонатриемия.

Психични нарушения

Много редки: депресия, халюцинации.

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие.

Много редки: асептичен менингит (бързо обратим при прекъсване на терапията), конвулсии, периферен неврит, атаксия, замайване.

Нарушения на ухото и лабиринта

Много редки: вертиго, тинитус.

Нарушения на очите

Много редки: увеит.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: кашлица, задух, белодробна инфилтрация. Възможно е тези признаци да са ранни симптоми на белодробна свръхчувствителност, като в много редки случаи могат да бъдат фатални.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, диария.

Нечести: повръщане.

Много редки: глосит, стоматит, псевдомембранозен колит, панкреатит.

Жлъчно-чернодробни нарушения

Много редки: повишение на серумните трансаминази, повишаване на билирубина, холестатична жълтеница, чернодробна некроза (понякога с фатален изход).

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Чести: кожни обриви.

Много редки: фоточувствителност, ексфолиативен дерматит, фиксирани медикаментозни ерупции, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell).

Нарушения на мускуло-скелетната система

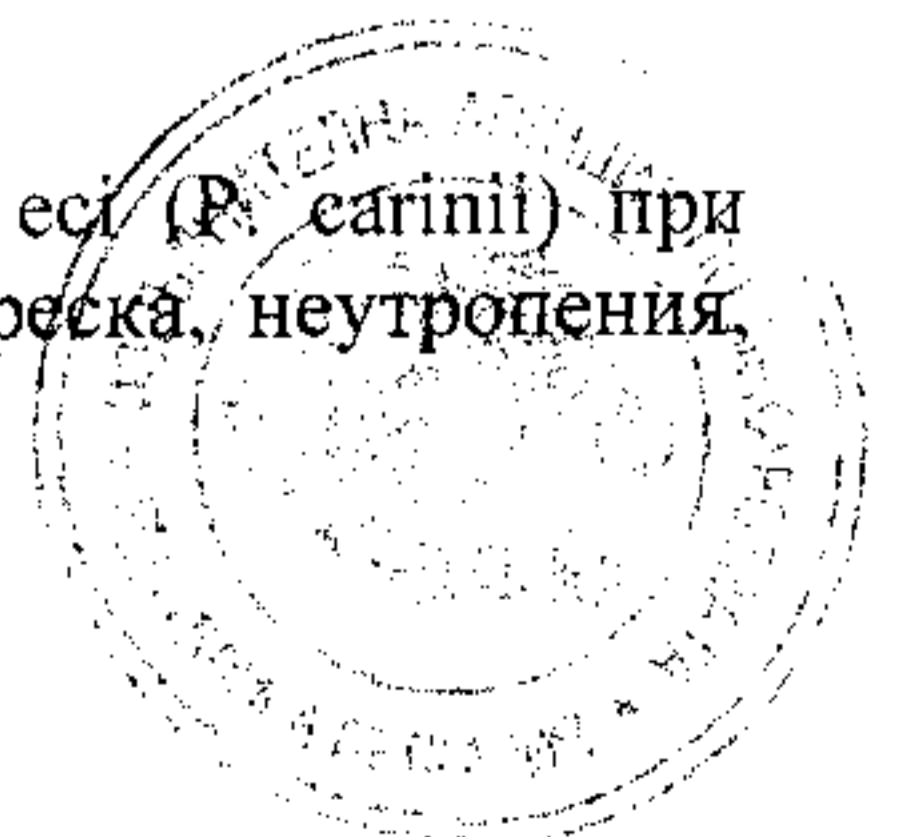
Много редки: артралгия, миалгия.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: увреждане на бъбречната функция (понякога с развитие на бъбречна недостатъчност), интерстициален нефрит и кристалурия, които могат да се избегнат при адекватен прием на течности.

Други

Много рядко, при високи дози за лечение на Pneumocytosis jirovecii (*P. carinii*) при пациенти със СПИН, могат да се появят симптоми като обрив, треска, неутропения.



тромбоцитопения, повишени чернодробни ензими, хиперкалиемия и хипонатриемия, което налага прекратяване на лечението.

Ако се появят симптоми на депресия на костния мозък трябва да се приложи калциев фолинат в доза 5 до 10 mg дневно.

Повторно прилагане на триметоприм/сулфаметоксазол на пациенти със СПИН може да доведе до тежки реакции на свръхчувствителност, дори след дозов интервал от няколко дни.

4.8. Предозиране

При остро предозиране могат да се наблюдават анорексия, гадене, колики, повръщане, обърканост, загуба на ориентация. Могат да се срещнат пирексия и кристалурия. Късно се проявяват иктер и промени в кръвната картина. Според степента на предозиране да се предприеме промивка на стомаха, форсирана диуреза, прилагане на натриев бикарбонат и фолиева киселина, в тежки случаи-хемодиализа.

При продължително приемане на високи дози могат да се наблюдават симптоми на хронично предозиране – потискане на костния мозък (тромбоцитопения, левкопения, мегалобластна анемия). Прилагат се много течности за поддържане на диурезата, левковорин калций 5 до 15 mg дневно и калциев фолинат 3-6 mg за 5-7 дни перорално или i.m.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код J 01E E 01

Двете активни съставки на Trimezol в съотношение 5:1 действат синергично. Сулфаметоксазол потиска бактериалния синтез на дихидрофолиевата киселина, а триметоприм – продукцията на тетрафолиевата киселина. Така двете активни вещества потискат две стъпки в биосинтеза на нуклеиновите киселини и белтъците в много бактерии.

Антибактериалната им активност включва:

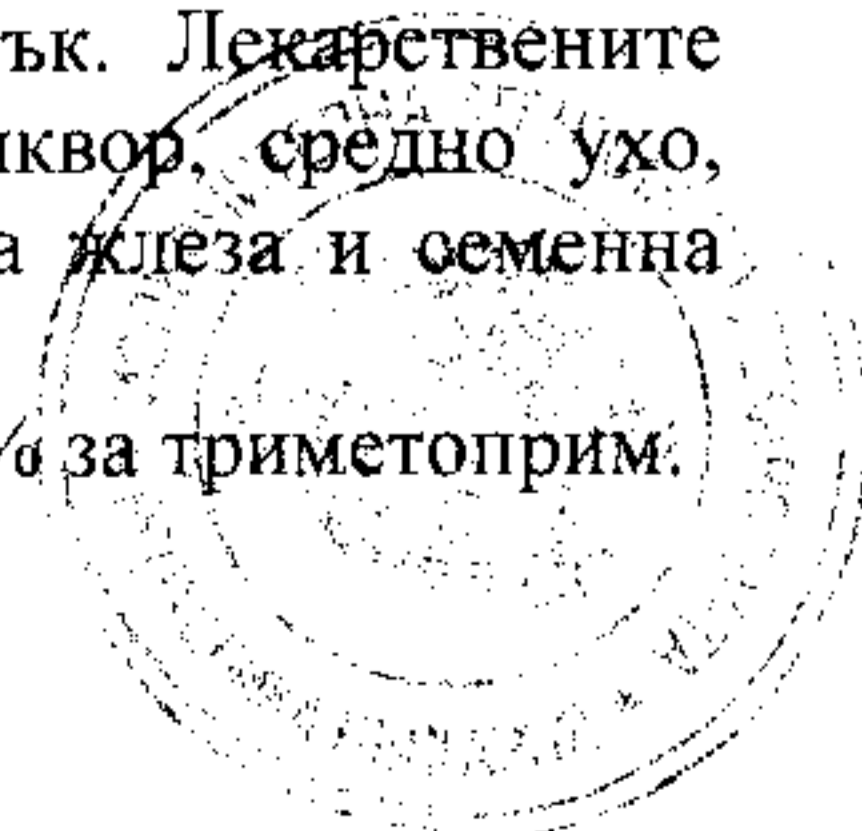
- чувствителни видове – *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus spp.*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus*, *Vibrio cholerae*, *Listeria*, *Pneumocistis karinii*, *Toxoplasma*;
- видове с променлива чувствителност - *Streptococcus A*, *Pneumococcus*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Providencia*, *Staphylococcus*;
- резистентни видове - *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Campylobacter*, Анаероби (по-голямата част), *Meningococcus*, *Gonococcus*; комбинацията е неактивна спрямо *Treponema* и *Mycoplasma*.

5.2. Фармакокинетични свойства

Приложени перорално сулфаметоксазол и триметоприм се абсорбират бързо до 90%. Максималните плазмени концентрации се достигат за 2 до 4 часа.

След перорално приложение на еднократна доза от 10 mg/kg сулфаметоксазол и 2 mg/kg триметоприм, максималните плазмени концентрации са между 35 до 40 µg/ml за сулфаметоксазол и от 0,5 до 1,0 µg/ml за триметоприм. Полуживотът на сулфаметоксазол е от 9 до 11 часа, а този на триметоприм - от 10 до 12 часа. При деца плазменият полуживот на двете лекарствени вещества е по-кратък. Лекарствените вещества дифундират бързо в телесните тъкани и течности - ликвор, средно ухо, сливици и слюнка, бели дробове и бронхиални секрети, простатна жлеза и семенна течност, вагинални секрети и кости.

Свързването с плазмените протеини е 66 % за сулфаметоксазол и 45 % за триметоприм.



В кръвта и урината сулфаметоксазол се открива в първоначалната си форма и метаболизиран (около 85%); метаболитите са бактериално неактивни.

Триметоприм се открива главно под формата на неметаболизирано съединение (75%); някои метаболити са бактериологично активни.

Елиминирането на Trimezol е основно чрез урината (80% от приложената доза за период от 72 часа) в метаболизирана форма или в непроменена форма (20% за сулфаметоксазол и 50% за триметроприм). Една част се екскретира чрез жлъчката, където концентрациите са близки до плазмените, но тъй като се реабсорбира в червата, само малка част от триметроприм (4%) се елиминира чрез фекалиите.

И двете лекарствени вещества подлежат на хемодиализа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани изследвания за мутагенност на комбинацията. За триметроприм е доказано, че не притежава мутагенна активност. При дози 500 пъти надвишаващи плазмената концентрация у човека не се установява хромозомно увреждане на овариални клетки у китайски хамстери.

Не се установява потискане на фертилитета при дози над 70 mg/kg/24 h триметроприм и 350 mg/kg/24 h сулфаметоксазол при плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Пшенично нишесте

Целулоза, микрокристална

Магнезиев стеарат

Хидроксипропилцелулоза

Вода, пречистена

6.2. Физико - химични несъвместимости

Няма

6.3. Срок на годност

3 (три) години от датата на производство.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25⁰С.

6.5. Данни за опаковката

10 (десет) броя таблетки Trimezol 480 mg в блистер от прозрачно, оранжево PVC/Al фолио; 2 (два) блистера в картонена кутия

6.6. Препоръки при употреба

Няма

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

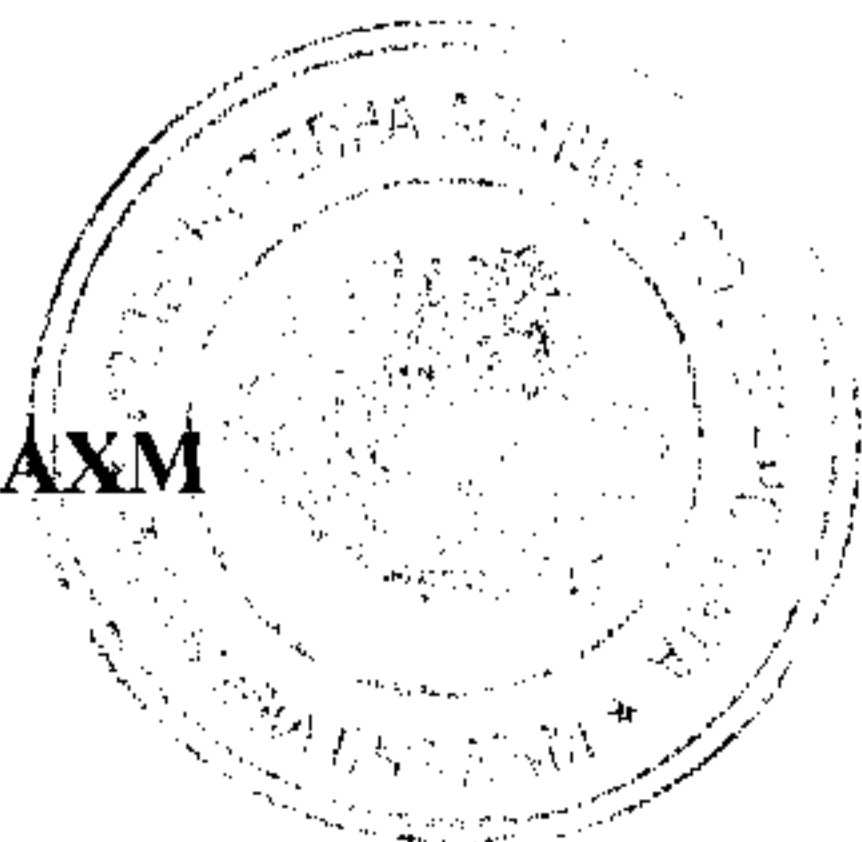
“Актавис” ЕАД

1407, ул. “Атанас Дуков” № 29

София, България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ

Рег. № 9800079



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

Протокол № 428/11.12.1978 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Март 2009

