

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

TRIMOKSAZOL® / ТРИМОКСАЗОЛ®, (200 mg+40 mg)/5 ml, сируп

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

5 ml сируп содржи 200 mg сулфаметоксазол и 40 mg триметоприм, помошни супстанции.

*За целосна листа на ексципиенси види точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Сируп

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Тримоксазол® е индициран кај деца на возраст од 12 години и помлади (доенчиња (> 6 недели до <2 години) и деца (> 2 до <12 години) за третман на следниве инфекции предизвикани од осетливи микроорганизми (видете дел 5.1):

- Третман и профилакса на пневмонитис предизвикан од *Pneumocystis jiroveci*.
- Третман и профилакса на токсоплазмоза.
- Третман на нокардиоза.

Следниве инфекции може да бидат третирани со ко-тримоксозол кога постои евиденција за бактериска осетливост кон ко-тримоксозол и постои добра причина да се претпочита примената на оваа комбинација во однос на монотерапија:

- Акутна некомплицирани инфекција на уринарниот тракт.
- Акутен отитис медиа.
- Акутна егзацербација на хроничен бронхитис.

Треба да се земат во предвид официјалните препораки за правилната употреба на антибактериските лекови.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Стандардни дозажни препораки за акутни инфекции



Деца на возраст од 12 години и помлади (доенчиња (> 6 недели до <2 години) и деца (> 2 до <12 години):

Стандардната доза за деца е еквивалентна на приближно 6 mg триметоприм и 30 mg сулфаметоксазол на kg телесна тежина на ден, дадена во две подеднакво поделени дози. Шемата на дозирање за деца е според возраста на детето и дадена е во табелата подолу:

Стандардно дозирање	
Возраст	Сируп
6 до 12 години	10 ml секои 12 часа
6 месеци до 5 години	5 ml секои 12 часа
6 недели до 5 месеци	2.5 ml секои 12 часа

Третманот треба да продолжи се додека пациентот е без симптоми во период од 2 дена; за повеќето пациенти третманот треба да трае најмалку 5 дена. Ако по 7 дена терапија не настане клиничко подобрување, пациентот треба да се преиспита. Како алтернатива на стандардното дозирање за акутни некомплицирани инфекции на долен уринарен тракт, краткотрајна терапија од 1 до 3 дена, се покажала како ефикасна.

Нарушена хепатална функција

Нема достапни податоци во врска со дозирањето кај пациенти со нарушена хепатална функција.

Нарушена ренална функција

Дозажни препораки:

Возрасни (> 18 години) и деца постари од 12 години (> 12 до <18 години):

Креатинин клиренс (ml/min)	Препорачано дозирање
>30	10 ml секои 12 часа
15 до 30	5 ml секои 12 часа
<15	Не се препорачува

Нема достапни податоци во врска со дозирањето кај деца на возраст од 12 години и помлади со нарушена ренална функција (видете дел 5.2 за фармакокинетиката кај педијатриската популација со нормална бубрежна функција на двете компоненти на ко-тримоксазол, триметоприм и сулфаметоксазол.

Се препорачува мерење на плазма концентрацијата на сулфаметоксазол во интервали од 2 до 3 дена во примероци добиени 12 часа по администрацијата на ко-тримоксазол. Ако концентрацијата на вкупниот сулфаметоксазол надминува 150 microgram/ml, тогаш третманот треба да се прекине додека вредноста не падне под 120 microgram/ml.

Pneumocytosis jiroveci пневмонитис:

Терапија - Деца на возраст од 12 години и помлади (доенчиња (> 6 недели до <2 години) и деца (> 2 до <12 години):

Се препорачува повисока дневна доза од 20 mg триметоприм и 400 mg сулфаметоксазол на kg телесна тежина поделена во две или три есеке дози, во тек на 2



недели. Целта е да се добијат максимални плазматски или серумски нивоа на триметоприм, повисоки или еднакви на 5 microgram/ml (потврдени кај пациенти кои примале интравенски ко-тримоксазол во тек на 1 часовна инфузија) (видете дел 4.8).

Превеција - Деца на возраст од 12 години и помлади (доенчиња (> 6 недели до <2 години) и деца (> 2 до <12 години):

Стандардната доза за деца е еквивалентна на приближно 6 mg триметоприм и 30 mg сулфаметоксазол на kg телесна тежина на ден, дадена во две подеднакво поделени дози. Шемата на дозирање за деца според возраста на детето може да се применува за време на траењето на ризик периодот и е дадена во табелата подолу:

Возраст	Сируп
6 до 12 години	10 ml секои 12 часа, седум дена во неделата
6 до 12 години	10 ml секои 12 часа, три пати неделно, секој втор ден
6 до 12 години	10 ml секои 12 часа, три пати неделно, три последователни дена
6 до 12 години	20 ml еднаш на ден, три пати неделно, три последователни дена
6 месеци до 5 години	5 ml секои 12 часа, седум дена во неделата
6 месеци до 5 години	5 ml секои 12 часа, три пати неделно, секој втор ден
6 месеци до 5 години	5 ml секои 12 часа, три пати неделно, три последователни дена
6 месеци до 5 години	10 ml еднаш на ден, три пати неделно, три последователни дена
6 недели до 5 месеци	2.5 ml секои 12 часа, седум дена во неделата
6 недели до 5 месеци	2.5 ml секои 12 часа, три пати неделно, секој втор ден
6 недели до 5 месеци	2.5 ml секои 12 часа, три пати неделно, три последователни дена
6 недели до 5 месеци	5 ml еднаш на ден, три пати неделно, три последователни дена

Дневната доза изнесува приближно 150 mg триметоприм/ m^2 /ден и 750 mg сулфаметоксазол/ m^2 /ден. Вкупната дневна доза не треба да ја надмине дозата од 320 mg триметоприм и 1600 mg сулфаметоксазол.

Нокардиоза:

Нема консензус за најсоодветна доза. Се применува доза за возрасни од 6 до 8 таблети дневно, до 3 месеци (една таблета содржи 400 mg сулфаметоксазол и 80 mg триметоприм).

Токсоплазмоза:

Нема консензус за најсоодветна доза за третман или профилакса на оваа состојба. Одлуката треба да се базира врз клиничкото искуство. Сепак, за профилакса, дозите предложени за спречување на *Pneumocystis jiroveci* пневмонитис може да бидат соодветни.

Начин на употреба

Перорална употреба.



За да се минимизира можноста од појава на гастроинтестинални нарушувања, подобро е Тримоксазол® да се зема со храна или пијалок.

4.3. Контраиндикации

Преосетливост на активните супстанции сулфонамиди, триметоприм, ко-тримоксазол или било која составна компонента на лекот.

Значајно хепатално паренхиматозно оштетување.

Пациенти со тешка ренална инсуфициенција каде не можат да се вршат повторени мерења на плазма концентрацијата.

Ко-тримоксазол не треба да се дава на пациенти со историја на имунолошка тромбоцитопенија индуцирана со лекови (со употреба на триметоприм и/или сулфонамиди).

Ко-тримоксазол не треба да се дава на пациенти со акутна порфирија.

Ко-тримоксазолот не треба да се дава на доенчиња во текот на првите 6 недели од животот.

4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Иако многу ретко, забележани се смртни случаи, како резултат на сериозни реакции кои вклучуваат Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза, фулминантна хепатална некроза, агранулоцитоза, апластична анемија, други крвни дискразии и хиперсензитивност на респираторниот тракт.

- При употребата на ко-тримоксазол, пријавени се животозагрозувачки кожни реакции како Stevens-Johnson синдром (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN).

- Пациентите треба да се советуваат за знаците и симптомите и внимателно да се следат за појава на кожни реакции. Најголем е ризикот за појава на SJS или TEN во првите недели од терапијата.

- Терапијата со ко-тримоксазол треба да се прекине ако се појават знаци и симптоми на SJS или TEN (на пр. прогресивен исип на кожата често со блистери или мукозни лезии) (видете дел 4.8).

- Најдобри резултати во лекување на SJS и TEN се постигнуваат со рана дијагноза и итно прекинување на било кој суспектен лек. Раното повлекување е поврзано со подобра прогноза.

- Ако при употреба на ко-тримоксазол пациентот развие SJS или TEN, ко-тримоксазол не смее повторно да се употребува кај овие пациенти.

Претпазливост е секогаш потребна кај постарите пациенти, бидејќи повеќе се подложни на несакани реакции и поверојатно е дека ќе се јават сериозни последици, особено кога постојат услови, како на пример оштетена функција на бубрезите и/или хепарот и/или истовремена употреба на други лекови.

Кај пациенти со познато бубрежно оштетување треба да се превземат посебни мерки (видете дел 4.2).

Количеството урина треба да се одржува постојано. Ретко има доказ за кристалурија *in vivo*, иако се забележани сулфонамидни кристали во изладена урина од третирани пациенти. Ризикот од кристалурија е зголемен кај пациентите кои страдаат од малнутриција.

Кај пациентите кои се на продолжен третман со ко-тримоксазол или кај пациенти со фолатен дефицит или кај постари пациенти, треба да се прават проверки на крвната слика, на месечни интервали, бидејќи постои можност за асимptomатски промени



во хематолошките лабораториски индекси кои се должат на недостатокот на достапни фолати. За време на третманот, може да се земе во предвид суплементација со фолинска киселина, но ова треба да се започне со претпазливост поради можна интерференција со антибактериската ефикасност (видете дел 4.5). Кај пациенти со недостаток на ензимот глюкоза-6-фосфат дехидрогеназа може да се јави хемолiza.

Претпазливост е потребна кај пациенти со историја на тешки алергии или бронхијална астма.

Ко-тримоксазол не треба да се употребува за третман на стрептококен фарингитис предизвикан од бета хемолитички стрептококи од група А. Ерадикацијата на овие организми од орофарингсот е помалку ефикасна отколку со пеницилин.

Забележано е дека триметоприм го нарушува метаболизмот на фенилаланин, но ова не е од значење кај фенилкетонурични пациенти кои се на соодветна исхрана (диета).

Треба да се избегнува употреба на ко-тримоксазол кај пациенти со акутна порфирија или суспектни за ризик од акутна порфирија. Триметоприм и сулфонамидите (иако не конкретно сулфаметоксазол) се поврзани со клиничка егзацербација на прфирија.

Серумското ниво на калиум и натриум треба внимателно да се следат кај пациентите со ризик од хиперкалиемија и хипонатремија.

Ко-тримоксазолот се поврзува со метаболна ацидоза кога се исклучуваат други можни причини. Препорачливо е внимателно следење секогаш кога постои сомневање за метаболна ацидоза.

Освен под внимателен надзор, ко-тримоксазол не треба да се дава на пациенти со сериозни хематолошки нарушувања (видете дел 4.8). Ко-тримоксазол е употребуван кај пациенти кои примаат цитотоксична терапија со малку или без дополнителен ефект на коскената срж или периферната крв.

Комбинацијата на антибиотиците во ко-тримоксазол треба да се употребува само кога по проценка на лекарот, придобивките од третманот ги надминуваат сите можни ризици, треба да се размисли за употреба на еден ефективен антибактериски лек.

Експииенси:

Тримоксазол® сирупот содржи сорбитол. Пациенти со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на фруктоза не може да го употребуваат овој лек.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Интеракции со лабораториски тестови: Триметоприм може да интерферира со одредувањето на креатинин во серум/плазма кога се употребува реакција со алкален пикрат. Ова може да резултира со зголемување на нивото на креатинин во серум/плазма за 10%. Клиренсот на креатинин е намален: реналната тубуларна секреција на креатинин е намалена од 23% на 9%, додека гломеруларната филтрација останува непроменета.

Зидовудин: Во некои случаи, истовремената употреба со зидовудин може да го зголеми ризикот од хематолошки несакани дејства на ко-тримоксазол. Ако е потребна истовремена терапија, треба да се размисли за пратење на хематолошките параметри.



Циклоспорин: Реверзибилно влошување на реналната функција е забележано кај пациенти кои после ренална трансплантација се третирани со ко-тримоксазол и циклоспорин.

Рифампицин: Истовремената примена на ко-тримоксазол со рифампицин резултира со намален плазматски полуживот на триметоприм, по период од околу 1 недела. Ова не се смета дека е од клиничка важност.

Кога триметоприм се употребува истовремено со лекови кои формираат катјони при физиолошко рН и исто така делумно се излачуваат преку активна ренална секреција (на пр. прокаионамид, амантадин), постои можност за компетитивна инхибиција на овој процес што може да доведе до зголемување на плазматските концентрации на едниот или двата лека.

Диуретици (тиазиди): Кај постарите пациенти кои истовремено земаат диуретици, главно тиазиди, постои зголемен ризик од тромбоцитопенија со или без пурпура.

Пириметамин: Повремени извештаи сугерираат дека пациенти кои примаат дози на пириметамин над 25 mg неделно, може да развијат мегалобластна анемија кога ко-тримоксазол е пропишуван истовремено.

Варфарин: Се покажало дека ко-тримоксазол ја потенцира антикоагулантната активност на варфарин преку стерео-селективна инхибиција на неговиот метаболизам. In vitro, сулфаметоксазол може да го замени варфарин на местата за врзување во албумин-протеините. Се советува внимателна контрола на антикоагулантната терапија за време на терапијата со ко-тримоксазол.

Фенитоин: Ко-тримоксазол го продолжува полуживотот на фенитоин и истовремената употреба може да доведе прекумерен ефект на фенитоинот. Се советува внимателно следење на состојбата на пациентот и серумските нивоа на фенитоин.

Дигоксин: Истовремената употреба на триметоприм и дигоксин се покажало дека ги зголемува плазматските нивоа на дигоксин кај постарите пациенти.

Метотрексат: Ко-тримоксазол може да ги зголеми слободните плазматски нивоа на метотрексат. Доколку ко-тримоксазолот се смета за соодветна терапија кај пациенти кои примаат други антифолатни лекови, како што е метотрексат, треба да се земе во предвид суплементација на фолати (видете дел 4.4).

Триметоприм интерферира со тестовите за серумски метотрексат кога за тестовите се употребува дихидрофолат редуктаза од *Lactobacillus casei*. Не се јавува интерферирање кога метотрексат се мери со радиоимуно тестови.

Ламивудин: Употребата на триметоприм/сулфаметоксазол 160mg/800mg (ко-тримоксазол) предизвикува зголемување на експозиција на ламивудин од 40 % како резултат на триметопримот. Ламивудин нема влијание на фармакокинетиката на триметоприм или сулфаметоксазол.

Не е позната интеракција со сулфонилиреа хипогликемиските лекови, но пријавен е потенцијал.

Хиперкалемија: Потребна е претпазливост кај пациенти кои употребуваат други лекови кои може да предизвикаат хиперкалемија, на пр. АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин рецептори и диуретици кои штедат калиум како спиронолактон.

Истовремена употреба на триметоприм-сулфаметоксазол (ко-тримоксазол) може да резултира со клинички релевантна хиперкалемија.

Репаглинид: Триметоприм може да ја зголеми експозицијата на репаглинид, што може да резултира со хипогликемија.



Фолинска киселина: Суплементација на фолинска киселина се покажало дека влијае на антибактериската ефикасност на триметоприм-сулфаметоксазол. Ова е забележано кај профилакса и третман на *Pneumocystis jirovecii* пневмонија.

Контрацептиви: Пријавена е неуспешна примена на орални контрацептивни со антибиотици. Механизмот на овој ефект не е разјаснет. Жените кои се на терапија со антибиотици привремено треба да употребуваат бариерски метод контрацепција како додаток на оралните контрацептиви, или да изберат друг метод на контрацепција.

Азатиоприн: Постојат конфликтни клинички извештаи за интеракции помеѓу азатиоприн и триметоприм-сулфаметоксазол, што резултираат со сериозни хематолошки абнормалности.

4.6. Употреба за време на бременост и доење

Бременост

Триметоприм и сулфаметоксазол ја минуваат плацентарната бариера и не е утврдена нивната безбедност кај бремени жени. Контролирани студии покажале дека може да има поврзаност меѓу изложеноста на фолатни антагонисти и вродени дефекти кај луѓето.

Триметоприм е фолатен антагонист и во студии на животни, се покажало дека двете компоненти предизвикуваат фетални абнормалности (видете дел 5.3).

Ко-тримоксазол не треба да се употребува во бременост, особено во првиот триместар, освен ако тоа е неопходно. Треба да се размисли за суплементација на фолати ако ко-тримоксазол се употребува во бременост.

Сулфаметоксазол се натпреварува со билирубин за врзување со плазматскиот албумин. Ако добиените нивоа на лекот кај мајката перзистираат во тек на неколку дена кај новороденчето, може да има ризик од предизвикување или влошување на неонетална хипербилирубинемија, со теоретски ризик од керниктерус, кога ко-тримоксазол се употребува кај мајката блиску до породувањето. Овој теоретски ризик е особено важен кај доенчиња со зголемен ризик од хипербилирубинемија, како предвремено родени и со недостаток на ензимот глюкоза-6-фосфат дехидрогеназа.

Доење

Компонентите на ко-тримоксазол (триметоприм и сулфаметоксазол) се излучуваат во мајчиното млеко. Употребата на ко-тримоксазол треба да се избегнува во доцната бременост и кај мајки кои дојат, кога мајката или новороденчето имаат или се изложени на посебен ризик од развој на хипербилирубинемија. Покрај тоа, употребата на ко-тримоксазол треба да се избегнува кај доенчиња помали од 8 недели со оглед на предиспозицијата на малите доенчиња за хипербилирубинемија.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Не се направени студии за да се испита ефектот на ко-тримоксазол врз способноста за возење или ракување со машини. Исто така, штетниот ефект на овие активности не може да се предвиди од фармакологијата на лекот. Сепак, клиничкиот статус на пациентот и профилот на несакани дејства на ко-тримоксазол треба да се земат во предвид кога станува збор за способноста на пациентот за ракување со машини.



4.8. Несакани дејства

Бидејќи ко-тримоксазол содржи триметоприм и сулфонамид, типот и фреквенцијата на несаканите дејства поврзани со вакви соединенија се очекува да бидат во согласност со долгогодишното искуство.

Податоци од големи објавени клинички испитувања се употребени да се одреди фреквенцијата на многу чести до ретки несакани дејства. Многу ретките несакани дејства се примарно детерминирани од податоци од пост-маркетиншко искуство и затоа се однесуваат на ретко пријавувани отколку на вистинска фреквенција. Покрај тоа, несаканите дејства може да варираат во нивната инциденца во зависност од индикацијата.

Се употребува следнава класификација на несаканите дејства во однос на фреквенцијата: многу чести $\geq 1/10$; чести $\geq 1/100$ и $< 1/10$; помалку чести $\geq 1/1000$ и $< 1/100$; ретки $\geq 1/10000$ и $< 1/1000$, многу ретки $< 1/10000$, непозната фреквенција (не може да се процени од достапните податоци).

Органски системи	Фреквенција	Несакани дејства
Инфекции и инфестации	Чести	Раст на Candida.
	Многу ретки	Псевдомембранозен колитис.
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Многу ретки	Леукопенија, неутропенија, тромбоцитопенија, агранулоцитоза, мегалобластна анемија, апластична анемија, хемолитичка анемија, метхемоглобинемия, еозинофилија, пурпура, хемолиза кај одредени осетливи пациенти со недостаток на ензимот глюкоза-6-фосфат дехидрогеназа.
Нарушувања на имунолошкиот систем	Многу ретки	Серумска болест, анафилакса, алергиски миокардитис, хиперсензитивен васкулитис сличен на Henoch-Schoenlein пурпура, периартеритис нодоза, системски лупус ериматозус. Тешки хиперсензитивни реакции поврзани со РПР * испд, пирексија, неутропенија, тромбоцитопенија, зголемен хепатален



		ензим, хиперкалемија, хипонатремија, рабдомиолиза.
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Многу чести	Хиперкалемија.
	Многу ретки	Хипогликемија, хипонатремија, намален апетит, метаболна ацидоза.
Психијатриски нарушувања	Многу ретки	Депресија, халуцинации.
	Непознато	Психотични нарушувања.
Нарушувања на нервниот систем	Чести	Главоболка.
	Многу ретки	Асептичен менингитис*, конвулзии, периферен невритис, атаксија, вртоглавица.
Нарушувања на увото и лабиринтот	Многу ретки	Вертиго, тинитус.
Нарушувања на очите	Многу ретки	Увеитис.
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Многу ретки	Кашлица*, диспнеа*, пулмонална инфилтрација*.
Гастроинтестинални нарушувања	Чести	Гадење, дијареа.
	Помалку чести	Повраќање.
	Многу ретки	Глоситис, стоматитис, панкреатитис.
Хепато-билијарни нарушувања	Многу ретки	Холестатска жолтица*, хепатална некроза*. Зголемено ниво на серумските трансминази, зголемено ниво на билирубин.
Нарушувања на кожа и поткожното ткиво	Чести	Исип.
	Многу ретки	Фотосензитивност, ексфолијативен дерматитис, ангиоедем, фиксни ерупции, еритема мултиформе, Stevens-Johnson синдром и токсична епидермална некролиза (видете дел 4.4).
Мускулоскелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	Многу ретки	Артралгија, мијалгија.
Ренални и уринарни нарушувања	Многу ретки	Нарушена ренална функција (понекогаш пријавено како ренална дисфункција),



		тубулоинтерстицијален нефритис и увеитис синдром, бубрежна тубуларна ацидоза..
--	--	--

*Видете опис на селектирани несакани дејства

Опис на селектирани несакани дејства

Асептичен менингитис

Асептичниот менингитис е реверзибилен со повлекување на лекот, но се повторува во одреден број случаи при повторно изложување на ко-тримоксазол или само на триметоприм.

Белодробни хиперсензитивни реакции

Кашлица, диспнеа и пулмонална инфилтрација може да бидат рани показатели на респираторна хиперсензитивност која, многу ретко, може да биде фатална.

Хепато-билијарни нарушувања

Холестатската жолтица и хепаталната некроза може да бидат фатални.

Нарушувања на кожа и поткожното ткиво

Пријавени се Stevens-Johnson синдром и токсична епидермална некролиза (видете дел 4.4).

*Дејства поврзани со третман на пневмонитис предизвикан од *Pneumocytosis jiroveci* (*P. carinii*) (PJP)*

Многу ретки: тешки хиперсензитивни реакции, исип, треска, неутропенија, тромбоцитопенија, зголемени хепатални ензими, хиперкалемија, хипонатремија, рабдомиолиза.

При примена на високи дози за третман на PJP, пријавени се тешки хиперсензитивни реакции и може да е неопходно прекинување на третманот. Повторно изложување на PJP пациенти на ко-тримоксазол, може да предизвика тешки хиперсензитивни реакции, дури и по дозни интервали од неколку дена. Рабдомиолиза е пријавена кај ХИВ позитивни пациенти кои примале ко-тримоксазол за профилакса или третман на PJP.

4.9. Предозирање

Знаци и симптоми

Знаците/симптомите на предозирање може да вклучат гадење, повраќање, вртоглавица и конфузија. При акутно предозирање со триметоприм, пријавена е депресија на коскената срж.

Третман

Ако не се јави повраќање, пожелно е да се индицира повраќање. Гастрична лаважа може да биде корисна, иако апсорпцијата од гастроинтестиналниот тракт е нормално многу брза и целосна во тек на околу два часа. Ова не е случај при големо предозирање. Во зависност од реналната функција, администрација на течност е препорачливо особено ако има малку урина.

Триметоприм и активниот сулфаметоксазол умерено се дијализираат со хемодијализа. Перитонеалната дијализа не е ефикасна.



5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Комбинации на сулфонамиди и триметоприм, вклучувајќи деривати

АТС код: J01EE01

Механизам на дејство

Сулфаметоксазол компетитивно ја инхибира утилизацијата на парааминобензоевата киселина (ПАВА) во синтезата на дихидрофолат од бактериската клетка, што резултира со бактериостаза. Триметоприм реверзибилно ја инхибира бактериската дихидрофолат редуктаза (DHFR), ензим активен во фолатниот метаболички пат кој го конвертира дихидрофолат во тетраhydroфолат. Во зависност од условите дејството може да биде бактерицидно. Така, триметоприм и сулфаметоксазол блокираат два последователни чекори во биосинтезата на пурините, а со тоа и на нуклеинските киселини, кои се од суштинско значење за многу бактерии. Ова дејство доведува до значајно потенцирање на *in vitro* активноста меѓу двете компоненти. Триметоприм послабо се врзува со плазмодискиот DHFR отколку со бактерискиот ензим. Неговиот афинитет за DHFR на цицачите е околу 50.000 пати помал отколку за соодветниот бактериски ензим.

Резистентност

In vitro студии покажале дека резистентоста на бактериите може да се развие поспоро при употреба на комбинација на сулфаметоксазол и триметоприм отколку при употреба само на сулфаметоксазол или само на триметоприм.

Резистентноста на сулфаметоксазол може да има различни механизми. Бактериска мутација предизвикува зголемување на концентрацијата на ПАВА и со тоа се натпреварува со сулфаметоксазол што резултира со редукција на инхибиторниот ефект на ензимот дихидроптероат синтетаза. Друг механизам на резистентност е посредуван преку плазмид и резултира од производство на изменет ензим дихидроптероат синтетаза, со намален афинитет за сулфаметоксазол во споредба со дивот тип на ензим.

Резистентноста на триметоприм се одвива преку плазмид-посредувана мутација која резултира со производство на изменет ензим дихидрофолат редуктаза кој има намален афинитет за триметоприм во споредба со дивот тип на ензим.

Фармакодинамски ефекти

По администрација на препорачаните дози, многу од вообичаените патогени бактерии се чувствителни *in vitro* на триметоприм и сулфаметоксазол во концентрации далеку под оние постигнати во крвта, ткивните течности и урината. Како што е заедничко и за другите антибиотици, сепак, *in vitro* активноста не мора да значи дека клиничката ефикасност е докажана и мора да се напомене дека задоволителен сензитивен тест се постигнува само со препорачани медиуми, ослободени од инхибиторни супстанции особено тимидин и тимин.

Гранични концентрации (breakpoints)

EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)



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

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

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

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

Enterococcus: $S \leq 0.032$ $R > 1$

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

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

Haemophilus influenza: $S \leq 0.5$ $R > 1$

Moraxella catarrhalis: $S \leq 0.5$ $R > 1$

Pseudomonas aeruginosa и други не-*enterobacteriaceae*: $S \leq 2^*$ $R > 4^*$

S = осетливост, R = резистентност. *Ова се CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) гранични концентрации бидејќи нема моментално достапни EUCAST гранични концентрации за овие организми.

Триметоприм:сулфаметоксазол во однос 1:19. Граничните концентрации се изразени како концентрација на триметоприм.

Антибактериски спектрум

Преваленцата на резистентност може географски да варира и со текот на времето пожелна е информација за одредени видови и локална информација за резистентност, особено кога се третираат сериозни инфекции. Ако е потребно, треба да се побара совет од експерт кога локалната преваленца на резистентност е таква што користа од лекот кај некои типови на инфекции е дискутабилна. Оваа информација дава само приближни насоки за веројатноста дали микроорганизмите би биле осетливи на триметоприм/сулфаметоксазол или не.

Голем број на бактерии осетливи на триметоприм/сулфаметоксазол се прикажани во табелата подолу:

Вообичаено осетливи видови:
Грам-позитивни аероби: <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
Грам-негативни аероби: <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Yersinia</i> spp.
Видови за кои стекнатата резистентност може да биде проблем:
Грам-позитивни аероби: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Nocardia</i> spp. <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Грам-негативни аероби:



Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Klebsiella pneumonia
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Providencia spp.
Serratia marcesans

Природно резистентни микроорганизми:

Грам-негативни аероби:

Pseudomonas aeruginosa
Shigella spp.
Vibrio cholera

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорпција

По перорална администрација триметоприм и сулфаметоксазол брзо и скоро целосно се апсорбираат. Присуството на храна не ја одложува апсорпцијата. Максимални концентрации во крвта се постигнуваат 1 до 4 часа после администрацијата и постигнатата концентрација е дозно зависна. Ефективни концентрации во крвта перзистираат до 24 часа по терапевтска доза. Кај возрасни, steady state концентрации се постигнуваат по дозирање од 2-3 дена. Ниту една компонента нема значителен ефект врз концентрацијата на другата компонента постигната во крвта.

Дистрибуција

Околу 50% од триметоприм во плазмата е врзан за протеини.

Концентрацијата на триметоприм во ткивата е повисока во споредба со плазматските концентрации, со особено високи концентрации во белите дробови и бубрезите. Во жолчката, простатичната течност и ткиво, плунката, спутумот и вагиналниот секрет, концентрацијата на триметоприм ја надминува концентрацијата во плазмата. Концентрациите во очната вода, мајчиното млеко, цереброспиналната течност, течноста во средното уво, синовијалната течност и ткивната (цревната) течност се соодветни за антибактериска активност. Триметоприм преминува во амнионската течност и феталните ткива, постигнувајќи концентрации приближни на оние во мајчиниот серум.

Околу 66% од сулфаметоксазол во плазмата е врзан за протеини.

Концентрацијата на активниот сулфаметоксазол во амнионската течност, очната вода, жолчката, цереброспиналната течност, течноста во средното уво, спутумот, синовијалната течност и ткивната (цревната) течност, се движи од 20 до 50% од плазма концентрацијата.

Биотрансформација

При нормална ренална функција, полуживотот на елиминација кај луѓе е во опсег од 8.6 до 17 часа. Кога клиренсот на креатинин е помал од 10 ml/min, се зголемува со фактор од 1.5 до 3.0. Нема значајни разлики кај постарите пациенти во споредба со млади пациенти.



Главниот пат на екскрција на триметоприм е преку бубрезите и околу 50% од дозата се екскретира непроменета во урината во тек на 24 часа. Неколку метаболити се идентификувани во урината. Уринарните концентрации на триметоприм се разликуваат во голема мера.

При нормална ренална функција, полуживотот на елиминација кај луѓе е во опсег од 9 до 11 часа. Нема промена на полуживотот на елиминација на активниот сулфаметоксазол со намалување на реналната функција, но има продолжување на полуживотот на елиминација на главниот ацетилиран метаболит кога клиренсот на креатинин е под 25 ml/min.

Главниот пат на екскрција на сулфаметоксазол е преку бубрезите, помеѓу 15% и 30% од дозата излачена во урината е во активна форма. Кај постари пациенти има намален ренален клиренс на сулфаметоксазол.

Фармакокинетиката кај педијатриската популација со нормална бубрежна функција на двете компоненти на ко-тримоксазол, триметоприм и сулфаметоксазол, е зависна од возраста. Елиминацијата на триметоприм-сулфаметоксазол е намалена кај новороденчињата, во текот на првите два месеца од животот, потоа и триметоприм и сулфаметоксазол покажуваат поголема елиминација со повисок телесен клиренс и пократок полуживот на елиминација.

Разликите се најистакнати кај доенчињата (> 1,7 месеци до 24 месеци) и се намалуваат со зголемување на возраста, во споредба со малите деца (1 година до 3.6 години), деца (7.5 години и <10 години) и возрасни (видете дел 4.2).

5.3. Предклинички податоци за безбедноста

Во дози поголеми од препорачаната терапевтска доза за луѓе, пријавено е дека триметоприм и сулфаметоксазол предизвикуваат расцеп на непцето и други фетални аномалии кај стаорци, наоди типични за антагонисти на фолати. Ефектите од триметоприм се превенираат со додавање на фолати во исхраната. Кај зајаци, забележана е загуба на фетуси при дози на триметоприм поголеми од хумани терапевтски дози.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Метил парахидроксибензоат, пропил парахидроксибензоат, микрокристална целулоза и натриум кармелоза, сорбитол течен (некристализирачки), глицерол, натриум цикламат, сахарин натриум, ПЕГ 60 и хидрогенизирано рицинуово масло, арома праска, прочистена вода.

6.2 Инкомпатибилност

Не е позната.

6.3 Рок на употреба

3 години во оригинално пакување.

Да не се употребува после истекот на рокот на употреба

6.4 Начин на чување



со законските барања.

7. НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

РЕПЛЕК ФАРМ ДООЕЛ Скопје, ул: Козле бр. 188, 1000 Скопје, Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-5221/3

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ/ПОСЛЕДНОТО ОДОБРЕНИЕ

Датум на I-во решение: 04.04.2002

Датум на I-ва обнова: 08.05.2007

Датум на II-ра обнова: 29.03.2012

Датум на III-та обнова: 13.10.2017

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

07.2018

