# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тримезол 400 mg/80 mg таблетки

Trimezol 400 mg/80 mg tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 400 mg сулфаметоксазол *(sulfamethoxazole)* и 80 mg триметоприм" *(trimethoprim).*

Помощно вещество с известно действие: пшенично нишесте.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Кръгли, плоски таблетки, с двустранна фасета и делителна черта от едната страна, с диаметър 13 mm, бели на цвят.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Триметоприм/сулфаметоксазол трябва да се прилага в случаите, когато ползата от лечението надвишава всички възможни рискове от него.

Чувствителността на бактериите към антибактериалните продукти *in vitro* се променя географски и с течение на времето и това трябва винаги да се взема предвид при избор на антибактериална терапия.

Продуктът се прилага за:

* Лечение и профилактика на *Pneumocystis jiroveci (Р. carinii)* пневмония при възрастни и деца;
* Лечение и профилактика на токсоплазмоза;
* Лечение на нокардиоза;
* Лечение на инфекции на пикочните пътища - остър и хроничен уретрит, цистит,
* пиелонефрит и простатит;
* Остра екзацербация на хроничен бронхит; където има доказателства за чувствителност на бактериите към триметоприм/сулфаметоксазол и съществува основателна причина да се предпочете комбинацията пред монотерапия с антибиотик;
* Лечение на остър otitis media, когато има основателна причина да се предпочете триметоприм/сулфаметоксазол пред монотерапия с антибиотик;
* Лечение на инфекции на гастроинтестиналния тракт - дизентерия, салмонелоза, тиф, холера.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

Този лекарствен продукт се отпуска само 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 подобрение след 7 дни лечение, терапията трябва да се обсъди отново.

### Дозировка

*Обичайната доза при възрастни и деца над 12 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 Pneumocystis jiroveci (Р. 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 Pneumocystis jiroveci (Р. 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 на две еднократни дози. При деца от 5 до 12 години - по 1 таблетка на всеки 12 часа. При деца под 5 години се препоръчва приложението на Тримезол перорална суспензия.

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

Лечение и профилактика на токсоплазмоза - дозата е като за профилактика на *Pneumocystis jiroveci (Р. carinii).*

При остра, неусложнена инфекция на пикочните пътища може да се приложи краткотрайно лечение в продължение на 1-3 дни.

Обострен хроничен бронхит се лекува в продължение на 14 дни.

Пациенти в старческа възраст

Прилага се дозата за възрастни. Тези пациенти са по-чувствителни към нежелани реакции и е по-вероятно 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

При пациенти над 12 години с бъбречно увреждане се препоръчват следните дози:

|  |  |
| --- | --- |
| Креатининов клирънс (ml/min) | Препоръчителна доза |
| >30 | Стандартна доза |
| 15 до 30 | Половината от препоръчителната доза |
| <15 | Не се препоръчва |

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

### Начин на приложение

Перорално приложение.

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:

* установена свръхчувствителност към триметоприм, судфонамиди или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
* значими увреждания на чернодробния паренхим;
* тежки хематологични нарушения и порфирия;
* тежка бъбречна недостатъчност, когато не е възможно да се определят плазмените концентрации;
* триметоприм/сулфаметоксазол не трябва да се прилага на новородени през първите 6 седмици от живота, с изключение на лечение/профилактика на Pneumocystis jiroveci (Р. carinii) при деца над 4-седмична възраст.

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението с триметоприм/сулфаметоксазол трябва да се прекрати незабавно с първата поява на кожен обрив.

*Сулфаметоксазол*

След прилагане на сулфаметоксазол са наблюдавани животозастрашаващи кожни реакции (синдром на Стивънс-Джонсън (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)). Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и по време на лечението трябва да се наблюдават внимателно за поява на кожни реакции. Рискът за поява на синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза е най-висок по време на първите седмици от лечението. При наличие на признаци и симптоми на синдром на SJS, TEN или DRESS (напр. прогресиращ кожен обрив, често съпроводен с мехури или лигавични лезии) лечението със сулфаметоксазол се преустановява. Най-добри резултати при овладяването на SJS, TEN или DRESS се постигат при навременната ранна диагностика и незабавното преустановяване на всяко подозирано лекарство. Ранното преустановяване на лечението гарантира по-добра прогноза. Ако при пациента се наблюдава SJS, TEN или DRESS, свързани с прилагане на сулфаметоксазол повторно лечение със сулфаметоксазол не трябва да се провежда.

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

Наблюдавани са фатални случаи от тежки кожни, чернодробни и хематологични нарушения, апластична анемия и свръхчувствителност на дихателните пътища.

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

Триметоприм може да наруши метаболизма на фенилаланин, което не е от значение при пациенти с фенилкетонурия, спазващи подходящи диетични ограничения.

При пациенти на продължително лечение, кръвната картина трябва да се изследва на месечни интервали. Както и при другите сулфонамиди, съществува риск от кръвна дискразия, особено при пациенти в старческа възраст. Триметоприм/сулфаметоксазол може да предизвика хемолиза при определени чувствителни пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа.

При пациенти с риск от хиперкалиемия трябва да се наблюдават серумните нива на калия. Съпътстващата употреба на лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват хиперкалиемия, със спиронолактон може да доведе до тежка хиперкалиемия.

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, тъй 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, обратими след терапия с фолиева киселина.

Продължително лечение с продукта може да потисне нормалната чревна флора и да доведе до тежки колити, причинени от клостридии и кандида. 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, когато се използват методи с пикринова киселина.

Пшеничното нишесте в състава на продукта е подходящо за хора с цьолиакия (глутенова ентеропатия). Пациенти с алергия към пшеница (различна от цьолиакия) не трябва да вземат този продукт.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Повишено внимание е необходимо, когато триметоприм/сулфаметоксазол се прилага на пациенти, които приемат:

* анестетици - повишава се рискът от метхемоглобинемия, когато сулфонамидите се приемат с прилокаин;
* антибактериални средства - плазмените концентрации на дапсон и триметоприм/сулфаметоксазол се повишават при комбинирано приемане. Необходимо е повишено внимание поради възможна токсичност от дапсон, водеща до метхемоглобинемия. Рискът от кристалурия се повишава при прилагане на сулфонамиди с метенамин. Едновременен прием на триметоприм/сулфаметоксазол и рифампицин може да доведе до повишени концентрации на рифампицин и съкратен полуживот на триметоприм.
* антикоагуланти — повишават се ефектите на аценокумарол и варфарин.
* Триметоприм/сулфаметоксазол може да повиши ефектите на варфарин чрез стерео-селективно потискане на метаболизма му. Сулфаметоксазол *in vitro* може да измести варфарин от местата за свързване с плазмените протеини.
* антидиабетни средства - повишават се ефектите на сулфанилурейните продукти.
* антиепилептици - триметоприм/сулфаметоксазол удължава полуживота на фенитоин и съвместната им употреба може да доведе до прекомерно изразен ефект на фенитоин. Състоянието на пациентите и плазмените концентрации на фенитоин трябва да се проследяват.
* антифолатни средства - възможно е да се наложи допълнителен прием на фолати;
* антималарийни лекарства - съществува риск от мегалобластна анемия при дози на пириметамин, надвишаващи 25 mg 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.
* катиони при физиологично pH - когато триметоприм се прилага едновременно с лекарства, които са катиони при физиологично pH, а също и частично се отделят чрез бъбречна секреция (напр. прокаинамид, амантадин) е възможно конкурентно инхибиране на този процес и повишаване на плазмените концентрации на едното или на двете на лекарствата;
* клозапин - да се избягва едновременна употреба, поради повишен риск от фатална агранулоцитоза;
* цитотоксични лекарства - антифолатният ефект на метотрексат се повишава от триметоприм/сулфаметоксазол (да се избягва едновременно лечение);
* дигоксин - плазмените концентрации на дигоксин се повишават при част от пациентите в старческа възраст;
* диуретици - при пациенти в старческа възраст, които приемат диуретици, особено тиазидни диуретици, съществува повишен риск от тромбоцитопения със или без пурпура;
* в допълнение към другите лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват хиперкалиемия, съпътстващата употреба на триметоприм/сулфаметоксазол (Ко- тримоксазол със спиронолактон може да доведе до клинично значима хиперкалиемия;
* имуносупресори: при пациенти след бъбречна трансплантация е наблюдавано обратимо влошаване на бъбречната функция при едновременно прилагане на триметоприм/сулфаметоксазол и циклоспорин;
* лабораторни изследвания - триметопрйм и сулфонамидите повлияват диагностичните тестове. При определяне на плазмените концентрации на метотрексат чрез ензимен метод триметоприм може да промени резултатите. Триметоприм може да повиши средно с 10% стойностите на креатинина по метода на Яфе (с алкален пикрат) - клирънсът на креатинин се редуцира, тубулната секреция се понижава от 23 на 9%, докато гломерулната филтрация остава непроменена. Повлияват се също лабораторните тестове за определяне на урея, глюкоза в урината и тестовете за уробилиноген.

## 4.6. Фертилитет, 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 има тератогенни ефекти, ако се прилага в първия триместър.

Когато се прилага в третия триместър триметоприм/сулфаметоксазол може да причини неонатална хемолиза 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 Тримезол 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 (≥1/10), чести (≥1/100, <1/10), нечести (≥1/1 000, <1/100), редки (≥1/10 000, <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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, хемолиза 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 старческа 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 нодпза, 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 старческа 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.

Хепатобилиарни нарушения

Много редки: повишени стойности на серумните трансаминази и на билирубина, холестатична жълтеница, чернодробна некроза (понякога с фатален изход).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: кожни обриви.

Много редки: фоточувствителност, ексфолиативен дерматит, фиксирани медикаментозни ерупции, еритема мултиформе, тежки кожни нежелани лекарствени реакции (SCARS): синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell).

С неизвестна честота: лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много редки: артралгия, миалгия.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътиша

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.

Обши нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много рядко, при високи дози за лечение на Pneumocystis jiroveci (Р. 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.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул.,Дамян Груев” Ne 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

При остро предозиране могат да се наблюдават анорексия, гадене, колики, повръщане, обърканост, загуба на ориентация. Възможна е поява на 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 функцията на костния мозък (тромбоцитопения, левкопения, мегалобластна анемия). Прилагат се много течности за поддържане на диурезата, левковория калций 5 до 15 mg дневно и калциев фолинат 3-6 mg за 5-7 дни перорално или *i.m.*

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Комбинация на сулфонамиди и триметоприм, вкл. и производни; сулфаметоксазол и триметоприм, АТС код J01EE01

Двете активни съставки на Тримезол 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 spp., Proteus spp., Citrobacter spp., Salmonella spp., Shigella spp., Haemophilus spp., Vibrio cholerae, Listeria spp., Pneumocystis carinii, Toxoplasma;*
* видове c променлива чувствителност - *Streptococcus A, Pneumococcus, Serratia spp., Enterobacter spp., Providencia spp., Staphylococcus spp.;*
* резистентни видове - *Enterococcus spp., Pseudomonas spp., Campylobacter,* Анаероби (по-голямата част), *Meningococcus, Gonococcus;* комбинацията е неактивна спрямо *Treponema* и *Mycoplasma.*

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

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 триметопрйм.

### Разпределение

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.

### Биотрансформапия

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.

### Елиминиране

Полуживотьт 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.

Елиминирането на Тримезол 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 триметоприм (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 триметоприм 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 триметоприм и 350 mg/kg/24 h сулфаметоксазол при плъхове.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Актавис ЕАД

ул. ’’Атанас Дуков ” № 29

1407 София,

България

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 9800079

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11.12.1978 г.

Дата на последно подновяване: 24.04.2009 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА