

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EPITRIM 200 mg/40 mg/5 ml suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

5 ml suspensie orală conțin sulfametoxazol 200 mg și trimetoprim 40 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: zahăr 60,00 g, benzoat de sodiu, metil p-hidroxibenzoat de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală

Suspensie omogenă, de culoare alb-crem, cu miros plăcut caracteristic.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Infecții cu germeni sensibili cum sunt:

- infecții ale căilor respiratorii superioare și inferioare;
- profilaxia și tratamentul pneumoniei cu *Pneumocystis carinii*;
- infecții ORL (otite și sinuzite), numai după efectuarea antibiogramelor;
- infecții ale tractului uro-genital feminin și masculin, în special prostatite și cistite acute necomplicate;
- infecții digestive;
- febră tifoidă;
- bruceloză;
- nocardioză.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza uzuală este de 30 mg/kg și zi sulfametoxazol și 6 mg/kg și zi trimetoprim, administrată în 2 prize pe zi.

În caz de infecții severe doza poate fi crescută cu jumătate din doza zilnică.

Tratamentul curativ al infecției cu Pneumocystis carinii: doza recomandată este de 100 mg/kg și zi sulfametoxazol și 20 mg/kg și zi trimetoprim (2,5 ml/kg și zi suspensie orală *Epitrim*), administrată în 2 prize.

Profilaxia infecției cu Pnemocystis carinii la pacienții seropozitivi, cu valori ale limfocitelor CD₄ dependente de vârstă sau cu valori ale limfocitelor sub 15% din limfocitele totale: doza recomandată este de 20 – 30 mg/kg și zi sulfametoxazol și 4 -6 mg/kg și zi trimetoprim, de 3 ori pe săptămână.

Vârstă	CD ₄ (celule/mm ³)
< 1 an	< 750
1- 5 ani	< 500
> 6 ani	< 200

Pacienți cu insuficiență renală:

- clearance al creatininei > 30 ml/min: se recomandă doza uzuală.
- clearance al creatininei între 30 – 15 ml/min: se recomandă înjumătățirea dozei. Doza va fi administrată în priză unică.
- clearance al creatininei < 15 ml/min: nu se recomandă utilizarea produsului medicamentos decât în caz de hemodializă. Doza uzuală recomandată trebuie înjumătățită și administrată după hemodializă. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de antibiotic.

Epitrim se administrează oral, de preferință după masă. Flaconul se va agita bine înainte de utilizare.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la trimetoprim și/sau sulfonamide (inclusiv derivații de sulfonamide, antidiabetice de tip sulfonil uree și diuretice de tip tiazide) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- hepatită acută, insuficiență hepatică gravă, porfirie hepatică acută;
- afecțiuni hematologice, perturbări hematopoetice, anemie cu deficiență de acid folic, deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază;
- insuficiență renală, în aceste situații medicul trebuie să vă investigheze funcția renală pentru a vă determina un clearance al creatininei înainte de a decide tratamentul cu acest medicament și dozele necesare. În cazul unei insuficiențe renale grave nu trebuie să administrați acest medicament. Pacienții hemodializați pot primi tratament cu Sumetrolim.
- Sarcină și alăptare
- Copii prematuri cu vârsta sub 1 an, copii născuți normal cu vârsta sub 6 săptămâni. Administrarea la copii mai mici de 3 luni se va face numai după evaluarea raportului beneficiu/risc

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Apariția manifestărilor cutanate (eritem exsudativ multiform) sau hematologice (trombocitopenie, granulocitopenie, anemie megaloblastică) impun întreruperea imediată a tratamentului.

Accidentele hematologice sunt mai frecvente la vârstnici și la pacienții cu un deficit preexistent de folați (vârstnici, sarcină, alcoolism, insuficiență hepatică cronică, denutriție, malabsorbție cronică). Aceste modificări hematologice sunt reversibile după tratament cu acid folic. La acești pacienți se recomandă să nu se depășească 10 zile de tratament cu *Epitrim*.

Se recomandă control hematologic periodic în caz de tratament prelungit sau repetat, la pacienți cu deficit de folați sau pacienți peste 65 ani.

Utilizarea asocierii trimetoprim - sulfametoxazol nu se recomandă în caz de anemie macrocitară.

Au fost raportate cazuri de pancitopenie la pacienții care au utilizat concomitent *Epitrim* și metotrexat. Deoarece produsul conține zahăr (3 g/5 ml suspensie orală), *Epitrim* este contraindicat în caz de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză și galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază.

În caz de insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) se recomandă scăderea dozelor.

Se recomandă o monitorizare biologică particulară în caz de insuficiență hepatică (transaminaze și bilirubină), antecedente hematologice (hemogramă, număr de trombocite, număr de reticulocite) și insuficiență renală (clearance al creatininei).

La pacienții cu insuficiență renală, pacienții infectați cu HIV, la pacienții care utilizează doze mari de trimetoprim, vârstnici sau la pacienții care utilizează alte medicamente hiperkaliemiante se recomandă monitorizarea kaliemiei.

În timpul tratamentului trebuie asigurat un aport hidric suficient (2 litri pe zi) pentru a preveni riscul de cristalurie.

La pacienții diabetici trebuie avut în vedere conținutul de zahăr al produsului (3 g/5 ml).

La pacienții cu regim hiposodat strict trebuie avut în vedere conținutul de sodiu al produsului.

Conține și p-hidroxibenzoat de sodiu care poate provoca reacții alergice (chiar întârziate).

Conține zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galac

Examene de laborator

Trimetoprim poate interfera cu dozarea creatininemiei când se utilizează metoda acidului picric (cu o eroare de până la 10%).

Asocierea trimetoprim – sulfametoxazol, și mai ales trimetoprimul, poate interfera cu dozarea metotrexatului care utilizează metoda legării competitive de proteine, atunci când dihidrofolat-reductaza bacteriană este utilizată ca proteină de legare. Totuși, nu există interferență dacă metotrexatul este dozat printr-o metodă radio-imunologică.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni contraindicate

Metotrexat: creșterea efectului și a toxicității hematologice a metotrexatului prin legarea de proteinele plasmatică și scăderea excreției renale, precum și prin inhibarea suplimentară a dihidrofolat-reductazei.

Interacțiuni nerecomandate

Fenitoină: creșterea concentrației plasmatică a fenitoinii la valori toxice (prin inhibarea metabolizării acesteia). Se recomandă utilizarea altei clase de antibiotic, monitorizarea clinică, monitorizarea concentrației plasmatică de fenitoină și, eventual, ajustarea dozei în timpul tratamentului cu *Epitrim* și după întreruperea acestuia.

Hiperkaliemiante: anumite medicamente sau clase terapeutice sunt susceptibile să favorizeze apariția hiperkaliemiei: săruri de potasiu, diuretice care economisesc kaliu, inhibitori ai enzimei de conversie, inhibitori ai angiotensinei II, antiinflamatoare nesteroidiene, heparine (cu greutate moleculară mică sau nefracționate), ciclosporină și tacrolimus, trimetoprim. Apariția hiperkaliemiei poate depinde de existența factorilor de risc asociați. Riscul este major în cazul asocierii cu medicamentele mai sus menționate. În consecință, nu se recomandă utilizarea lor concomitentă.

Interacțiuni ce necesită prudență

Zidovudina: creșterea toxicității hematologice prin inhibarea suplimentară a dihidrofolat-reductazei. Se recomandă control frecvent al hemogramei.

Clorpropamida, tolbutamida: hipoglicemie severă prin deplasarea de pe proteinele plasmatică. Se recomandă autosupravegherea glicemiei, eventual ajustarea dozei de sulfamide hipoglicemiante în timpul tratamentului cu *Epitrim* și după întreruperea acestuia.

Pirimetamină: anemie megaloblastică, în special la doze mari pentru ambele medicamente (deficit de acid folic prin asocierea a 2-4 diaminopirimidine). Se recomandă control frecvent al hemogramei și asocierea unui tratament cu acid folic (injecții intramusculare).

Warfarina (și, prin extrapolare, alte anticoagulante orale): creșterea efectului anticoagulant și a riscului hemoragic prin deplasarea de pe proteinele plasmatică. Se recomandă monitorizarea protrombinemiei și a INR-ului (International Normalised Ratio), ajustarea dozei de anticoagulant oral în timpul tratamentului cu *Epitrim* și 8 zile după întreruperea acestuia.

Interacțiuni care trebuie avute în vedere

Ciclosporina: creșterea creatininemiei și, posibil, scăderea concentrației plasmatică de ciclosporină.

Particularități ale INR-ului (International Normalised Ratio)

La pacienții care utilizează antibiotice au fost raportate creșteri ale activității anticoagulantelor orale. Contextul infecțios sau inflamator marcat, vârsta și starea generală a pacientului par să fie factori de risc. În aceste circumstanțe, pare dificil să se facă diferența între patologia infecțioasă și tratamentul său în cazul apariției unui dezechilibru al INR-ului. Totuși, anumite clase de antibiotice sunt implicate mai mult: fluorochinolone, macrolide, ciclone, cotrimoxazol și unele cefalosporine.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Administrarea Epiteim la femeia gravidă nu este recomandată, deoarece nu a fost stabilită siguranța administrării în timpul sarcinii. Epiteim interferează cu metabolismul folatului putând determina efecte teratogene, dacă este administrat în primul trimestru de sarcină. .

Utilizat în al treilea trimestru de sarcină, Epiteim poate determina hemoliză și methemoglobinemie, iar la administrare în perioada perinatală poate determina icter nuclear datorită creșterii bilirubinei. Alte tipuri de toxicitate manifestate la nou-născut includ icterul și anemia hemolitică. Riscul de icter nuclear este mai mare la copiii cu risc crescut de hiperbilirubinemie, cum ar fi copii bolnavi, stresați sau prematuri sau cei cu deficiență de glucozo-6-fosfat dehidrogenază.

Deoarece sulfamidele antibacteriene se excretă în laptele matern, alăptarea nou-născuților este contraindicată; la sugari se va lua în considerare, fie întreruperea tratamentului, fie întreruperea alăptării. Deși cantitatea de Epiteim excretată în laptele matern este redusă, există riscul apariției icterului nuclear la nou-născutul alăptat care are risc crescut de hiperbilirubinemie.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Deoarece Epiteim poate determina amețeli, somnolență, tinitus, insomnie și halucinații, pacienții trebuie să se asigure că nu sunt afectați înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Infecții și infestări

Frecvente: candidoză.

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: leucopenie;

Rare: neutropenie, trombocitopenie, aplazie medulară, anemie hemolitică (provocate probabil printrun mecanism imunoalergic);

Foarte rare: agranulocitoză, anemie megaloblastică, pancitopenie, methemoglobinemie, eozinofilie, purpură și hemoliză la anumiți pacienți cu deficit de glucozo-6- fosfat dehidrogenază.

Majoritatea schimbărilor hematologice sunt de intensitate ușoară și reversibile la întreruperea tratamentului.

Majoritatea acestor schimbări sunt asimptomatice, deși pot deveni grave în cazuri izolate, în special la vârstnici, pacienți cu insuficiență renală/hepatică și cei cu deficit de foliați. Cazuri letale s-au înregistrat la pacienții din categoriile de risc care trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.3).

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: simptome asemănătoare cu boala serului, reacții anafilactice, miocardită alergică, edem angioneurotic, febră medicamentoasă, vasculită alergică asemănătoare cu purpura Henoch-Schonlein, periarterită nodoasă, lupus eritematos sistemic. Tratamentul trebuie întrerupt imediat. În cazuri rare, aceste reacții au fost letale.

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: hiperkaliemie;

Foarte rare: hiponatremie, acidoză metabolică, hipoglicemie (a fost semnalată uneori la pacienții nediabetici).

Tulburările hidroelectrolitice apar cu precădere la vârstnici, în cazul administrării de doze mari.

Tulburări psihice

Foarte rare: depresie, halucinații.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee;

Rare: neuropatie periferică, parestezii;

Foarte rare: meningită aseptică, ataxie, vertij, amețeli, tinitus, tremor și convulsii.

Meningita aseptică a fost rapid reversibilă la întreruperea tratamentului dar, în unele cazuri, a reapărut la o nouă administrare (a combinației sulfametoxazol/trimetoprim sau doar trimetoprim).

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: tuse, dispnee, infiltrate pulmonare care pot fi indicatorii unei reacții de hipersensibilitate respiratorie care poate fi foarte rar letală.

Tulburări oculare

Foarte rare: uveită.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: fenomene de intoleranță digestivă-anorexie, greață, vărsături, epigastralgie, diaree ;

Foarte rare: glosită, stomatită, colită pseudomembranoasă.

Tulburări hepatobiliare .

Rare: icter, hepatită colestatică, creșterea transaminazelor și bilirubinemiei, necroză hepatică;

Foarte rare: pancreatită.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupții cutanate;

Rare: fenomene de fotosensibilizare;

Foarte rare: eritem polimorf, dermatită exfoliativă, erupții de tip medicamentos, purpură HenochSchönlein.

Au fost raportate reacții adverse cutanate severe: sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză toxică epidermică (NTE) (vezi pct 4.4).

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Rare: artralgie, mialgie.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: insuficiență renală (prin nefropatie interstițială), cristalurie (care poate fi evitată prin administrarea unui volum adecvat de fluide).

Efecte asociate tratamentului pneumoniei cu Pneumocystis carinii

Rare: reacții severe de hipersensibilitate (uneori au fost raportate în cazul reexpunerii la asocierea sulfametoxazol/trimetoprim după un interval de câteva zile), erupții cutanate tranzitorii, febră, neutropenie, trombocitopenie, creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice, hiperkaliemie, hiponatremie. La apariția acestora, este necesară întreruperea tratamentului. Dacă există semne de aplazie medulară se vor administra 5-10 mg pe zi de folinat de calciu.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

Simptomele de supradozaj pot include amețeli, grețuri, vărsături, erupții cutanate, dureri de cap, ataxie, somnolență, disurie, umflarea feței, slăbiciune și confuzie. Supradozajul după doze repetate poate provoca deprimarea funcției hematopoetice medulare (raportată și în unele cazuri acute de supradozare) manifestată prin trombocitopenie, leucopenie sau printr-o altă tulburare hematologică datorată carenței de acid folic.

Tratament

În caz de supradozaj recent se recomandă efectuarea lavajului gastric, provocarea vărsăturilor, forțarea diurezei, la nevoie hemodializă (dializa peritoneală nu este eficace). Tratamentul este simptomatic. Se monitorizează pacientul pentru minim 4 ore. Este necesară supraveghere hematologică și electrolitică. În cazul apariției tulburărilor hematologice sau icterului se instituie tratamentul specific. Se administrează fluide pentru a menține un nivel adecvat de excreție urinară; volumul crescut de lichide mărește eliminarea sulfametoxazolului, dar o diminuează pe cea trimetoprimului. Uneori poate fi necesară administrarea injectabilă intramuscular a acidului folic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice de uz sistemic, combinații de sulfonamide cu trimetoprim inclusiv derivați, codul ATC: J01E E01.

Mecanismul de acțiune

Sulfametoxazolul și trimetoprimul substanțele active din Sumetrolim acționează sinergic ca un agent antibacterian. Substanțele blochează două faze consecutive implicate în sinteza acidului folic, în principal inhibând acidul nucleic și sinteza proteinelor, esențială pentru supraviețuirea bacteriană. Fiind în concurență cu acidul para-aminobenzoic, sulfametoxazolul are efect inhibitor asupra sintezei acidului dihidrofolinic. Trimetoprim este un inhibitor specific al acid-dihidrofolinic reductazei împiedicând convertirea acidului dihidrofolinic în acidul tetrahidrofolinic. Efectul selectiv se datorează afinității la acid-dihidrofolinic reductaza bacteriană afinitate mai mare cu 10 decât față de cea din celulele umane. De aceea microorganismele dependente de sinteza acidului folic sau folinic sunt incapabile și depind de surse exogene.

Administrați combinați *in vitro* cei doi componenți devin bactericizi la concentrații la care în mod obișnuit sunt bacteriostatici administrați separat.

Pe lângă aceasta, preparatul are un spectru antimicrobian mai mare (asupra unui număr mai mare de bacterii Gram negative și Gram pozitive ca și protozoare) și conduce la rezistența indusă mai mică decât sulfametoxazol sau trimetoprim separat.

Specii sensibile

Aerobi Gram pozitiv: corynebacterii, enterococi, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, stafilococi coagulazo-negativ, streptococi, *Streptococcus pneumoniae*.

Aerobi Gram negativ: *Citrobacter freundii*, enterobacter, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Pasteurella*, proteus, salmonella, shigella.

Anaerobi: peptostreptococcus.

Altele: *Mycobacterium* (cu excepția tuberculosis, avium intracellulare), borrelia, *Isospora belli*, *Pneumocystis carinii*, spirochete, toxoplasma.

Specii rezistente

Aerobi Gram pozitiv: Mycobacterium avium intracellulare, Mycobacterium tuberculosis, pseudomonas.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Asocierea de substanțe active este rapid și complet absorbită din tractul gastro-intestinal superior după administrare orală. Legarea de proteinele plasmatică se face în proporție de 65% pentru sulfametoxazol și de 40% pentru trimetoprim.

După administrare orală, concentrația plasmatică maximă este atinsă după 2 - 4 ore.

Difuzează rapid în țesuturi și în secreții: lichid cefalo-rahidian, urechea medie, amigdale, salivă, plămâni și secreții bronșice, prostată și lichid seminal, secreții vaginale și țesut osos.

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei între 30 – 15 ml/min) timpul de înjumătățire plasmatică al trimetoprimului și timpul de înjumătățire plasmatică al sulfametoxazolului sunt crescuți și se recomandă scăderea dozei.

Ambele substanțe sunt metabolizate la nivel hepatic: sulfametoxazolul predominant prin acetilare și glucuronidare, iar trimetoprimul prin oxidare (de exemplu O-demetilare, N-oxidare și hidroxilare). Metabolizarea sulfametoxazolului se face în proporție de 80%. Numai 15-20% din doza de sulfametoxazol se excretă nemodificată, sub formă activă. Cel mai important metabolit (N-4-acetil-sulfametoxazol) se excretă în proporție de 61%; 15% din sulfametoxazol este metabolizat prin N-1-glucuronidare.

Trimetoprim se metabolizează în proporție de aproximativ 20%. Atât proporția metabolizată cât și cea legată de proteinele plasmatică sunt inactivă.

Ambele substanțe se excretă predominant renal și, în mică proporție, hepatobiliar.

5.3 Date preclinice de siguranță

La șobolan, administrarea de doze mai mari decât dozele terapeutice recomandate la om, au determinat malformații palatine și alte malformații fetale tipice antagoniștilor de folați. Aceste efecte induse de trimetoprim pot fi prevenite prin administrarea de folați. La iepure, a fost observat avortul la doze de trimetoprim superioare dozelor terapeutice la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zahăr,
sorbitol soluție 70%,
carboximetilceluloză sodică,
dioxid de siliciu coloidal,
zaharină sodică,
citrat de sodiu anhidru,
acid citric anhidru,
polisorbat 80,
benzoat de sodiu,
metil p-hidroxibenzoat de sodiu,
aromă "Tutti fruti" care conține:
D-lemonen,
Acetat de izoamil,

Monopropilenglicol,
Acetat de etil,
Aldehidă C18,
Aldehidă C9,
Aldehidă C15,
Vanilină,
Ulei de portocale
Ulei de mandarine.
apă purificată.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

După prima deschidere a flaconului maxim 20 zile la temperaturi sub 25 °C sau maxim 30 zile la temperaturi între 2 ° - 8 °C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună tip II, cu capacitatea de 125 ml, închis prin înfiletare cu capac din aluminiu, prevăzut la interior cu o rondelă de polietilenă de joasă densitate; flaconul conține 100 ml suspensie orală și o măsură dozatoare din PEJD, gradată la 5 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

E.I.P.C.O MED S.R.L.
B-dul Unirii, Nr.6, Bloc 8C, Scara 1, Etaj 3, Ap.9, Sector 4, București
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11740/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .