

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tagremin 400mg/80mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține sulfametoxazol 400 mg și trimetoprim 80 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate în formă de discuri, cu aspect uniform, margini intacte, suprafață plană, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tagremin este indicat în tratamentul infecțiilor cu germeni sensibili (vezi pct. 5.1):

- Profilaxia și tratamentul pneumoniei cu *Pneumocystis jiroveci*
- Profilaxia și tratamentul toxoplasmozei
- Tratamentul nocardiozei.

Tagremin este indicat în tratamentul adulților și copiilor cu vârsta peste 12 ani.

Următoarele tipuri de infecții pot fi tratate cu Tagremin atunci când este demonstrată sensibilitatea la Tagremin și există o motivație obiectivă pentru care se preferă această combinație unui singur agent antibacterian:

- Infecțiile acute necomplicate ale tractului urinar
- Otită acută medie
- Exacerbări acute ale bronșitei cronice.

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale cu privire la utilizarea corespunzătoare a agenților antibacterieni.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și copii cu vârsta peste 12 ani: doza recomandată este de 2 comprimate de două ori pe zi, la interval de 12 ore.

Această doză este echivalentă cu 6 mg trimetoprim și 30 mg sulfametoxazol pe kg-corp și zi.

Tratamentul trebuie continuat încă două zile după dispariția simptomelor; în majoritatea cazurilor tratamentul este necesar cel puțin 5 zile.

Dacă după 7 zile de la începerea tratamentului nu apare nicio îmbunătățire din punct de vedere clinic, pacientul trebuie reevaluat.

Ca o alternativă la dozele standard în infecțiile acute necomPLICATE ale tractului urinar inferior, tratamentul pe termen scurt cu o durată de 1 până la 3 zile s-a demonstrat eficient.

Vârstnici: vezi pct. 4.4.

Dacă nu se prevede altfel, se respectă dozele uzuale.

Insuficiență hepatică:

Nu sunt disponibile date referitoare la dozele administrate în caz de insuficiență hepatică.

Recomandări speciale de dozare (se aplică dozele uzuale, dacă nu se prevede altfel):

Insuficiență renală:

La pacienții adulți și copii peste 12 ani (nu sunt disponibile informații pentru copii *cu vârsta* sub 12 ani) cu insuficiență renală doza se ajustează în funcție de clearance-ul creatininei.

Clearance-ul creatininei	Doza recomandată
> 30 ml/minut	Doza uzuală
15 - 30 ml/minut	½ din doza uzuală
< 15 ml/minut	Nu se recomandă.

Se recomandă măsurarea concentrației plasmatice a sulfametoxazolului la intervale de 2-3 zile, pe probe recoltate la 12 ore după administrare. Dacă valorile concentrației sulfametoxazolului total depășesc 150 micrograme/ml, tratamentul trebuie întrerupt până când valorile concentrației scad sub 120 micrograme/ml.

Tratament

Tratamentul infecțiilor cu Pneumocystis jiroveci: doza uzuală este de 20 mg trimetoprim/kg-corp și zi și 100 mg sulfametoxazol/kg-corp și zi, divizate în două sau mai multe doze.

Tratamentul nocardiozei: 6-8 comprimate pe zi timp de maxim 3 luni.

Tratamentul și profilaxia toxoplasmozei: se aplică schemele recomandate pentru profilaxia infecțiilor cu *Pneumocystis jiroveci*.

Profilaxie:

Adulți

Profilaxia infecțiilor cu Pneumocystis jiroveci: se vor aplica următoarele scheme de tratament:

2 comprimate pe zi, timp de 7 zile, sau

2 comprimate pe zi, de trei ori pe săptămână, în zile alternative, sau

2 comprimate de două ori pe zi, de trei ori pe săptămână, în zile alternative.

Copii cu vârsta peste 12 ani:

În perioadele de risc sunt recomandate următoarele scheme de tratament (vezi pct. 4.2 Doze uzuale recomandate pentru copii în infecțiile acute):

- Doza uzuală divizată în două prize, 7 zile pe săptămână
- Doza uzuală divizată în două prize, de 3 ori pe săptămână în zile alternative
- Doza uzuală divizată în două prize, de 3 ori pe săptămână în zile consecutive
- Doza uzuală, ca doză unică, de 3 ori pe săptămână în zile consecutive.

Doza pentru copii este echivalentă cu aproximativ 6 mg trimetoprim și 30 mg sulfametoxazol per kg greutate corporală pe zi.

Tratamentul cu sulfametoxazol și trimetoprim este contraindicat pentru copiii cu vârsta mai mică de 6 săptămâni. Copiii cu vârsta mai mare de 6 săptămâni pot urma tratamentul cu sulfametoxazol și trimetoprim utilizând forme farmaceutice și concentrații adecvate vârstei.

Doza uzuală zilnică este echivalentă cu 150 mg trimetoprim și 750 mg sulfametoxazol/m² suprafață corporală pe zi. Doza zilnică totală nu ar trebui să depășească 320 mg trimetoprim și 1600 mg sulfametoxazol.

Mod de administrare

Tagremin se va administra oral, preferabil în timpul meselor, pentru a minimiza apariția tulburărilor gastro-intestinale.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcină – în special în primul trimestru și ultima perioadă înainte de naștere (vezi pct. 4.6).

Insuficiență hepatică severă sau distrugere marcată a parenchimului hepatic, icter.

Tulburări hematologice grave.

Porfirie.

Insuficiență renală severă când nu se pot efectua măsurători repetate ale concentrațiilor plasmatice la pacienți nedializați.

Deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază (risc de hemoliză).

Nou-născuți sau prematuri: Tagremin nu trebuie administrat nou-născuților în primele 6 săptămâni.

Alăptare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Au fost înregistrate cazuri letale de afecțiuni grave hepatice, hematologice și dermatologice, anemie aplastică și hipersensibilitate a tractului respirator. Reacțiile adverse cutanate sau hematologice impun întreruperea imediată și definitivă a tratamentului (vezi pct.4.8).

Tagremin se administrează cu precauție persoanelor în vârstă, deoarece sunt mai susceptibile să manifeste reacții adverse și în cazul acestora există o probabilitate mai mare de apariție a efectelor grave, mai ales atunci când coexistă factori agravanți, de exemplu, funcție hepatică și/sau renală afectată și/sau medicație concomitentă.

În timpul tratamentului se recomandă un aport hidric suficient (minim 2 litri pe zi) pentru a preveni cristaluria, crescută în cazul pacienților cu malnutriție.

Se recomandă monitorizare hematologică în caz de tratament prelungit sau repetat, pacienți peste 65 ani, pacienți la care s-a înregistrat carență preexistentă de folați (sarcină, alcoolism cronic, insuficiență hepatică cronică, malnutriție, malabsorbție cronică), deoarece există riscul unor schimbări asimptomatice ale valorilor indicilor hematologici datorate lipsei de acid folic. Aceste schimbări pot fi prevenite prin administrarea de supliment de acid folic (5 până la 10 mg/zi) fără a interfera cu activitatea antibacteriană.

Tagremin se administrează cu precauție la pacienții cu alergii grave sau astm bronșic.

Tagremin nu se utilizează pentru tratamentul infecțiilor cu streptococ beta-hemolitic din grupul A.

S-a observat că trimetoprimul afectează metabolismul fenilalaninei, aspect fără importanță deosebită în cazul pacienților cu fenicetonurie care respectă un regim alimentar corespunzător.

Trebuie evitată administrarea Tagremin la pacienții diagnosticați sau suspecți cu porfirie acută. Atât trimetoprimul, cât și sulfamidele, au fost asociate cu exacerbarea clinică a porfiriei.

Pacienții alergici la furosemidă, diuretice tiazidice, sulfoniluree sau inhibitori ai anhidrazei carbonice pot fi alergici și la sulfamide antibacteriene.

Au fost raportate cazuri de pancitopenie în cazul asocierii cu metotrexat.

Tagremin nu se administrează copiilor *cu vârsta* sub 12 ani. La această categorie de pacienți se vor utiliza forme farmaceutice și concentrații adecvate vârstei.

La pacienții cu insuficiență renală doza se ajustează în funcție de clearance-ul creatininei.

La pacienții cu insuficiență hepatică se recomandă monitorizarea nivelului transaminazelor și bilirubinei; în caz de antecedente de reacții adverse hematologice se recomandă monitorizarea hemogramei, iar la pacienții cu insuficiență renală, monitorizarea cretinemiei. Supravegherea kaliemiei este necesară la pacienții cu risc de hiperkaliemie. Administrarea concomitentă de medicamente cunoscute că provoacă hiperkaliemie și spironolactonă poate determina hiperkaliemie severă.

În timpul utilizării de sulfametoxazol au fost raportate reacții cutanate care pun în pericol viața: sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza toxică epidermică (NTE).

Pacienții ar trebui să fie avertizați cu privire la semnele și simptomele și monitorizați cu atenție pentru reacții cutanate. Cel mai mare risc de apariție a SSJ sau NTE este în primele săptămâni de tratament.

Dacă simptomele sau semnele de SSJ sau NTE (de exemplu, erupții cutanate progresive de multe ori cu bule sau leziuni ale mucoasei) sunt prezente, tratamentul cu Tagremin trebuie întrerupt.

Cele mai bune rezultate în gestionarea SSJ și NTE provin de la diagnosticarea timpurie și întreruperea imediată a oricărui medicament suspect. Retragera timpurie este asociată cu un prognostic mai bun.

În cazul în care pacientul a dezvoltat SSJ sau NTE la utilizarea sulfametoxazol, tratamentul cu Tagremin nu mai trebuie să fie re-început niciodată la acest pacient.

Tagremin trebuie utilizat doar atunci când medicul consideră că beneficiile tratamentului depășesc riscurile posibile; se va lua în considerare utilizarea unui singur agent antibacterian eficient. Sensibilitatea *in vitro* a bacteriilor la antibiotice este variabilă în timp precum și din punct de vedere geografic; în alegerea antibioterapiei trebuie avută totdeauna în vedere situația locală specifică.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Trebuie avute în vedere următoarele interacțiuni medicamentoase la administrarea Tagremin în paralel cu următoarele clase de medicamente:

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA): risc de hiperkaliemie gravă.

În plus față de alte medicamente cunoscute că provoacă hiperkaliemie, administrarea concomitentă de trimetoprim/sulfametoxazol (co-trimoxazol) și spironolactonă poate determina hiperkaliemie relevantă clinic.

Anestezice: risc crescut de methemoglobinemie la asocierea sulfamidelor cu prilocaina.

Antiaritmice: risc crescut de aritmii ventriculare la asocierea cu amiodaronă. Concentrațiile plasmatică ale dofetilidei cresc semnificativ la co-administrarea Tagremin, determinând prelungirea intervalului QT indus de dofetilidă și risc de aritmii.

Antibiotice: concentrațiile plasmatică ale Tagreminului și dapsoniei pot crește la administrare concomitentă. Creșterea concentrației dapsoniei presupune creșterea toxicității acesteia cu risc de methemoglobinemie. La asocierea sulfamidelor cu metenamină există risc crescut de cristalurie. Utilizarea concomitentă a Tagreminului cu rifampicină poate determina creșterea concentrației plasmatică a rifampicinei și scăderea timpului de înjumătățire plasmatic pentru trimetoprim.

Anticoagulante, antidiabetice, antiepileptice: sulfamidele antibacteriene pot crește efectul, respectiv riscul toxicității pentru anticoagulantele cumarinice (acenocumarol și warfarină) (datorită riscului de hemoragii se recomandă monitorizarea timpului de protrombină și a INR), sulfamidele antidiabetice (risc de hipoglicemie), fenitoină (prelungirea timpului de înjumătățire cu accentuarea efectelor; se recomandă monitorizarea atentă a stării pacientului și a concentrației plasmatică a fenitoinii); aceste fenomene sunt produse prin deplasarea de pe proteinele plasmatică și inhibarea metabolizării medicamentelor respective.

Antifolați: dacă este necesară administrarea Tagremin la pacienții care primesc antifolați, trebuie luată în considerare administrarea unui supliment de folat.

Antimalarice: asocierea cu pirimetamină în doze mai mari de 25 mg pe săptămână crește riscul de anemie megaloblastică.

Antivirale: concentrații plasmatică crescute pentru lamivudină (trebuie evitate dozele mari de Tagremin administrate concomitent). Administrarea concomitentă cu zidovudina poate crește riscul toxicității hematologice prin inhibarea aditivă a dihidrofolat-reductazei. În cazul în care asocierea este necesară se impune monitorizarea hemogramei. În caz de administrare concomitentă, Tagremin poate crește concentrațiile plasmatică ale zalcitabinei.

Menținerea pH-ului fiziologic: concentrațiile plasmatică ale trimetoprimului și/sau procainamidei și/sau amantadinei pot crește uni- sau bilateral.

Clozapina: administrarea concomitentă trebuie evitată (risc de agranulocitoză letală).

Medicamente citotoxice: risc crescut de toxicitate hematologică la asocierea Tagremin cu mercaptopurina și azatioprina. Sulfamidele antibacteriene pot crește efectul, respectiv riscul toxicității (efetul antifolat) pentru metotrexat (risc de pancitopenie); asocierea este contraindicată.

Digoxina: creșterea concentrației digoxinei la pacienții vârstnici.

Diuretice: pacienții vârstnici care primesc în paralel diuretice, în special tiazidă, prezintă un risc crescut de trombocitopenie, cu sau fără purpură.

Medicamente imunosupresoare: la pacienții tratați concomitent cu Tagremin și ciclosporină după transplant renal s-a observat o deteriorare reversibilă a funcției renale. Administrarea concomitentă cu ciclosporină poate provoca creșterea creatininemiei și scăderea concentrației plasmaticice și a eficacității ciclosporinei.

Asocierea sulfamidelor antibacteriene cu acidul para-aminobenzoic, procaina și acidul folic nu este recomandată, deoarece acestea antagonizează acțiunea antibacteriană a sulfamidelor.

Mandelamina: asocierea cu mandelamina și, în general, cu substanțe care acidifică urina favorizează precipitarea sulfamidelor în căile urinare.

Asocierea trimetoprimului cu medicamente hiperkaliemiante impune prudență, eventual monitorizarea kaliemiei.

Teste de laborator

Trimetoprimul poate interfera cu dozarea creatininei plasmaticice prin metoda acidului picric. Asocierea trimetoprim-sulfametoxazol poate interfera cu dozarea metotrexatului prin metoda legării de proteine. De asemenea, poate interfera în testarea ureei, a glucozei urinare și a urobilinogenului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Utilizat în al treilea trimestru de sarcină, Tagremin 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 copiii bolnavi, stresați sau prematuri sau cei cu deficiență de glucozo-6-fosfat dehidrogenază.

Alăptarea

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 Tagremin 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 Tagremin 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 printr-un 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 folati. 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 Henoch-Schönlein.

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 jiroveci*.*

Rare: reacții severe de hipersensibilitate (uneori au fost raportate în cazul reexponerii 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 din România.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 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: J01EE01.

Acest medicament este o combinație între o sulfamidă antibacteriană – sulfametoxazolul și o diaminopirimidină – trimetoprimul, în raport 5/1.

Sulfametoxazolul este un inhibitor competitiv al enzimei dihidropteroat-sintetază. Sulfametoxazolul inhibă competitivă utilizarea acidului para-aminobenzoic (PABA) în sinteza dihidrofolatului de către celula bacteriană, cu efect bacteriostatic.

Trimetoprimul se leagă la nivelul și inhibă reversibil dihidrofolat reductaza bacteriană, inhibând astfel sinteza tetrahidrofolatului.

Astfel trimetoprimul și sulfametoxazolul inhibă două etape consecutive ale biosintezei purinelor și ca urmare sinteza acizilor nucleici esențiali ai multor bacterii.

In vitro, cele două substanțe active își potențează marcat acțiunea.

Specii sensibile: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes spp.*, *Haemophilus spp.*, *Nocardia*, *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis carinii*).

Specii inconstant sensibile (sensibilitatea tulpinilor este imprevizibilă în absența antibiogramei): stafilococi coagulazo-negativi, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Vibrio cholerae*.

Specii rezistente: enterococi, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Campylobacter*, *Brucella*, bacterii anaerobe, micobacterii (inclusiv bacilul Koch), *Legionella*, *Chlamydia*, micoplasme, spirochete.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală sulfametoxazolul și trimetoprimul se absorb rapid.

Sulfametoxazolul și trimetoprimul difuzează rapid în țesuturile și lichidele organismului, se distribuie în lichidul cefalorahidian, la nivelul urechii medii, amigdalelor și salivei, plămânilor și secrețiilor bronșice, la nivelul prostatei și lichidului seminal, secrețiilor vaginale, precum și la nivelul oaselor.

Sulfametoxazolul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 66%, iar trimetoprimul 45%. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de 9-11 ore pentru sulfametoxazol și de 10–12 ore pentru trimetoprim, mai lung la pacienții cu insuficiență renală severă. Eliminarea sulfametoxazolului și trimetoprimului se face predominant pe cale urinară (80% din doza administrată în 24 ore) sub formă de metaboliți sau sub formă netransformată (20% pentru sulfametoxazol și 50% pentru trimetoprim). O parte se excretă prin bilă. O mică parte din trimetoprim (4%) se excretă prin materiile fecale. Sulfametoxazolul și trimetoprimul sunt hemodializabile. Dializa peritoneală nu este eficace. La pacienții cu insuficiență renală moderată și severă, timpii de înjumătățire prin eliminare ai trimetoprimului și sulfametoxazolului sunt crescuți și necesită ajustarea dozei administrate. La populația pediatrică cu funcție renală normală, farmacocinetica ambelor componente ale Tagremin, trimetoprim și sulfametoxazol, este dependentă de vârstă. Eliminarea trimetoprim-sulfametoxazol este redusă la nou-născuți, în primele două luni de viață, după care atât trimetoprim cât și sulfametoxazol prezintă o eliminare mai mare cu un clearance corporal mai mare și un timp de înjumătățire al eliminării mai scurt. Cele mai importante diferențe sunt la sugarii mici (> 1,7 luni până la 24 de luni) și se diminuează odată cu creșterea vârstei, comparativ cu copiii mici (1 an până la 3,6 ani), copiii (7,5 ani și <10 ani) și adulții (vezi pct. 4.2)

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii efectuate la șobolan cu doze superioare celor terapeutice la om au evidențiat cazuri de palatoschizis și alte anomalii fetale tipice antagoniștilor de folați. La iepure s-au observat pierderi fetale la doze de trimetoprim superioare celor terapeutice la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Laurilsulfat de sodiu
Amidon de porumb
Stearat de magneziu
Povidonă K 30
Talc
Amidonglicolat de sodiu tip A

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.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ZENTIVA S.A.

B-dul Theodor Pallady nr. 50, Sector 3, 032266 București, România

Tel.: +4 021.304.75.97

zentivaro@zentiva.com

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12479/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2019

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