

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sumetrolim 25 mg /ml + 5 mg /ml suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml suspensie orală conține sulfametoxazol 25 mg și trimetoprim 5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: 100 ml suspensie conțin zahăr 53 g.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală

Suspensie de culoare roz-lila, cu gust dulce, densă, fără aglomerări în suspensie, cu miros de anason și cu un gust ușor amar după administrare.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Administrarea Sumetrolim este indicată în infecțiile cu germeni patogeni sensibili la această combinație.

- *Infecții ale tractului respirator superior și inferior:* exacerbări acute ale bronșitei cronice, sinuzită, otită medie. Este util în cazul fibrozei chistice, pentru tratarea și profilaxia infecției localizate în partea inferioară a tractului respirator cauzată de *Burkholderia cepacia* și de asemenea pentru profilaxia și tratamentul pneumoniei cauzate de *Pneumocystis carinii*, în SIDA precum și în cazul pacienților al căror sistem imunitar este compromis. În cazul faringo-amigdalitei cauzată de streptococul beta-hemolitic tip A, medicamentul de primă intenție este penicilina, eradicarea bacteriei neputându-se face cu această combinație și, în consecință această combinație nu poate preveni nici complicațiile posibile - febra reumatică (vezi punctul 4.4).
- *Infecții gastro-intestinale:* tifos abdominal, enterită, diareea călătorului, izosporiază asociată cu SIDA.
- *Infecții ale tractului urinar și renal:* infecții urinare bacteriene necomplicate, cum sunt cistita acută, profilaxia recurenței cistitei, cistita cronică, sindrom uretral acut, uretrită.
- *Infecții genitale:* uretrită gonococică, prostatită, anexită, șancru cauzat de *Haemophilus ducreyi*, granulom inghinal.
- *Infecții cutanate și ale țesuturilor moi:* piodermită, furuncule, abcese, leziuni infectate.
- *Alte infecții bacteriene:* bruceleză acută (în combinație), boala zgârieturii de pisică, melioidoză, nocardioză, profilaxia și tratamentul toxoplasmozei.

Medicamentul este util în profilaxia antimicrobiană a pacienților neutropenici, pentru decontaminarea selectivă a florei orale, faringiene și intestinale, pentru tratamentul mușcăturii de câine sau pisică (după o debridare corespunzătoare).

Pentru o administrare corespunzătoare trebuie ținut cont de prevederile ghidului oficial al agenților antimicrobieni.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și copii cu vârsta peste 12 ani: dozele adecvate pot fi asigurate prin administrarea Sumetrolim comprimate.

În cazul în care din diverse motive ingestia comprimatelor este dificilă, doza inițială recomandată este de 32 ml suspensie divizată în două doze (dimineața și seara) cu ajutorul unei cantități suficiente de lichid, după mese.

În cazuri severe se poate administra o doză zilnică crescută, până la maxim 48 ml suspensie divizată în două doze.

Doza de întreținere recomandată în cazul tratamentului cu o durată mai mare de 14 zile este de 16 ml suspensie x 2 ori pe zi.

Copii și adolescenți

Doza zilnică recomandată este de 6 mg trimetoprim și 30 mg sulfametoxazol/kg corp divizată în 2 doze.

Vârsta	Doza la fiecare 12 ore (ml suspensie orală)
6 săptămâni-6 luni	2-4
6 luni-2 ani	4-8
2 ani-6 ani	8-12
6 ani-12 ani	12-16

Durata tratamentului: în infecții acute (exceptând gonoreea), tratamentul este de minimum 5 zile sau continuarea tratamentului încă 2 zile după dispariția simptomelor. Dacă după 7 zile de tratament nu se observă nicio ameliorare clinică evidentă, tratamentul trebuie reevaluat.

Tratamentul cistitelor acute necomplicate la femei este de 3 zile, în timp ce la copii pentru același diagnostic durata tratamentului este de 5-7 zile.

În cazul brucelozei acute tratamentul este de cel puțin 4 săptămâni.

În nocardioză nu există un consens privind cel mai adecvat dozaj. În general pentru adulți se administrează 6-8 comprimate pe zi timp de 3 luni (echivalent cu 96 ml sau 128 ml suspensie).

Toxoplasmoza: nu există un consens privind cel mai adecvat dozaj pentru tratamentul sau profilaxia acestei infecții. Decizia de stabilire a dozajului trebuie bazată pe experiența clinică. Cu toate acestea, se consideră că poate fi adecvat dozajul propus pentru profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis carinii*.

În gonoreea necomplicată durata tratamentului este de 1 zi cu 80 ml suspensie x 2 ori pe zi (dimineața și seara) sau 64 ml suspensie x 2 ori pe zi timp de 2 zile.

În pneumonia cu Pneumocystis carinii doza recomandată este de 20 mg/kgc trimetoprim și 100 mg/kgc sulfametoxazol divizată în 2 sau mai multe prize și cu o durată de 14-21 zile. Scopul este de a obține un maxim al concentrației plasmatice egal sau mai mare de 5 µg/ml.

Pentru profilaxia infecțiilor cauzate de *Pneumocystis carinii* doza recomandată în perioada de creștere a riscului infecției la adulți este de 32 ml suspensie pe zi, sau 32 ml suspensie la 2 zile sau 32 ml suspensie x 2 ori pe zi la fiecare 2 zile.

Pentru tratamentul profilactic la copii doza este stabilită în funcție de vârstă și de greutatea corporală și este administrată fie sub formă de doză unică pe zi de trei ori pe săptămână în zile consecutive, fie divizată în 2 prize pe zi 7 zile pe săptămână, fie de 3 ori pe săptămână în zile alternative, sau de 3 ori pe săptămână în zile consecutive. Acest dozaj este corespunzător administrării de aproximativ 150 mg trimetoprim/m² /zi și 750 mg sulfametoxazol/m²/zi.

Doza maximă zilnică pentru această indicație nu trebuie să depășească 320 mg trimetoprim și respectiv 1600 mg sulfametoxazol (corespunzător la 64 ml suspensie).

Doze recomandate la categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală: dozele pentru adulți și copii cu vârsta peste 12 ani trebuie ajustate așa cum rezultă din tabelul de mai jos (nu există informații privind dozele la copii cu vârsta sub 12 ani):

Creatinina serică		Doza zilnică (% din doza uzuală)	Frecvența dozelor
Clearance ml/min	μmol/L		
> 30	Bărbați: < 265 Femei: < 175	100	La 12 ore
15 – 30	Bărbați: 265 – 620 Femei: 175 – 400	50	la 12 sau 24 ore
< 15	Bărbați: > 620 Femei: > 400	Medicamentul nu trebuie administrat excepție în cazul hemodializei	

Se recomandă măsurarea concentrației plasmatice a sulfametoxazolului la interval de 2-3 zile pe probe prelevate la 12 ore după administrarea Sumetrolim. Dacă concentrația totală de sulfametoxazol depășește 150 μg/ml, tratamentul trebuie întrerupt până la o concentrație plasmatică de 120 μg/ml.

În cazul pacienților care efectuează ședințe de hemodializă doza este de 50% din doza recomandată administrată înainte de hemodializă. După aceasta poate fi administrată și cealaltă jumătate din doză. Hemodializa durează 4 ore timp în care 44% din trimetoprim și 57% din sulfametoxazol este eliminată. Tratamentul cu Sumetrolim nu trebuie administrat în zilele în care nu se face hemodializa.

La vârstnici utilizarea Sumetrolim trebuie efectuată cu precauție deoarece frecvența și intensitatea reacțiilor adverse este mai mare mai ales în cazul insuficienței renale sau hepatice sau a altor tratamente asociate (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Suspensia trebuie administrată cu o cantitate suficientă de lichide, de două ori pe zi (dimineața și seara) de preferat după mese. Flaconul este prevăzut cu o măsură dozatoare gradată la 1 ml necesară administrării suspensiei. 4 ml suspensie conțin trimetoprim 20 mg și sulfametoxazol 100 mg.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanțele active trimetoprim și 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 hematopoietice, anemie cu deficiență de acid folic, deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (combinația de sulfametoxazol-trimetoprim a fost administrată la pacienții aflați sub tratament cu citostatice cu un efect aditiv mic sau fără efect aditiv asupra măduvei osoase sau sângelui periferic).

- insuficiență renală cu un clearance al creatininei <15 ml/min (excepție în cazul hemodializei).
- copii prematuri cu vârsta sub 1 an, și copii născuți la termen cu vârsta sub 6 săptămâni; Sumetrolim nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 3 luni decât în cazul în care beneficiile terapiei depășesc posibilele riscuri (excepție fac infecțiile cu *Pneumocystis carinii*, când poate fi utilizat la copii cu vârsta de 4 săptămâni sau mai mari).
- Sarcină și alăptare

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Au fost raportate reacții cutanate cu punerea în pericol a vieții cum sunt sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET) la utilizarea sulfametoxazolului.

Pacienții trebuie avertizați în privința semnelor și simptomelor și trebuie strict monitorizați pentru reacții cutanate. Primele săptămâni de tratament prezintă cel mai mare risc pentru apariția SSJ sau NET. Dacă simptomele sau semnele SSJ sau NET (cum este erupția cutanată tranzitorie progresivă adeseori cu vezicule sau leziuni pe mucoase) sunt prezente, tratamentul cu sulfametoxazol trebuie întrerupt. Cele mai bune rezultate în controlul SSJ sau NET se obțin prin diagnosticarea precoce și întreruperea imediată a tratamentului cu medicamentul suspectat. Întreruperea cât mai devreme este asociată unui prognostic mai bun.

Dacă pacientul a prezentat SSJ sau NET la utilizarea sulfametoxazolului, tratamentul cu sulfametoxazol nu mai trebuie utilizat niciodată.

În timpul tratamentului pot să apară foarte rar reacții adverse severe cu potențial letal, cum sunt necroză hepatică fulminantă, agranulocitoză, anemie aplastică, discrazie sanguină sau reacții de hipersensibilitate severe.

Dacă în timpul tratamentului apar reacții cutanate sau oricare din reacțiile severe menționate (dureri inexplicabile în gât, pirexie, dureri articulare, paloarea feții, purpură sau icter care nu pot avea alte cauze) tratamentul cu Sumetrolim trebuie întrerupt.

Tusea, dispneea și infiltrațiile pulmonare pot de asemenea să fie consecința unor reacții de hipersensibilitate.

Sunt necesare precauții speciale în cazul tratamentului la pacienți cu alergii severe sau astm bronșic în antecedente.

Vârstnici: utilizarea Sumetrolim necesită precauții speciale deoarece pacienții în vârstă sunt mult mai expuși la apariția reacțiilor adverse mai ales în cazul unei insuficiențe hepatice sau renale existente sau în cazul unor tratamente concomitente. Reacții severe cutanate, depresia mieloidă și trombocitopenia sunt cele mai frecvente reacții adverse. Pacienții vârstnici sub tratament cu diuretice tiazidice sunt mai susceptibili la apariția purperei trombocitopenice (vezi pct. 4.5). În cazul insuficienței renale este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Reacții adverse hematopoietice de tip deficiență de acid folic pot să apară mai frecvent la pacienții în vârstă sau la cei cu această deficiență în antecedente. De aceea este recomandată administrarea de acid folic la pacienții vârstnici ca și în cazul celor suspecți cu deficiență de acid folic (alcoolism cronic, cei sub tratament cu anticonvulsivante, malnutriți și/sau cei cu sindrom de malabsorbție sau cei cu insuficiență renală).

Reacții adverse frecvente apar și în cazul **pacienților cu SIDA** sau în cazul celor cu **alte boli cronice cum este insuficiența hepatică**.

La pacienții cu **insuficiență renală** trebuie ajustată doza și este recomandată monitorizarea concentrației plasmatică a medicamentului (vezi pct. 4.2).

Trimetoprimul poate produce **hiperkaliemie** la pacienții la care se administrează alte medicamente care cresc concentrația plasmatică de potasiu, sau la cei cu balanța electrolitică perturbată (în cazul celor cu insuficiență renală cronică). În cazul acestor pacienți este necesară monitorizarea electrolitică sau întreruperea tratamentului în cazul apariției hiperkaliemiei.

Poate să apară hipoglicemie indusă chiar și la pacienții non-diabetici după inițierea pentru prima dată a tratamentului cu acest medicament. Pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică, malnutriți sau cei cărora li se administrează doze mari de Sumetrolim sunt mai expuși la apariția hipoglicemiei.

Pacienții trebuie sfătuiți să consume o cantitate suficientă de lichid pe tot parcursul tratamentului (minimum 1,5 l/zi) pentru a evita cristaluria. **Riscul apariției cristaluriei este crescut la pacienții subnutriți.**

În cazul unui **tratament de lungă durată** este necesară monitorizarea formulei sanguine, funcției renale și hepatice, sedimentului urinar. De asemenea este recomandată administrarea de acid folic (doze adecvate vârstei) pentru a preveni perturbările hematologice fără a influența acțiunea antibacteriană a medicamentului.

În cazul **deficienței de glucozo-6 fosfat dehidrogenază** în timpul tratamentului cu Sumetrolim poate să apară hemoliza (vezi pct. 4.3).

Pacienții cu **tonsilo-faringită cauzată de *Streptococcus β hemolitic-A*** trebuie tratați cu penicilină pentru a preveni complicațiile de tip febră reumatică, deoarece combinația nu poate eradica bacteria (vezi pct.4.2).

S-a observat că trimetoprimul perturbă metabolismul fenilalaninei, dar acest lucru nu este semnificativ pentru **pacienții cu fenilcetonurie** ce primesc o dietă restrictivă adecvată.

În cazul prezenței unei **diarei severe persistente** trebuie luată în calcul posibilitatea existenței unei colite pseudomembranoase. În aceste cazuri tratamentul cu Sumetrolim trebuie întrerupt și administrat tratament oral cu metronidazol; în cazul eșecului trebuie administrată vancomicină.

În cazul pacienților cu **porfirie sau cu afecțiuni tiroidiene** aceștia trebuie tratați cu precauție cu Sumetrolim deoarece ambele componente ale medicamentului pot determina o accentuare a acestor afecțiuni.

În timpul tratamentului poate să apară o **fotosensibilitate** de aceea pacienții trebuie avertizați să evite expunerea directă la lumina solară pe timpul tratamentului sau protejarea printr-o îmbrăcăminte adecvată și/sau utilizarea unor creme fotoprotectoare.

Administrarea Sumetrolim la pacienții cu **retard mental datorat cromozomului X** se va face cu precauție deoarece deficitul de acid folic poate agrava deficitul psihomotor asociat acestei boli.

100 ml Sumetrolim suspensie orală conțin 53 g zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, cu malabsorbție a glucozei sau galactozei sau deficit de sucrază/maltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Sulfonamidele prezintă similaritate chimică cu agenții care determină formarea gușei, cu diureticele (acetazolamida, tiazidele) și cu hipoglicemiantele orale. A fost raportată chiar o hipersensibilitate încrucișată cu aceste substanțe. Diureza indusă și/sau hipoglicemia au fost rareori raportate la pacienții tratați cu sulfonamide (vezi pct. 4.4).

Sulfonamidele cresc efectul anticoagulantelor orale (de tip cumarinic) prin inhibarea stereoselectivă a metabolismului acestora. *In vitro*, sulfametoxazolul poate deplasa warfarina de pe situsurile de legare cu albumina plasmatică. De aceea pacienții trebuie monitorizați frecvent din punct de vedere al timpului de protrombină și, dacă este necesar, doza de anticoagulant trebuie ajustată la pacienții care utilizează tratament cu anticoagulante orale.

În cazul administrării concomitente cu fenitoina, timpul de înjumătățire al acesteia crește cu 39% în timp ce clearance-ul scade cu 27%, favorizând creșterea toxicității fenitoiniei. De aceea nivelul

plasmatic al fenitoinii trebuie îndeaproape monitorizat în cazul administrării concomitente cu Sumetrolim.

Prin scăderea capacității de legare de proteinele plasmatică și afectarea transportului renal, sulfonamidele cresc concentrația plasmatică a metotrexatului și riscul toxicității metotrexatului. Administrarea de acid folic poate determina scăderea riscului reacțiilor adverse hematopoietice. Trimetoprimul interferează cu dozarea plasmatică a metotrexatului în cazul metodei care utilizează dihidrofolat reductaza.

Administrarea concomitentă de rifampicină și Sumetrolim conduce la o scădere a timpului de înjumătățire plasmatică al trimetoprimului după o perioadă de o săptămână. Acest lucru nu are o semnificație clinică.

În cazul administrării concomitente cu ciclosporina la pacienții cu transplant renal poate să apară o nefrotoxicitate tranzitorie.

Concentrația serică a digoxinei poate să crească mai ales la pacienții vârstnici atunci când este administrată cu Sumetrolim de aceea este necesară monitorizarea concentrației plasmatică a digoxinei.

Indometacinul sau alte antiinflamatoare nesteroidiene pot să crească concentrația plasmatică a sulfonamidei.

În cazuri rare a fost raportată anemie megaloblastică la pacienții la care s-a administrat concomitent Sumetrolim și pirimetamină în doze mai mari de 25 mg (tratament profilactic împotriva malariei).

Acțiunea antidepressivelor triciclice este redusă de Sumetrolim.

Ca și în cazul altor sulfonamide Sumetrolim poate potența acțiunea hipoglicemiantă a antidiabeticelor orale de tip sulfoniluree de aceea se recomandă monitorizarea nivelului glucozei în sânge în cazul tratamentului concomitent.

Administrarea concomitentă a trimetoprimului și a anumitor substanțe (cum sunt amantadina și procainamida), care sunt produși cationici la pH-ul fiziologic, și care sunt parțial eliminați prin secreție tubulară, poate conduce la creșterea concentrației plasmatică a acestora datorită secreției competitive renale.

În unele situații, administrarea concomitentă cu zidovudina poate crește riscul reacțiilor adverse hematologice determinate de Sumetrolim. Dacă este necesară administrarea concomitentă trebuie luată în considerare monitorizarea parametrilor hematologici.

Administrarea trimetoprim/sulfametoxazol poate determina creșterea expunerii la lamivudină cu 40% datorită trimetoprimului. Lamivudina nu influențează efectul farmacocinetic al trimetoprimului sau al sulfametoxazolului.

Este necesară precauție la pacienții care utilizează alte medicamente care pot determina hiperkaliemie.

Teste de laborator:

Trimetoprimul poate interfera cu testele de măsurare a concentrației metotrexatului dacă metoda utilizată este cea cu dihidrofolat reductaza pentru legarea competitivă de proteinele plasmatică.

Sumetrolim interferează cu determinarea cantitativă a creatininei prin metoda care are la bază reacția Jaffe alcalin picrat. Interferența poate crește valorile testului cu 10%.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

a) Studii preclinice

Sarcina

Administrarea trimetoprimului și sulfametoxazolului în doze mai mari decât cele terapeutice a fost asociată cu apariția unor anomalii fetale la șobolan (gura de lup), similare cu cele apărute în urma utilizării de antagoniști ai acidului folic.

Efectele trimetoprimului au fost anulate de administrarea de acid folic. Creșterea pierderii în greutate a fetoșilor a fost observată după administrarea de doze mari de trimetoprim la iepure.

b) Studii clinice

Sarcina

Nu sunt date suficiente privind siguranța administrării Sumetrolim pe timpul perioadei de sarcină. Sumetrolim traversează bariera placentară. Având în vedere că ambele componente ale medicamentului afectează metabolismul acidului folic (studii clinice de caz au arătat că ambele substanțe sunt implicate în expunerea la antagoniștii acidului folic și a defectelor la naștere), administrarea Sumetrolim trebuie evitată pe toată perioada de sarcină cu excepția situațiilor în care beneficiile sunt superioare riscurilor fetale posibile. Trebuie luată în considerare administrarea suplimentară de acid folic dacă este necesară administrarea de Sumetrolim. Administrarea medicamentului în al treilea trimestru de sarcină crește riscul dezvoltării unui icter prelungit la nou născut (vezi pct. 4.3).

Sulfametoxazolul competiționează cu bilirubina în ceea ce privește legarea de albumina plasmatică. Administrarea Sumetrolim la mame în perioada premergătoare nașterii poate fi un risc de precipitare sau exacerbare a unei hiperbilirubinemii la nou-născuți, asociată cu un risc teoretic de apariție a icterului prelungit deoarece la nou-născut prezența medicamentului datorată administrării maternale, persistă timp de câteva zile (vezi pct. 4.3). Acest risc teoretic este relevant mai ales la copii cu risc crescut de hiperbilirubinemie, ca și la prematuri sau cei cu deficiență de glucozo-6 fosfat dehidrogenază.

Alăptarea

Ambele substanțe din Sumetrolim sunt excretate în laptele matern. Dacă tratamentul este neapărat necesar pe timpul perioadei de alăptare mama trebuie sfătuită să întrerupă alăptarea pe timpul tratamentului și trei zile după sfârșitul acestuia, în această perioadă fiind recomandată alimentarea alternativă a nou născutului (vezi pct. 4.3).

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

Nu există date clinice care să indice o afectare a capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Efectele nefavorabile asupra acestor activități nu pot fi prevăzute ținând cont de profilul farmacologic al medicamentului, de aceea evaluarea capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje trebuie făcută în funcție de condiția clinică a pacientului și profilul de siguranță al Sumetrolim.

4.8 Reacții adverse

În general combinația este bine tolerată dacă este administrată în dozele recomandate.

Cele mai frecvente reacții adverse sunt de natură gastro-intestinală sau reacții alergice cutanate.

Foarte rar pot să apară și reacții severe și cu potențial letal, cum sunt sindromul Stevens-Johnson, sindromul Lyell (necroza epidermică toxică), necroza hepatică fulminantă, agranulocitoza, anemia aplastică, discrazia sanguină și reacții severe de hipersensibilitate (vezi pct. 4.4).

Următoarele reacții adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității: 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 ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Infecții și infestări:

Frecvente: candidoză suprainfectată

Tulburări hematologice și limfatice:

Foarte rare: leucopenie, neutropenie, trombocitopenie, agranulocitoză, anemie megaloblastică, anemie aplastică, anemie hemolitică, methemoglobinemie, eozinofilie, purpură, hemoliză la pacienți susceptibili cu deficiență de glucozo-6-fosfat dehidrogenază.

Majoritatea modificărilor hematologice sunt în general ușoare și reversibile la încetarea tratamentului. Majoritatea modificărilor nu prezintă simptomatologie clinică deși în cazuri izolate pot deveni severe, mai ales la vârstnici cu funcție hepatică sau renală deficitară sau la cei cu deficiență de acid folic. Au fost înregistrate decese la pacienții cu risc, de aceea acești pacienți trebuie atent monitorizați. Deficiența de acid folic și vitamina B₁₂ preexistentă este factor predispozant pentru anemie, hematopoieză megaloblastică și neutropenie.

Tulburări ale sistemului imunitar :

Foarte rare: boala serului, anafilaxie, miocardită alergică, angioedem, febră medicamentoasă, purpură Henoch-Schönlein, periarterită nodoasă, lupus eritematos sistemic.

Tulburări metabolice și de nutriție:

Foarte frecvente: hiperkaliemie

Foarte rare: hipoglicemie, hiponatremie, anorexie.

Cu frecvență necunoscută: pierderea apetitului alimentar

Hiperkaliemia și hiponatremia pot să apară la administrarea unor doze mari, la vârstnici și pacienți cu SIDA.

Tulburări psihice:

Foarte rare: halucinații, depresie.

Cu frecvență necunoscută: apatie, insomnie

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente: cefalee

Foarte rare: meningită aseptică, convulsii, nevrită periferică, ataxie, amețeli, vertij

Cu frecvență necunoscută: astenie, fatigabilitate, insomnie, apatie.

Meningita aseptică este reversibilă la întreruperea administrării medicamentului, dar poate reveni la o parte din cazuri la reexpunerea la combinație sau numai la trimetoprim.

Tulburări acustice și vestibulare:

Foarte rare: tinitus

Tulburări oculare:

Foarte rare: uveită

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Foarte rare: tuse, dispnee, infiltrații pulmonare, alveolită eozinofilică alergică

Tusea, dispneea și infiltrațiile pulmonare pot fi primii indicatori ai hipersensibilității respiratorii care, foarte rar, evoluează către un sfârșit letal. Alveolita eozinofilică alergică este o reacție adversă foarte rară putând avea un potențial letal.

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: vărsături (3-5%), diaree (1%)

Mai puțin frecvente: greață

Rare: glosită, stomatită

Foarte rare: colită pseudomembranoasă, pancreatită

Tulburări hepatobiliare:

Foarte rare: hepatită, icter colestatic, necroză hepatică.

Afectările preexistente ale funcției hepatice pot fi agravate de acest tratament. Icterul colestatic și necroza hepatică pot avea un sfârșit letal.

Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Frecvente: erupție cutanată (3-5%)

Foarte rare: fotosensibilitate, dermatită exfoliativă, erupție medicamentoasă, eritem polimorf.

Au fost raportate reacții adverse severe cutanate: sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroza epidermică toxică (NET) (vezi pct. 4.4).

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Foarte rare: artralgie, mialgie, rabdomioliză (la pacienții cu SIDA)

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Foarte rare: deteriorare a funcției renale (a fost raportată uneori insuficiență renală), nefrită interstițială

Nefrotoxicitatea ușoară poate fi atribuită sulfametoxazolului. Apariția toxicității poate fi datorată unei insuficiențe renale preexistente și se manifestă prin creșterea concentrațiilor de uree și creatinină și prezența nefritei interstițiale. Se recomandă consumul unei cantități mari de lichide pe tot parcursul tratamentului pentru a evita cristaluria.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Cu frecvență necunoscută: slăbiciune, fatigabilitate

Investigații diagnostice:

Foarte rare: creșterea tranzitorie a concentrației plasmatică a bilirubinei, creșterea concentrației plasmatică a transaminazelor, creșterea valorilor ureei și creatininei (vezi Tulburări renale și ale căilor urinare)

Reacții adverse asociate pneumoniei cu *Pneumocystis carinii* (PPC)

Foarte rare: reacții de hipersensibilitate severe, erupții cutanate tranzitorii, pirexie, neutropenie, trombocitopenie, creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice, hiperkaliemie, hiponatremie, rabdomioliză.

La doze mari utilizate pentru tratamentul PPC au fost raportate reacții de hipersensibilitate care au necesitat întreruperea tratamentului, și care au revenit la reexpunerea la sulfametoxazol/trimetoprim, uneori chiar la un interval de câteva zile. Dacă apar semne ale depresiei mieloide pacienților trebuie să li se administreze acid folic în doze zilnice de 5-10 mg. Reacțiile severe de hipersensibilitate au fost raportate în cazul pacienților cu PPC la reexpunerea la sulfametoxazol/trimetoprim uneori chiar și după câteva zile.

La pacienții cu SIDA tratați cu doze mari, incidența reacțiilor adverse poate fi de 40-50% și ele pot fi: neutropenie, erupție cutanată tranzitorie, creșterea concentrației plasmatică de enzime hepatice și creatinină.

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome ale supradozajului: cefalee, greață, vomă, amețeli, anorexie, colici, perturbări ale vederii, tulburări mentale, confuzie, pirexie, peteșii, purpură, icter și depresie a măduvei osoase. Ulterior au apărut în mod uzual alterări ale sistemului hematopoietic. Au fost semnalate hematurie, eliminare de cristale, anurie. În plus față de tratamentul simptomatic, se recomandă inducerea emezei, spălături gastrice (deși absorbția din tractul gastro-intestinal este foarte rapidă și completă în mai puțin de 2 ore) și a diurezei forțate. Alcalinizarea urinei poate ușura eliminarea sulfametoxazolului, dar poate diminua eliminarea trimetoprimului. Ambele componente ale Sumetrolim pot fi parțial eliminate prin hemodializă și nu pot fi eliminate prin dializă peritoneală.

Reacțiile de hipersensibilitate trebuie tratate cu steroizi. Depresia măduvei osoase care poate să apară în urma unui tratament de lungă durată cu doze mari de Sumetrolim, va fi tratată cu leucovorin în doze zilnice de 5-15 mg până la normalizarea hematopoiezei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: combinații de sulfonamide cu trimetoprim inclusiv derivați, cod ATC: J01EE01

Mecanism de acțiune

Sumetrolim este o combinație cu acțiune bacteriostatică sau bactericidă, în funcție de situație, cu un efect bactericid datorat acțiunii sinergice a celor două componente, sulfametoxazolul și trimetoprimul. Substanțele active blochează două faze consecutive implicate în biosinteza acidului folic bacterian, în principal inhibând acidul nucleic și sinteza proteinelor.

Sulfametoxazolul, printr-un mecanism de inhibiție competitivă, inhibă încorporarea acidului para-aminobenzoic, un compus de o importanță vitală pentru microorganisme, și inhibă funcția acid dihidrofolinic sintetazei. Trimetoprimul este un inhibitor specific al acid-dihidrofolinic reductazei enzimă care convertește acidul dihidrofolinic în acid tetrahidrofolinic. Efectul selectiv se datorează afinității la acid-dihidrofolinic reductaza bacteriană a trimetoprimului, afinitate mai mare cu 10^5 decât față de cea din celulele umane, și pentru că organismul uman este capabil să capteze acidul folic și acidul folinic din exterior, în timp ce microorganismele trebuie să le sintetizeze. Mulți agenți patogeni comuni sunt sensibili *in vitro* la trimetoprim și sulfametoxazol la concentrații mai mici decât cele din sânge, fluidele tisulare și tractul urinar după administrarea dozelor recomandate. La fel ca și alte antibiotice, activitatea *in vitro* nu implică neapărat o eficacitate clinică, și trebuie menționat că testele de sensibilitate satisfăcătoare au fost obținute numai cu substanțe recomandate lipsite de activitate inhibitorie cum sunt timidina și timina. Combinația scade riscul dezvoltării rezistenței, deși rezistența plasmidică nu poate fi exclusă.

Efectul antibacterian se manifestă asupra unui număr mare de bacterii Gram negative, Gram pozitive și protozoare.

Combinația este în general eficace față de următoarele microorganisme:

Bacterii Gram-pozitive

Listeria monocytogenes

Nocardia asteroides

Staphylococcus aureus (cu o rată de eficacitate de 90%), stafilococi coagulazo-negativi

Bacterii Gram-negative

Aeromonas spp.

Bartonella henselae

Bordetella pertussis

Chlamydia trachomatis

Escherichia coli (cu o eficacitate de 70%)

Haemophilus ducrey

Haemophilus influenzae

Klebsiella spp.

Morganella morganii
Neisseria meningitidis
Proteus spp.
Burkholderia (Pseudomonas) cepacia, Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei
Salmonella spp., incluzând *S. typhi, S. paratyphi* (cu o eficacitate de 90%)
Vibrio cholerae
Yersinia enterocolitica (cu o eficacitate de 90%)
Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia

Protozoare

Isospora belli
Plasmodium spp.
Pneumocystis carinii
Toxoplasma gondii

Combi-nația este parțial eficace împotriva următoarelor microorganisme:

Brucella spp.
Enterobacter spp.
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Serratia marcescens
Shigella spp.
Streptococci, incluzând *Streptococcus pneumoniae*
Streptococcus pyogenes

Următoarele microorganisme sunt rezistente la această combinație:

Mycobacterium tuberculosis
Mycoplasma spp.
Enterococcus faecalis
Pseudomonas aeruginosa
Treponema pallidum.

Combi-nația este puțin eficace împotriva bacteriilor anaerobe și nu are niciun efect asupra speciilor anaerobe din flora intestinală normală.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

Cei doi componenți ai *Sumetrolim* au același profil farmacocinetic.

Această similaritate permite asocierea acestei combinații a celor două substanțe active.

Ambele substanțe active au o absorbție bună după administrarea orală, aproximativ 90% trimetoprim și 80% sulfametoxazol se absorb din tractul gastro-intestinal. Concen-trația plasmatică maximă a celor doi componenți se obține după 1-4 ore după administrarea orală.

Concen-trația la starea de echilibru este atinsă după 2-3 zile. Concen-trația plasmatică a componentelor nu este influențată una de cealaltă.

Legarea de proteinele plasmatică este de 42-46% pentru trimetoprim și 66% pentru sulfametoxazol. Din punct de vedere terapeutic fracțiunea liberă este activă. Administrarea concomitentă de alimente reduce cu 20% absorbția trimetoprimului. Combi-nația prezintă o distribuție tisulară bună, volumul de distribuție fiind pentru trimetoprim de 69-133L și respectiv 10-16L pentru sulfametoxazol.

Sulfametoxazolul este un acid slab având un pH 6,0. Concen-trația sulfametoxazolului regăsită în fluide și țesuturi este de 20-50% față de cea plasmatică.

Trimetoprimul este o bază slabă lipofilă cu un pH de 7,4, concentrațiile biliare, din fluidele prostatice, salivă, spută și secrețiile vaginale depășind pe cele plasmatică; concentrații mari se regăsesc mai ales în plămâni și rinichi.

Ambele componente traversează bariera hematoencefalică și placenta (concen-trația în lichidul amniotic și țesuturile fetale este aproximativ egală cu cea din plasma maternă) și amândouă se

regăsesc în lichidul cefalorahidian, urechea medie, secreția vaginală, lichidul sinovial, spută, bilă și trimetoprimul se regăsește în secreția bronșică. Ambele componente ale Sumetrolim sunt excretate în laptele matern.

Ambele componente sunt metabolizate în ficat. Eliminarea atât a substanțelor active cât și a metaboliților se face pe cale renală (prin filtrare glomerulară și tubulară); concentrația în urină a fiecărui component este mai mare decât în plasmă.

Timul de înjumătățire prin eliminare este de 10-12 ore pentru trimetoprim și 9-12 ore pentru sulfametoxazol în cazul unei funcții renale normale. În cazul unui clearance al creatininei mai mic de 10 ml/min timpul de înjumătățire prin eliminare crește de 1,5-3 ori. 50% din doza de trimetoprim și 30% din doza administrată de sulfametoxazol se elimină prin urină, nemodificată. Amândoi componenții se regăsesc în sânge chiar și după 24 ore după administrarea combinației. O mică parte se elimină prin excreție biliară. Niciuna din componente nu poate fi eliminată prin dializă peritoneală, totuși sunt eliminate parțial prin hemodializă.

Vârstnici : Clearance-ul sulfametoxazolului este mai mic la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală cronică: Timpul de înjumătățire este prelungit pentru ambii componenți (20-30 ore) în cazul insuficienței renale cronice (clearance-ul creatininei < 25ml/min).

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost făcute studii privind potențialul carcinogenetic pentru combinația de trimetoprim cu sulfametoxazol. Trimetoprimul este lipsit de efecte mutagene conform testului Ames.

Nu au fost observate aberații cromozomiale în leucocitele periferice izolate de la indivizi după un tratament de lungă durată și cu doze mari (320 mg/zi trimetoprim și 1600 mg sulfametoxazol după o perioadă de 112 zile).

Nu au fost observate efecte toxice asupra fertilității sau reproducerii la șobolani tratați cu 70 mg trimetoprim/350 mg sulfametoxazol/ kgc.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Ariavit Ponceau 4R (E124)
Parahidroxibenzoat de metil
Alcool anisic
Zaharină sodică
Gumă xantan
Zahăr
Apă purificată.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani
100 zile după prima deschidere a flaconului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună 100 ml suspensie orală prevăzut cu dop de aluminiu cu sistem de siguranță și o măsură dozatoare gradată din PP cu capacitatea de 5 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Egis Pharmaceuticals PLC,
Keresztúri út. 30-38, H-1106, Budapesta,
Ungaria

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7657/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2015