

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sumetrolim 400 mg/80 mg 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 rotunde, plate, cu margini teșite, de culoare albă sau alb-cenușiu, inodore sau aproape inodore, inscripționate pe o față cu „SUMETROLIM”, iar pe cealaltă cu 2 linii perpendiculare.

### 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, sinuzitei, otitei medii. 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 pct. 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 tesuturilor moi*: piodermită, furuncule, abcese, leziuni infectate.
- *Alte infecții bacteriene*: bruceloză 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).

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

#### Copii și adolescenți

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

Pentru copii cu vârsta sub 6 ani este recomandată administrarea *Sumetrolim* suspensie.

Doza recomandată pentru copii cu vârsta între 6-12 ani este de  $\frac{3}{4}$ -1 comprimat x 2 ori pe zi.

**Adulți și copii cu vârsta peste 12 ani:** doza recomandată inițială este de 2 comprimate x 2 ori pe zi după mese (dimineața și seara) administrate cu o cantitate suficientă de lichid.

Doze mai mari sunt recomandate numai în cazuri severe: 3 comprimate x 2 ori pe zi.

Doza de întreținere este de 1 comprimat x 2 ori pe zi pe o perioadă de 14 zile sau mai mult.

**Durata tratamentului:** în infecții acute (exceptând gonoreea), tratamentul este de minimum 5 zile, sau o altă alternativă este aceea de a continua tratamentul 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 **bruceloză** acută durata tratamentului trebuie să fie de cel puțin 4 săptămâni.

**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.

**Toxoplasmoză:** 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 5 comprimate de 2 ori pe zi (dimineața și seara) sau 4 comprimate de 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 (15-16 comprimate) divizată în 2 sau mai multe doze și cu o durată de 14-21 zile. Scopul este de a obține un maxim al concentrației plasmatică 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 2 comprimate pe zi, sau 2 comprimate la 2 zile sau 2 comprimate 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 divizat în 2 doze 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/m<sup>2</sup>/zi trimetoprim și 750 mg/m<sup>2</sup>/zi sulfametoxazol.

Doza maximă zilnică în această indicație este de 320 mg trimetoprim și respectiv 1600 mg sulfametoxazol.

#### Doze recomandate la categorii speciale de pacienți

În cazul **pacienților cu 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-ul creatininei 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 (exceptând hemodializa)	

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 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 eliminat. Tratamentul cu Sumetrolim nu trebuie administrat în zilele în care nu se face hemodializă.

La *vârstnici* tratamentul cu Sumetrolim necesită 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

Administrare orală.

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active trimetoprim și sulfonamide (inclusiv derivați de sulfonamide, antidiabetice orale din grupa sulfonilureei și diuretice din grupa tiazidelor) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Hepatită acută, insuficiență hepatică severă, porfirie hepatică acută.
- Afecțiuni hematologice, tulburări hematopoietice, anemie asociată cu deficiență de acid folic, deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază (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.
- La copii cu vârsta sub 6 ani se recomandă utilizarea suspensiei în locul comprimatelor.

### 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 fatal, 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, paloare a 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:** tratamentul cu Sumetrolim necesită precauții speciale deoarece pacienții vârstnici sunt mult mai expuși la apariția reacțiilor adverse mai ales în cazul unei insuficiențe hepatice sau renale existente sau în cazul unor tratamente concomitente. Înroșirea pielii, depresia mieloidă sau trombocitopenia sunt printre cele mai frecvente reacții adverse semnalate.

Pacienții vârstnici sub tratament cu diuretice, în special cei care utilizează tiazide 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 și la cei cu această deficiență în antecedente. De aceea este recomandată administrarea suplimentară de acid folic la vârstnici și la cei suspectați a prezenta această deficiență (pacienți dependenți de alcool, 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 plasmatice a medicamentului (vezi pct. 4.2).

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

În primele zile de tratament poate să apară hipoglicemie indusă chiar și la pacienții non-diabetici. Pacienții cu insuficiență hepatică și/sau renală sau pacienții malnutriți, sau cei cărora li se administrează doze mari sunt mai expuși la apariția acestor reacții.

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 unei doze zilnice de 5-10 mg acid folic pentru a corecta perturbările hematologice care pot să apară în timpul tratamentului, 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 medicamente care conțin penicilină deoarece combinația nu eradică bacteria, ca urmare neputând preveni complicațiile de tip febră reumatică (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** la pacienți sub tratament cu Sumetrolim trebuie luată în calcul posibilitatea existenței unor colite pseudomembranoase. În aceste cazuri tratamentul cu Sumetrolim trebuie întrerupt și administrat tratament oral cu metronidazol sau, dacă acesta nu este eficient, trebuie administrată vancomicină.

În cazul pacienților cu **porfirie sau cu afecțiuni tiroidiene** aceștia trebuie tratați cu precauție cu Sumetrolim deoarece ambele substanțe trimetoprim și sulfametoxazol pot determina o recurență sau o intensificare a acestor afecțiuni.

Deoarece în timpul tratamentului cu Sumetrolim poate să apară o fotosensibilitate, pacienții trebuie avertizați să evite expunerea directă la lumina solară sau protejarea printr-o îmbrăcăminte adecvată și/sau utilizarea unor preparate fotoprotectoare în timpul tratamentului.

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.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Având în vedere structura chimică, derivații de sulfonamidă prezintă similaritate chimică cu agenții care determină formarea gușei, cu diureticele (acetazolamida, tiazidele) și cu hipoglicemiantele orale. Există posibilitatea unei hipersensibilități încrucișate cu aceste substanțe. Creșterea diurezei induse și/sau a hipoglicemiei pot să apară rareori la pacienții tratați cu sulfonamide (vezi pct. 4.4).

Pacienții vârstnici sub tratament cu medicamente diuretice, mai ales cei care utilizează tiazide, sunt mai susceptibili la trombocitopenie cu sau fără purpură (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 Sumetrolim concomitent cu fenitoina, timpul de înjumătățire al acesteia crește cu 39% în timp ce clearance-ul scade cu 27% ceea ce favorizează creșterea toxicității fenitoiniei. De aceea se recomandă monitorizarea atentă a simptomelor clinice și nivelul plasmatic al fenitoiniei în cazul administrării concomitente a celor două medicamente.

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 concomitent 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 în tratamentul profilactic al malariei.

Acțiunea antidepresivelor triciclice este diminuată 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 cu Sumetrolim.

Administrarea concomitentă a trimetoprimului și a unor 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 plasmatice a acestora datorită inhibiției competitive a secreției tubulare.

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 plasmatice.

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

#### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

##### a) Date preclinice

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 la 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

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.

Efectele medicamentului asupra metabolismului acidului folic determină evaluarea cu multă responsabilitate a balanței beneficiu matern/risc fetal. Administrarea medicamentului în al treilea trimestru de sarcină crește riscul dezvoltării unui icter puternic la nou născut.

#### 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.

În general reacțiile adverse cele mai frecvente care pot să apară 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 pot fi 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 B<sub>12</sub> 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.

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

Tulburări psihice:

*Foarte rare:* halucinații, depresie.

Tulburări ale sistemului nervos:

*Frecvente:* cefalee

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

*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 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

*Cu frecvență necunoscută:* pierderea apetitului alimentar

Tulburări hepatobiliare:

*Foarte rare:* creșterea tranzitorie a concentrației plasmatice a bilirubinei, transaminazelor, 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.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

*Frecvente:* erupție cutanată (3-5%)

*Foarte rare:* fotosensibilitate, dermatită exfoliativă, erupție medicamentoasă, eritem polimorf, 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 lichid pe tot parcursul tratamentului pentru a evita cristaluria.

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.

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 plasmatice 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: cefalee, greață, vărsături, amețeli, anorexie, colici, perturbări ale vederii, tulburări mentale, confuzie, pirexie, peteșii, purpură, icter, depresie a măduvei osoase. Alterări ale sistemului hematopoietic au apărut în mod uzual. Au fost semnalate de asemenea hematurie, cristalurie, 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.

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

**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 eficacitate 90%)

*Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*

**Protozoare:**

*Isospora belli*

*Plasmodium spp*

*Pneumocystis carinii*

*Toxoplasma gondii*

**Combinația 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.*

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

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. Concentrația plasmatică maximă a celor doi componenți se obține după 1-4 ore după administrarea orală.

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

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 (concentrația 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.

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. Combinația 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. Concentrația sulfametoxazolului regăsită în fluide și țesuturi este de 20-50% față de cea plasmatică.

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

Timpul 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**

Amidon de cartofi  
Talc  
Gelatină  
Stearat de magneziu  
Amidonglicolat de sodiu (tip A)  
Glicerină (85%)  
Acid stearic.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **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**

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

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

7658/2015/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2015