

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ПРОДУКТЪТ СЪДЪРЖА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА - Приложение 1
9800060
BG/MKH/6-5998
Адресация № 06-07-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Суметролим 25 mg/ml + 5 mg/ml сироп

Sumetrolim 25 mg/ml + 5 mg/ml syrup

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активни вещества:

1 ml сироп съдържа 25 mg сулфаметоксазол (*sulfamethoxazole*) и 5 mg триметоприм (*trimethoprim*).

Помощни вещества с известно действие

100 ml сироп съдържат 0,001 g „Понсо 4R“ като азооцветяващ агент,

0,1 g метил парахидроксibenзоат, 53 g захароза и 0,220 g анасонов алкохол.

За пълния списък на помощните вещества вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Сироп за перорално приложение.

Виолетово-розова суспензия, със сладък вкус, гъста и не съдържаща гранулати, с анасонов аромат, с леко горчив послевкус.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Суметролим сироп е показан при деца и юноши на възраст от 6 седмици до 18 години и при възрастни в случай на инфекции, причинени от патогени, които са чувствителни към комбинацията.

- **Инфекции на горните и долни дихателни пътища:** хроничен бронхит, синусит, възпаление на средното ухо. Полезно е при муковисцидоза, за лечение и профилактика на инфекции на долните дихателни пътища, причинени от *Burkholderia cepacia*, при СПИН, за профилактика и лечение на пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii (carinii)* при имунокомпрометирани пациенти.
- При тонзилофарингит, причинен от бета-хемолитичен *Streptococcus-A* трябва да бъдат избирани пеницилин съдържащи лекарства, тъй като комбинацията не ерадира тези бактерии, поради което не може да предотврати усложненията, например настъпване на ревматична треска (вж. точка 4.4.).
- **Соматно-чревни инфекции:** кореман тиф, ентерит, „диария на пътуващите“, изопсориазис, свързан със СПИН.
- **Инфекции на бъбреците и пикочните пътища:** бактериални, неусложнени инфекции на пикочните пътища като остър цистит, профилактика на рецидивиращи цистити, хроничен цистит, остър уретрален синдром, уретрит.
- **Инфекции на половите органи:** гонококов уретрит, аднексит, шанкър, причинен от *Haemophilus ducreyi*, *granuloma inguinale*.
- **Инфекции на кожата и меките тъкани:** пиодерма, фурункул, абсцес, разпространени инфекции.



- Други бактериални инфекции: остра бруцелоза (в комбинация), нокардиоза, болест от „одрасване от котка“, мелиодоза, токсоплазмоза.

Има полезен ефект за антимикробната профилактика при неутропенични пациенти, за селективната деконтаминация на устната, фарингеалната и чревната флора и за лечение на ухапвания от кучета и котки (след съответното отстраняване на мъртвите тъкани).

Трябва да се има предвид официалното ръководство за подходяща употреба на антибактериални средства.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и деца над 12 години

При тях адекватно дозиране може да се постигне със Суметролим таблетки. Ако обаче по някаква причина преглъщането на таблетките е затруднено, като начална доза се препоръчва 32 ml сироп, приеман два пъти дневно (сутрин и вечер) с обилно количество течност. При по-тежки случаи може да се приложат по-високи дневни дози, до максимум 2×48 ml сироп. За поддържащо лечение за повече от 14 дни се препоръчва дневна доза от 2×16 ml сироп.

Педиатрична популация

Дози на kg телесно тегло: препоръчваната дневна доза за деца е еквивалентна на приблизително 6 mg триметоприм и 30 mg сулфаметоксазол на kg телесно тегло дневно, която се дава на два приема.

Дневна доза според възрастта: Схемите на приложение при деца са съобразени с възрастта и телесното тегло на детето и са посочени в таблицата по-долу.

Възраст на детето	Доза на 12 часа
6 седмици – 6 месеца	2 – 4 ml
6 месеца – 2 години	4 – 8 ml
2 год. – 6 години	8 – 12 ml
6 год. – 12 години	12 – 16 ml

Продължителност на лечението: при остри инфекции, с изключение на гонорея, лечението обикновено трябва да продължи най-малко 5 дни или още 2 дни след като симптомите изчезнат. Ако не се отчита клинично подобрение след 7-дневното лечение, трябва да се направи преоценка на терапията.

Лечение с 3-дневна продължителност може да бъде достатъчно при неусложнен остър цистит при жени, но за неусложнена остра инфекция на пикочните пътища при деца се препоръчва лечение с продължителност най-малко 5 до 7 дни.

Продължителността на лечението трябва да бъде най-малко 4 седмици при остра бруцелоза.

При нокардиоза няма консенсус относно най-подходящата доза, като цяло, при възрастни се прилагат 6 или 8 таблетки (еквивалентни на 96 ml или 128 ml сироп) дневно за 3 месеца.

Токсоплазмоза: Няма консенсус за най-подходящата доза за лечение или профилактика на това състояние. Решението относно дозата трябва да се базира на клиничния опит. Въпреки това, предложените дози за профилактика на пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (carinii), могат да бъдат подходящи.

При неусложнена гонорея лечението може да бъде извършено за 1 ден при доза 2×80 ml (сутрин и вечер). Една алтернатива може да бъде 2-дневно лечение, при доза 2×64 ml.



При пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (carinii) препоръчителните дневни дози са 20 mg/kg телесно тегло триметоприм и 100 mg/kg телесно тегло сулфаметоксазол, разделени на два или повече приема, и приложени за 14–21 дни.

Целта е да се получат максимални плазмени или серумни нива на триметоприм по-големи или равни на 5 µg/ml.

За профилактика на *Pneumocystis jirovecii* (carinii) пневмония при възрастни препоръчваната дневна доза е 32 ml сироп дневно или 32 ml сироп през ден или 2 × 32 ml сироп през ден в периода на повишен риск от инфекция.

При профилактика при деца, нормалната терапевтична доза изчислена въз основа на възрастта на детето и телесната му маса трябва да се прилага като еднократна доза 3 пъти седмично, в последователни дни или в два приема седем дни в седмицата или три пъти на седмица през ден на алтернативни дни или три пъти седмично в последователни дни. Тази доза отговаря на приложението на около 150 mg/m² триметоприм и 750 mg/m² сулфаметоксазол. При това показание максималната дневна доза триметоприм е 320 mg и 1 600 mg сулфаметоксазол (това отговаря на 64 ml сироп).

Специални популации

При пациенти с нарушена бъбречна функция дозата трябва да се промени, както е указано по-долу за възрастни и деца над 12 години (не е налична информация за деца под 12-годишна възраст):

Серумен креатинин		Дневна доза (% от стандартната доза)	Честота на приемите
Клирънс [ml/min]	µmol/L		
>30	Мъже: <265 Жени: <175	100	На всеки 12 часа
15 – 30	Мъже: 265 – 620 Жени: 175 – 400	50	На всеки 12 или на всеки 24 часа
<15	Мъже: >620 Жени: >400	Лекарството не трябва да се прилага освен, ако пациентът е на хемодиализа.	

Измерване на плазмената концентрация на сулфаметоксазол на интервали от 2 до 3 дни се препоръчва в проби, получени 12 часа след приложението на Суметролим. Ако концентрацията на общия сулфаметоксазол надвишава 150 µg/ml, лечението трябва да се прекъсне, докато плазмените нива спаднат под 120 µg/ml.

Пациентите на редовна хемодиализа

Трябва да получават 50% от препоръчаната доза преди диализата и половината от приложената доза след диализа, тъй като около 44% от триметоприм и около 57% от сулфаметоксазол са елиминирани при 4-часова диализа. Това лекарство не следва да се прилага в дните без диализа.

Старческа възраст

Използването на Суметролим изисква специално внимание, тъй като нежеланите реакции са по-чести при тях, особено при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция или съпътстващо лечение (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Перорално приложение

Сиропът трябва да бъде приеман с достатъчно количество течност, два пъти дневно (сутрин и вечер) за предпочитане след хранене. Върху капачката на бутилката е поставена полипропиленова мерителна чашка с деления от 1 ml за дозиране на сиропа. 4 ml от сиропа съдържат 20 mg триметоприм и 100 mg сулфаметоксазол.

4.3. Противопоказания



Това лекарство е противопоказано в следните случаи:

- Свръхчувствителност към активните вещества като триметоприм и сулфонамиди (включително и деривати на сулфонамидите, сулфонилурейни антидиабетни средства и тиазидни диуретици) или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Остър хепатит, тежка чернодробна недостатъчност, остра чернодробна порфирия.
- Хематологични заболявания, хемопоетични нарушения, анемия, свързана с дефицит на фолиева киселина, дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогената.
- Анамнеза за лекарствено индуцирана имунна тромбоцитопения при употребата на сулфонамиди и/или триметоприм.
- Бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс <15 ml/min (освен, ако хемодиализата е възможна).
- Сулфаметоксазол и триметоприм не трябва да се прилагат при кърмачета през първите 6 седмици след раждането и недоносени деца на възраст под 1 година. Сулфаметоксазол и триметоприм не трябва да се прилагат при деца на възраст под три месеца, освен ако се счита, че ползите надвишават възможните рискове.
- Бременност и кърмене.
- Пациенти на химиотерапевтично лечение.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Животозастрашаващи нежелани реакции

При употребата на сулфаметоксазол/триметоприм има съобщения за животозастрашаващи кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (ТЕН) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).

Пациентите трябва да бъдат предупреждени за признаците и симптомите, и да бъдат наблюдавани внимателно за кожни реакции. Най-високият риск за поява на SJS или ТЕН е през първите седмици от лечението, а при DRESS рискът от поява е през първите две до осем седмици след прилагане на лекарството.

При наличие на симптоми или признаци за SJS, ТЕН (напр. прогресиращ кожен обрив, често с мехури или мукозни лезии) или DRESS (напр. треска, еозинофилия, обрив, лимфаденопатия, абнормни показатели при кръвни/чернодробни тестове и/или засягане на висцерални органи), лечението със Суметролим трябва да бъде преустановено (вж. точка 4.8).

Най-добри резултати при лечението на SJS, ТЕН и DRESS има при ранното диагностициране и незабавното преустановяване на всяко подозирано лекарство. Ранното прекратяване е свързано с по-добра прогноза.

Ако пациентът е развил SJS, ТЕН и DRESS при употребата на Суметролим, той повече не трябва да бъде прилаган при този пациент.

Появата на генерализирана фебрилна еритема, свързана с пустули, трябва да предизвика подозрение за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (вж. точка 4.8); това изисква прекратяване на лечението и противопоказва всяко ново приложение на сулфаметоксазол/триметоприм самостоятелно или в комбинация с други лекарства.

Въпреки че те са много редки, могат да възникнат тежки, потенциално фатални нежелани реакции по време на лечението като фулминантна чернодробна некроза, агранулоцитоза, апластична анемия, кръвни дискразии, тежки реакции на свръхчувствителност.

Приложението на Суметролим трябва незабавно да бъде спряно при появата на кожен обрив или на ранни симптоми на гореописаните тежки реакции (болки в гърлото, повишена температура, болки в ставите, бледност, пурпура или жълтеница, която не може да бъде обяснена с други причини). Кашлица, задух и развитие на белодробен инфилтрат може също да бъдат признак на свръхчувствителност.

Пациенти с тежка алергия или бронхиална астма



Приложението на това лекарство изисква специално внимание, ако има тежка алергия или бронхиална астма в анамнеза на пациента.

Респираторна токсичност

По време на лечението с ко-тримоксазол са докладвани много редки, тежки случаи на респираторна токсичност, понякога прогресиращи до остър респираторен дистрес синдром (ARDS). Появата на белодробни признаци като кашлица, треска и диспнея във връзка с радиологични признаци на белодробни инфилтрати и влошаване на белодробната функция могат да бъдат предварителни признаци на ARDS. При такива обстоятелства ко-тримоксазолът трябва да бъде преустановен и да се проведе подходящо лечение.

Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (HLH)

Случаи на HLH са докладвани много рядко при пациенти, лекувани с ко-тримоксазол. HLH е животозастрашаващ синдром на патологично имунно активиране, характеризира се с клинични признаци и симптоми на прекомерно системно възпаление (напр. треска, хепатоспленомегалия, хипертриглицеридемия, хипофибриногенемия, висок серумен феритин, цитопении и хемофагоцитоза). Пациентите, които развиват ранни прояви на патологично имунно активиране, трябва да бъдат оценени незабавно. Ако се установи диагноза HLH, лечението с ко-тримоксазол трябва да се преустанови.

Старческа възраст

Специално внимание изисква приложението на Суметролим в старческа възраст, тъй като нежеланите лекарствени реакции са по-чести при тях, особено при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция съпътстващо лечение. Тежки кожни реакции, потискане на костния мозък и тромбоцитопения са най-честите нежелани ефекти. Пациенти в старческа възраст на диуретично лечение, особено тези, които използват тиазиди, са по-склонни да развият тромбоцитопенична пурпура (вж. точка 4.5).

Дозата трябва да се коригира при нарушена бъбречна функция (вж. точка 4.2).

Хемопоетични нежелани реакции характерни при дефицит на фолиева киселина може да се появят при пациенти в старческа възраст, както и при такива с вече съществуващ недостиг на фолиева киселина. В съответствие с това трябва да се обмисли даването на фолиева киселина като хранителна добавка по време на лечението при пациенти в старческа възраст или при такива, с евентуален фолиев дефицит (хроничен алкохолизъм, пациенти на лечение с антиконвулсанти, условия на недохранване и/или малабсорбция, бъбречна недостатъчност).

При продължително приложение трябва редовно да се следят броя на кръвните клетки, тромбоцитите, бъбречната и чернодробната функция и седимента на урината. Фолиева киселина (5-10 mg дневно) може да се дава по време на лечението, за да се коригират хематологичните аномалии, развиващи се в процеса на лечението, но това трябва да започне с повишено внимание поради възможна намеса в антимикробната ефикасност.

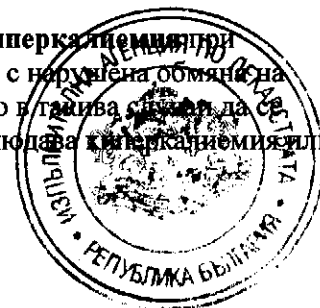
Нежеланите реакции са с по-висока честота и при **пациенти със СПИН**, както и при **пациенти с други хронични заболявания като чернодробно увреждане**.

Бъбречно увреждане

Дозата трябва да бъде намалена при **нарушена бъбречна функция** и в такива случаи се препоръчва проследяване на плазмените нива (вж. точка 4.2).

Хиперкалиемия и хипонатриемия

Активното вещество триметоприм в Суметролим може да предизвика **хиперкалиемия** при пациенти, приемащи други лекарства, увеличаващи нивото на калия или с нарушена обмяна на калия (напр. хронична бъбречна недостатъчност). Може да е необходимо в такива случаи да се проверяват редовно електролитите или да се спре лечението, ако се наблюдава хиперкалиемия или хипонатриемия.



Метаболитна ацидоза

Сулфаметоксазол/триметоприм се свързва с метаболитна ацидоза, когато са изключени други възможни основни причини. Винаги е препоръчително внимателно наблюдение, когато се подозира метаболитна ацидоза.

Хипогликемия

Главно в първите няколко дни на лечението, това лекарство може да предизвика хипогликемия, дори и при пациенти без диабет. Пациенти с чернодробни или бъбречни увреждания, такива с недोхранване или такива на висока доза са особено предразположени към хипогликемия.

Кристалурия

По време на лечението трябва да се осигури прием на достатъчно количество течности, поне 1.5 литра дневно, с цел да се избегне поява на кристалурия. **Рискът от кристалурия е по-голям при малнутриция.**

Други предупреждения

При глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит, Суметролим може да предизвика хемолиза (вж. точка 4.3).

При тонзилофарингит, причинен от β -хемолитичен *Streptococcus-A*, трябва да бъдат избрани пеницилин-съдържащи лекарствени продукти, тъй като комбинацията не ерадикира бактериите, затова не може да се предотврати настъпването на усложнения, например ревматична треска (вж. точка 4.2).

Установено е, че триметоприм нарушава метаболизма на фенилаланин, но това не е от значение **при пациенти с фенилкетонурия** на подходящ хранителен режим.

Ако се наблюдава **тежка, продължителна диария**, трябва да се разгледа възможността за псевдомембранозен колит. Суметролим трябва да се преустанови и в такива случаи трябва да се прилага перорален метронидазол или ванкомицин, ако последният не е ефективен.

Лечението със Суметролим при **пациенти с порфирия или заболяване на щитовидната жлеза** изисква специално внимание, тъй като както и триметоприм, така и сулфаметоксазол може да предизвикат рецидив или обостряне на тези заболявания.

Тъй като Суметролим може да предизвика **фоточувствителност**, пациентите трябва да бъдат съветвани да избягват пряка слънчева светлина или да използват защитни дрехи и/или слънцезащитни продукти по време на лечението.

Необходимо е повишено внимание, когато Суметролим се прилага при пациенти, страдащи от **умствена изостаналост, свързана с X-хромозома**, тъй като недостигът на фолиева киселина може да влоши психомоторните нарушения в развитието, свързани с болестта.

Помощни вещества

Суметролим съдържа 6,36 g захароза на 12 ml сироп. Това трябва да се има предвид при пациенти със захарен диабет. Пациенти с редки наследствени заболявания като фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захараза-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство. В случай на лечение, по-дълго от две седмици, сиропът може да навреди на зъбите.

Това лекарство съдържа „Понсо 4R“ като азооцветяващ агент, който може да предизвика алергични реакции.

Това лекарство съдържа метилпарахидроксибензоат, който може да предизвика алергични реакции (възможно е да са отложени).



Това лекарство съдържа 1,034 mg алкохол (етанол) на милилитър. Количеството в 12 ml от това лекарство е еквивалентно на по-малко от 1 ml бира или 1 ml вино. Малкото количество алкохол в това лекарство няма да има забележими ефекти.

12 ml от това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg), т.е. по същество не съдържа натрий.

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

По отношение на тяхната химическа структура, дериватите на сулфонамидите са тясно свързани с лекарства, причиняващи подагра, диуретици (напр. ацетазоламид, тиазиди) и перорални антидиабетни средства. Съществува възможност за кръстосана свръхчувствителност между тези съединения. Рядко може да настъпи повишена диуреза и/или хипогликемия при пациенти, лекувани със сулфонамиди (вж. точка 4.4).

Диуретици (тиазиди)

Пациенти в старческа възраст на диуретично лечение, особено тези на тиазидни диуретици са по-предразположени към тромбоцитопенична пурпура (вж. точка 4.4).

Антикоагуланти

Суметролим усилва ефектите на пероралните антикоагуланти (кумаринови производни). Съответно, протромбиновото време трябва да се следи по-внимателно и дозата на антикоагуланта трябва да бъде коригирана, ако е необходимо, когато Суметролим се дава на пациенти на перорална антикоагулантна терапия.

Фенитоин

Ако се прилага едновременно, Суметролим увеличава елиминационния полуживот на фенитоин с 39% и намалява метаболитния му клирънс с 27%, което може да доведе до фенитоинова токсичност. Внимателно проследяване на клиничните симптоми и кръвните нива на фенитоин се препоръчва, ако двете лекарства се прилагат едновременно.

Метотрексат

Чрез намаляване на свързването с протеините и засягане на бъбречния му транспорт, сулфонамидите могат да повишат свободната концентрация в плазмата и риска от токсичност на метотрексат. Фолиевата киселина като хранителна добавка може да се счита, че намалява риска от хемопоезични нежелани ефекти.

Рифампицин

Едновременната употреба на рифампицин и Суметролим води до скъсяване на плазмения полуживот на триметоприм след период от около една седмица. Това не се смята за клинично значимо.

Циклоспорин

Пациенти с бъбречна трансплантация на терапия с циклоспорин могат да имат преходно бъбречно нарушение при лечение със Суметролим.

Дигоксин

Основно при пациенти в старческа възраст, едновременното прилагане на Суметролим и дигоксин може да увеличи серумната концентрация на последния, следователно може да е необходимо да се следи нивото на серумния дигоксин.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) Индометацин и други нестероидни противовъзпалителни лекарства могат да увеличат концентрацията на сулфонамидния компонент



Пириметамин

Спорадично може да се наблюдава мегалобластна анемия при пациенти, лекувани със Суметролим, които използват повече от 25 mg пириметамин седмично за профилактика на малария.

Трициклични антидепресанти

Суметролим може да намали ефикасността на трицикличните антидепресанти.

Перорални антидиабетици

Както и при другите сулфонамиди, Суметролим увеличава ефикасността на пероралните антидиабетни средства, поради което въглехидратната обмяна трябва да се наблюдава отблизо по време на прилагането на Суметролим.

Триметоприм може да увеличи експозицията на репаглинид, което може да доведе до хипогликемия.

Едновременното приложение на триметоприм и различни лекарства (напр. **амантадин и прокаинамид**), които са катиони при физиологично рН и частично се елиминират чрез тубулна секреция, може да увеличи концентрацията на всяко вещество, прилагано едновременно, поради конкурентно инхибиране на тубулната секреция.

Зидовудин

В някои случаи, едновременното лечение със зидовудин може да увеличи риска от хематологични нежелани реакции към Суметролим. Ако едновременното лечение е необходимо, трябва да се обърне внимание на хематологичните показатели.

Ламивудин

Прилагането на триметоприм/сулфаметоксазол 160 mg/800 mg причинява 40% повишение на експозицията на ламивудин поради компонентата триметоприм. Ламивудин не повлиява фармакокинетиката на триметоприм или сулфаметоксазол.

Хиперкалиемия

Необходимо е повишено внимание при пациенти, приемащи други лекарства, които могат да предизвикат хиперкалиемия. Едновременното приложение на триметоприм със спиронолактон (калий-съхраняващ диуретик), АСЕ инхибитори, ангиотензин рецепторни блокери може да доведе до клинично значима хиперкалиемия.

Фолинова киселина

Доказано е, че добавката на фолинова киселина пречи на антимикробната ефикасност на сулфаметоксазол/триметоприм. Това е наблюдавано при профилактика и лечение на пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*.

Азатиоприн

Има противоречиви клинични съобщения за взаимодействия между азатиоприн и сулфаметоксазол/триметоприм, водещи до сериозни хематологични аномалии.

Лабораторни изследвания

Активното вещество триметоприм в комбинацията може да повлияе детерминирането на метотрексат, ако редуктазата на дихидрофолиевата киселина се използва за конкурентен протеин-свързващ анализ.

Суметролим може да повлияе определянето на креатинина, извършвани чрез алкална пикратова реакция на Jaffe's. Взаимодействието увеличава стойността на теста с около 10%.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

а) Предклинични данни

Бременност



Триметоприм и сулфаметоксазол, приложени при по-високи от терапевтичните дози при плъхове са причинили цепване на небцето и други малформации на плода, характерни за антагонистите на фолиевата киселина. Ефектите на триметоприм могат да бъдат предотвратени с даване на фолиева киселина с диетата. При зайци, високи дози триметоприм причиняват и увеличават феталната смъртност.

б) Клинични данни:

Бременност

Няма клинични данни, доказващи безопасността при приложението на Суметролим по време на бременност. Суметролим преминава през плацентата. Тъй като и двата компонента на това лекарство повлияват метаболизма на фолиевата киселина, приложението на Суметролим трябва да се избягва по време на цялата бременност, освен, ако очакваните ползи надхвърлят риска от увреждане на плода. Добавянето на фолиева киселина трябва да се разглежда, ако приложението на Суметролим е необходимо. Ако се приложи в третия триместър, Суметролим увеличава риска от керниктер при новороденото (вж. точка 4.3). Сулфаметоксазол се конкурира с билирубина за свързването му с плазмения албумин. Тъй като за няколко дни в новороденото се задържат значителни нива на лекарството, получени от майката, може да има риск от ускоряване или изостряне на неонаталната хипербилирубинемия, свързани с теоретичен риск от керниктер, когато Суметролим се прилага на майката близо до момента на раждане. Този теоретичен риск е от особено значение при деца с повишен риск от хипербилирубинемия, като например тези, които са недоносени и такива с глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит.

Кърмене

Двете активни вещества на Суметролим се екскретират в кърмата. Ако се налага лечение по време на периода на кърмене, кърменето трябва да бъде спряно и на бебето трябва да се дава кърмата от друга майка или да бъде хранено изкуствено по време на лечението, а също и за още 3 дни след като лечението е спряно (вж. точка 4.3).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма клинични данни, които да показват, че комбинацията ще повлияе на способността на пациентите за шофиране или работа с машини. Тъй като неблагоприятният ефект върху тези дейности не може да бъде предвиден от фармакологичните свойства на това лекарство, клиничното състояние на пациента и профилът на нежеланите ефекти на Суметролим трябва да се имат предвид при разглеждането на възможността пациентите да работят с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Комбинацията обикновено се понася добре, ако се използва в препоръчителните дози. Стомашно-чревни проблеми и алергични кожни реакции са най-честите нежелани реакции. По време на лечението могат да възникнат тежки, потенциално фатални нежелани реакции, като синдром на Стивънс-Джонсън, синдром на Lyell (токсична епидермална некролиза), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), фулминантна чернодробна некроза, агранулоцитоза, апластична анемия, кръвни дискразии, много тежки реакции на свръхчувствителност, както и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), с неизвестна честота (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

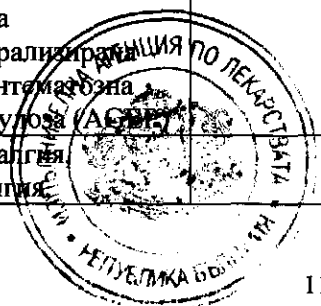
Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу според техните системо-органен клас и честота: Честотата на възникване е дефинирана като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата).

Системо-органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)	Много редки ($< 1/10\,000$)	С неизвестна честота (честотата не
----------------------	-----------------------------	------------------------------------	--	--	-------------------------------	------------------------------------

(MedDRA)		<1/10)	до <1/100)	0 до <1/1 000)		може да бъде оценена от наличните данни)
Инфекции и инфестации		обилен растеж на Candida				
Нарушения на кръвта и лимфната система ¹					левкопения, неутропения, тромбоцитопения, агранулоцитоза, мегалобластна анемия, апластична анемия, хемолитична анемия, метхемогло- бинемия, еозино- филия, пурпура, хемолиза при някои чувствителни пациенти с глюкоза-6- хидрогеназа дехидрогеназа	
Нарушения на имунната система					серумна болест, анафилаксия, алергичен миокар- дит, ангиоедем, лекарствена треска, пурпура на Henoch-Schönlein, периартрит нодоза, системен лупус еритема- тозус, Ефекти, свързани с управлението на PJP (тежки реакции на свръхчувствителн ост, обрив, треска, неутропения, тромбоцитопения, повишени чернодробни ензими, хиперкалиемия, хипонатриемия, рабдомиолиза)	
Нарушения на метаболизма и храненето	хиперкалие- мия ³				хипопрокемия, хипонатриемия, анорексия	



					метабо-литна ацидоза	
Психични нарушения					халюцинации, депресия	психотични разстройства
Нарушения на нервната система		главоболие			асептичен менингит ⁴ , конвулсии, пери- ферен неврит, атаксия, замаяност, световъртеж, шум в ушите	слабост, умора, безсъние, апатия
Нарушения на очите					увейт	
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения					кашлица, диспнея, белодробни инфилтрати, алергичен еозинофилен алвеолит	
Стомашно- чревни нарушения		повръщане (3-5%), диария (1%)	гадене	глосит, стоматит	псевдомембрано- зен колит, панкреатит	загуба на апетит
Хепато- билиарни нарушения					преходно повиша- ване на нивата на билирубина, повишаване на серумните транс- аминази, хепатит, холестатична жълте-ница, чернодробна некроза	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		кожни обриви (при 3-5%)			фоточувствител- ност, ексфолиа- тивен дерматит, фиксирана лекарствена ерупция, еритема мултиформе. Тежки кожни нежелани реакции (SCARs) ⁷ : синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) и остра генерализирана екзантема (AGEP), пустулоза (ACUTE) артралгия, миалгия	остра фебрилна неутрофилна дерматоза (синдром на Sweet), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) ⁷
Нарушения на мускулно-						



скелетната система и съединителната тъкан					рабдомиолиза (при пациенти със СПИН)	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					нарушена бъбречна функция (понякога се съобщава и за бъбречна недостатъчност) ⁸ , интерстициален нефрит ⁸ , бъбречна тубулна ацидоза	

1. По-голямата част от хематологични промени обикновено са леки и обратими спонтанно, когато лечението бъде спряно. Повечето от промените не предизвикват клинични симптоми, въпреки че те могат да се влошат в изолирани случаи, особено при хора в старческа възраст, при едновременна чернодробна и бъбречна недостатъчност или при пациенти с дефицит на фолиева киселина. Смъртни случаи са били регистрирани при пациенти, изложени на риск, поради това тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Предварително съществуващи дефицити на фолиева киселина и витамин В12 са предразполагащи фактори за анемия, мегалобластна хемопоеза и неутропения.

При педиатричната популация рискът от хематологична токсичност е по-голям, от този при възрастни. Препоръчва се внимателно проследяване на цялостния хематологичен профил при деца, при които се предприема продължителна терапия със Суметролим.

2. При високи дози, използвани за лечение на пневмонит (PJP), причинен от *Pneumocystis jirovecii* (carinii), са докладвани тежки реакции на свръхчувствителност, които налагат прекратяване на терапията, тъй като се възобновяват след повторно излагане на сулфаметоксазол/триметоприм, понякога след няколкодневен интервал. Ако се появят признаци за потискане на костния мозък, на пациента трябва да се даде добавка от фолиева киселина в дневна доза от 5-10 mg. Има съобщения за рабдомиолиза при ХИВ-позитивни пациенти, получаващи сулфаметоксазол/триметоприм за профилактика или лечение на PJP.
3. Хиперкалиемия и хипонатриемия може да настъпи главно при пациенти, приемащи високи дози, при пациенти в старческа възраст и пациенти със СПИН.
4. Асептичният менингит е бързо обратим при спиране на това лекарство, но рецидивира в редица случаи при повторно излагане на комбинираното лечение или при самостоятелно приложение на триметоприм.
5. Кашлица, диспнея и белодробни инфилтрати могат да са ранни индикатори на респираторна свръхчувствителност, които, въпреки че са много редки, са фатални. Алергичен еозинофилен алвеолит е много рядка нежелана реакция с потенциално фатален изход.
6. Предварително съществуващите проблеми с чернодробната функция може да се влошат от лечението. Холестатична жълтеница и чернодробна некроза могат да бъдат фатални.
7. Има съобщения, че синдромът на Stevens-Johnson (SJS), токсичната епидермална некролиза (TEN) и лекарствената реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) са животозастрашаващи (вж. точка 4.4).
Както при всяко друго лекарство, при пациенти със свръхчувствителност към компонентите на лекарството могат да се появят алергични реакции като сърбящ обрив и уртикария.



Наблюдавани са много редки случаи на остра генерализирана екзантематозна пустилоза (AGEP) (вж. точка 4.4).

8. Лека нефротоксичност на комбинацията може да бъдат приписана на активното вещество сулфаметоксазол. Токсичността може да се появи на базата на съществуващо бъбречно увреждане и се появява като увеличение нивата на урея и креатинин и като интерстициален нефрит. Препоръчва се обилно приемане на течности за профилактика на кристалурията.

При пациенти със СПИН лекувани с високи дози, честотата на поява на нежелани лекарствени реакции може да достигне 40-50%, такива като неутропения, кожен обрив, повишение на чернодробните ензими и серумния креатинин.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми

Възможни симптоми на предозиране: главоболие, гадене, повръщане, анорексия, колики, нарушено зрение, психични нарушения, обърканост, повишена температура, петехии, пурпура, жълтеница, костно-мозъчна депресия. Хемопоетичните нарушения обикновено се появяват по-късно. Хематурия, кристалурия и анурия може също да настъпят.

Поведение

В допълнение към симптоматичното лечение са препоръчителни индуцирано повръщане, стомашна промивка и форсирана диуреза. Алкализизирането на урината може да улесни елиминирането на сулфаметоксазол, но това може да намали елиминирането на триметоприм. Комбинацията не може да се отстрани чрез перитонеална диализа, обаче, тя може частично да се отстрани чрез хемодиализа. Реакцията на свръхчувствителност трябва да бъде лекувана със стероиди.

В случай на потискане функцията на костния мозък, причинено от дългосрочно приложение на Суметролим във високи дози, може да се прилага 5-15 mg левковорин всеки ден, докато хемопоезата се нормализира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

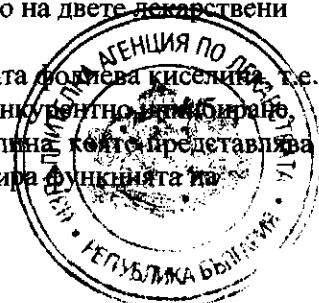
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, Комбинации от сулфонамиди и триметоприм, вкл. производни
АТС код: J01E E01

Механизъм на действие

Суметролим е комбинирано антибактериално лекарство с бактериостатични или, в зависимост от условията, с бактерицидни ефекти, които се дължат на взаимодействието на двете лекарствени вещества, сулфаметоксазол и триметоприм.

Те блокират две последователни стъпки от биосинтезата на бактериалната фолиева киселина, т.е. инхибират биосинтезата на нуклеиновите киселини и протеини. Чрез конкурентно инхибиране, сулфаметоксазол потиска инкорпорирането на парааминобензоена киселина, която представлява съединение със жизнено важно значение за микроорганизмите, и инхибира функцията на



синтезата на дихидрофолиева киселина. Триметоприм селективно инхибира редуктазата на дихидрофолиева киселина, която е ензим, конвертиращ дихидрофолиевата киселина в тетраhydroфолиева киселина. Това е селективен ефект, тъй като афинитетът на триметоприм към редуктазата на бактериалната дихидрофолиева киселина е няколко пъти (10^5) по-висока, отколкото към човешкия ензим, и тъй като човешкият организъм е в състояние да приема фолиева киселина и фолинова киселина от околната среда, то за разлика от тях микроорганизмите следва да синтезират сами тези съединения. Бактериостатичните концентрации на отделно приложените съставки стават бактерицидни, когато се използват в комбинация. Комбинацията намалява риска от развитие на резистентност, въпреки че развитието на плазмид-свързана резистентност остава възможно. Антибактериалният ефект доминира над широк спектър от Грам-положителните и Грам-отрицателни бактерии, а също и в случай на протозои.

Комбинацията обикновено е ефикасна срещу следните микроорганизми:

Грамм-положителни бактерии:

Listeria monocytogenes
Nocardia asteroides
Staphylococcus aureus (в 90%), коагулаза-негативни стафилококи

Грамм-отрицателни бактерии:

Aeromonas spp.
Bartonella henselae
Bordetella pertussis
Chlamydia trachomatis
Escherichia coli (в 70%)
Haemophilus ducrey
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp.
Morganella morganii
Neisseria meningitidis,
Proteus spp.
Burkholderia (Pseudomonas) cepacia (*Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei*)
Salmonella spp. включително *S. typhi*, *S. paratyphi* (в 90%)
Vibrio cholerae
Yersinia enterocolitica (в 90%)
Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia

Протозои:

Isospora belli
Plasmodium spp.
Pneumocystis jirovecii (carinii)
Toxoplasma gondii

Частично ефективна срещу следните микроорганизми:

Brucella spp
Enterobacter spp.
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoea
Serratia marcescens
Shigella spp.
Streptococci включително *Streptococcus pneumoniae*
Streptococcus pyogenes

Резистентни микроорганизми:

Mycobacterium tuberculosis
Mycoplasma spp.



Enterococcus faecalis
Pseudomonas aeruginosa
Treponema pallidum

Комбинацията е слабо ефективна срещу анаеробни бактерии и не оказва влияние върху анаеробни видове от нормалната чревна флора.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Двете активни вещества на Суметролим имат сходна фармакокинетика. Това сходство позволява комбинираното приложение на двете активни вещества. И двете активни вещества имат добра перорална абсорбция, около 90% от триметоприм и около 80% от сулфаметоксазол се абсорбират от стомашно-чревния тракт. Едновременният прием на храна намалява AUC на триметоприм с около 20%. Максималната плазмена концентрация на всяка съставка се постига в рамките на 1-4 часа след перорално приложение.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е 42-46% за триметоприм и 66% за сулфаметоксазол. Терапевтичният ефект може да се припише на свободната фракция. Комбинацията показва добро разпределение в тъканите, като видимият обем на разпределение е в размер на 69 до 133 литра за триметоприм и 10 до 16 литра за сулфаметоксазол. Тъканните нива и концентрациите в различните телесни течности са подобни на тези в серума.

Двете активни вещества проникнат през кръвно-мозъчната бариера, плацентата и двете могат да бъдат открити в ликвора, средното ухо, вагиналната течност, слюнката, жлъчката, а за триметоприм също и в бронхиалната екскреция.

Биотрансформация

Двете активни вещества на комбинацията се метаболизират основно в черния дроб.

Елиминиране

Активните вещества и техните метаболити се екскретират през бъбреците (чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция); пикочната концентрация и на триметоприм, и на сулфаметоксазол е по-висока от кръвната концентрация. Елиминационният полуживот на триметоприм е 10-12, а на сулфаметоксазол – 9-12 часа. Около 80% от приложената доза триметоприм и около 30% от приложената доза сулфаметоксазол се екскретират като непроменено активно вещество с урината. Измерими кръвни нива могат да се установят и за двете съединения 24 часа след дозата. Само малка част от молекулите претърпява билиарна екскреция. Нито една от съставките не може да бъде елиминирана чрез перитонеална диализа, въпреки това, и двете могат частично да се елиминират чрез хемодиализа.

Двете съставки на Суметролим се екскретират в майчиното мляко.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката при педиатричната популация с нормална бъбречна функция на двете съставки на Суметролим, триметоприм и сулфаметоксазол, зависи от възрастта. Елиминирането на триметоприм-сулфаметоксазол се намалява при новородени през първите два месеца след раждането, след което както триметоприм, така и сулфаметоксазол показват по-висок степен на елиминиране, с по-висок телесен клирънс и по-кратък полуживот на елиминиране. Разликите са най-изявени при малки деца (>1,7 месеца до 24 месеца) и намаляват с увеличаване на възрастта в сравнение с малките деца (1 година до 3,6 години), децата (7,5 години и <10 години) и възрастните (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

Сулфаметоксазол има по-нисък бъбречен клирънс.



Хронична бъбречна недостатъчност

При хронична бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <25 ml/min) елиминационният полуживот на двете вещества се удължава (20-30 часа)

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани дългосрочни изпитвания върху карциногенността на комбинацията от триметоприм и сулфаметоксазол. Триметоприм е показал, че няма мутагенен ефект при теста на Ames. Не са установени хромозомни аберации в периферните левкоцити при пациенти, приемащи 320 mg триметоприм и 1600 mg сулфаметоксазол дневно в продължение на 112 дни. При плъхове, дози триметоприм от 70 mg/kg телесно тегло в комбинация с дози сулфаметоксазол от 350 mg/kg телесно тегло не оказват влияние върху плодовитостта на животните и не показват никакви токсични ефекти върху възпроизводството.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

„Понсо 4R“

Метил парахидроксибензоат (E218)

Анасонов спирт

Ксантанова гума

Захароза натрий

Захароза

Пречистена вода

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

100 ml сироп в бутилка от тъмно стъкло, с подсигурана срещу изтичане алуминиева капачка, и полипропиленова мерителна чашка от 5 ml са поставени в сгъната картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
Унгария

8 НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Суметролим 25 mg/ml + 5 mg/ml сироп: Рег. №: 9800060

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 04.07.1975 г.

Дата на последно подновяване: 23.02.2011 г.

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март, 2022 г.

