

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sumetrolim 40 mg/ml + 8 mg/ml sirup

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml sirupu obsahuje 40 mg sulfamethoxazolu a 8 mg trimethoprimu .
100 ml sirupu obsahuje 4000 mg sulfamethoxazolu a 800 mg trimethoprimu.

Pomocné látky se známým účinkem:

100 ml sirupu obsahuje:

61 g sacharosy

0,001 g Ponceau 4R

0,250 g anýzového lihu (obsahuje 0,1175 g ethanolu)

0,100 g methylparabenu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Sirup.

Popis přípravku: fialově růžová suspenze sladké chuti a vůně po anýzu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Sumetrolim je indikován u dětí a dospívajících ve věku 6 týdnů až 18 let a dospělých k léčbě následujících infekcí vyvolaných patogeny, které jsou na tuto kombinaci citlivé (viz bod 5.1).

- **Infekce horních a dolních dýchacích cest:** akutní exacerbace chronické bronchitidy, sinusitida, otitis media. Přípravek lze použít u cystické fibrózy, k léčbě a prevenci infekcí dolních cest dýchacích způsobených bakterií *Burkholderia cepacia* (dříve *Pseudomonas cepacia*), u AIDS, k prevenci a léčbě pneumonie způsobené patogenem *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) u imunokompromitovaných pacientů.
Při tonzilo-faryngitidě způsobené beta-hemolytickými streptokoky A mají být zvoleny přípravky obsahující penicilin, protože kombinace sulfamethoxazol/trimethoprim bakterie neeradikuje, a proto nemůže zabránit komplikacím, např. revmatické horečce (viz bod 4.4).
- **Gastrointestinální infekce:** abdominální tyfus, enteritida, průjem cestovatelů, izosporóza provázející AIDS.
- **Infekce ledvin a močových cest:** bakteriální, nekomplikované infekce močových cest, jako jsou akutní cystitida, prevence recidivující cystitidy při prokázané citlivosti.
- **Infekce pohlavních orgánů:** prostatitida, granuloma inguinale.
- **Infekce kůže a podkoží:** pyodermie, furunkl, absces a infekce ran.
- **Ostatní bakteriální infekce:** akutní brucelóza (v kombinaci), nokardióza, melioidóza, toxoplazmóza. Přípravek lze použít k antimikrobiální profylaxi u neutropenických pacientů.

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení týkající se správného používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Standardní dávkování při akutní infekci

Dospělí a dospívající ve věku nad 12 let: obvyklá zahajovací dávka je 320 mg trimethoprimu a 1600 mg sulfamethoxazolu za den (polovina denní dávky se podává ráno a druhá polovina večer, tj. 2x20 ml). Pacienti trpící závažnými infekcemi mohou být léčeni větší dávkou, maximálně však lze podat 480 mg trimethoprimu a 2400 mg sulfamethoxazolu za den (2x30 ml). Pokud je nutná udržovací léčba na dobu 14 nebo více dnů, doporučuje se denní dávka 160 mg trimethoprimu a 800 mg sulfamethoxazolu (podaná jako dávka 2x10 ml).

Alternativně lze dospělé a dospívající ve věku nad 12 let léčit přípravkem Sumetrolim, tablety.

Pediatrická populace (6 týdnů až 12 let)

Dávky na kg tělesné hmotnosti: doporučená denní dávka pro děti je ekvivalentní přibližně 6 mg trimethoprimu a 30 mg sulfamethoxazolu/kg tělesné hmotnosti/den, podávaná rozděleně ve dvou dílčích dávkách.

Denní dávkování v závislosti na věku: dávky pro děti jsou stanoveny podle věku dítěte a uvedeny v následující tabulce:

Věk	Dávka podávaná každých 12 hodin: ml sirupu
6 týdnů – 6 měsíců	1-2
6 měsíců – 2 roky	2-4
2 roky – 6 let	4-8
6 let – 12 let	8-10

Délka léčby

U akutních infekcí (kromě kapavky) se doporučuje minimálně pětidenní léčba. Další alternativou může být pokračování v léčbě po dobu alespoň 2 dnů po vymizení symptomů. Pokud se klinické zlepšení neprojeví po 7 dnech léčby, je třeba stav pacienta znovu posoudit.

Léčba po dobu 3 dnů může být dostačující u žen trpících nekomplikovanou akutní cystitidou, zatímco děti se stejným onemocněním je lépe léčit 5–7 dnů.

Případy, jako je prostatitida a akutní brucelóza, vyžadují nejméně 4 týdny léčby, zatímco u nokardiózy je nutná léčba delší.

Dávkování přípravku Sumetrolim ve zvláštních případech

Nokardióza: ohledně nejvhodnějšího dávkování neexistuje konsenzus. Dávkování závisí na lékařových zkušenostech a klinickém stavu pacienta. V ideálním případě je léčba založena na výsledcích testování citlivosti v laboratoři, která má s testováním citlivosti nokardií zkušenosti. U dospělých byly použity dávky 6-8 tablet denně po dobu až 3 měsíců (1 tableta obsahuje 400 mg sulfamethoxazolu a 80 mg trimethoprimu).

Toxoplazmóza: Nejvhodnější dávka pro léčbu a prevenci tohoto onemocnění nebyla stanovena. Rozhodnutí má být založeno na klinické zkušenosti. Pro prevenci však mohou být vhodné dávky navrhované pro prevenci pneumonie vyvolané patogenem *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*).

Případy pneumonie způsobené patogenem *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) vyžadují 20 mg trimethoprimu a 100 mg sulfamethoxazolu na kg tělesné hmotnosti za den. Tuto dávku je nutno rozdělit do 2 nebo více dílčích dávek a léčbu provádět po dobu 14-21 dnů. Cílem je dosáhnout maximální plazmatické nebo sérové hladiny trimethoprimu vyšší než nebo rovné 5 mikrogramům/ml.

Léčba některých speciálních případů (jako je pneumonie vyvolaná patogenem *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*)) vyžaduje vyšší dávky, než je nejvyšší denní dávka.

K prevenci infekce patogenem *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*)

Dospělí: je nutno ohroženým dospělým podávat denní dávku 160 mg trimethoprimu a 800 mg sulfamethoxazolu (20 ml) 7 dnů v týdnu nebo 160 mg trimethoprimu a 800 mg sulfamethoxazolu (20 ml) třikrát týdně obden. Jiným schématem by bylo podávání 320 mg trimethoprimu a 1600 mg sulfamethoxazolu za den ve dvou dílčích dávkách (tj. 2x denně 20 ml) třikrát týdně obden.

Při preventivní léčbě u dětí: mohou být použity následující dávky po dobu trvání ohrožení+ (viz Standardní doporučené dávkování při akutní infekci výše):

- Standardní dávka užívaná v jedné dávce sedm dnů v týdnu
- Standardní dávka užívaná ve dvou dílčích dávkách třikrát týdně obden
- Standardní dávka užívaná ve dvou dílčích dávkách třikrát týdně tři za sebou následující dny
- Standardní dávka užívaná v jedné dávce, třikrát týdně, tři za sebou následující dny

Denní dávka uvedená na jeden den léčby je přibližně 150 mg trimethoprimu/m² a 750 mg sulfamethoxazolu/m² za den. Maximální denní dávky v této indikaci jsou 320 mg trimethoprimu a 1600 mg sulfamethoxazolu.

Zvláštní skupiny pacientů

Při poruše funkce ledvin je nutno dávkování upravit, jak je uvedeno níže (dospělí a dospívající od 12 let)(pro děti do 12 let nejsou informace k dispozici)):

Clearance kreatininu ml/min	Denní dávky jako procento normální dávky	Dávkovací interval
>30	100	12 hodin
15-30	50	12-24 hodin
<15	podání je třeba se vyvarovat, není-li k dispozici hemodialýza	

Pacienti podstupující pravidelně hemodialýzu musí dostávat 50 % obvyklé dávky před dialýzou a polovinu podávané dávky po dialýze, protože čtyřhodinovou dialýzou se odstraní asi 44 % trimethoprimu a asi 57 % sulfamethoxazolu. Přípravek se nesmí podávat ve dnech, kdy dialýza není prováděna.

U starších pacientů vyžaduje používání přípravku Sumetrolim zvláštní opatrnost, protože nežádoucí účinky jsou u starších pacientů častější, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebo se současnou další medikací (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater:

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se dávkování u pacientů s poruchou funkce jater.

Způsob podání

Sirup je nutno užívat spolu s dostatečným množstvím tekutiny, dvakrát denně (ráno a večer), nejlépe po jídle (minimalizování gastrointestinálních obtíží). K dávkování sirupu je na uzávěr lahvičky nasazena dávkovací odměrka s ryskami po 1 ml. Jeden mililitr sirupu obsahuje 8 mg trimethoprimu a 40 mg sulfamethoxazolu.

4.3 Kontraindikace

Používání přípravku je kontraindikováno v následujících případech:

- Hypersenzitivita na trimethoprim a sulfonamidy (včetně derivátů sulfonamidů, antidiabetik ze skupiny derivátů sulfonylmočoviny a diuretik thiazidové skupiny) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Akutní hepatitida, těžké poškození jater, akutní jaterní porfyrie.
- Hematologické choroby, hemopoetické poruchy, anémie související s nedostatkem kyseliny listové, nedostatek glukosa-6-fosfátdehydrogenázy.
- Předchozí poléková imunitní trombocytopenie při užívání sulfonamidů a/nebo trimethoprimu.

- Porucha funkce ledvin s clearance kreatininu <15 ml/min (pokud není k dispozici hemodialýza).
- Kotrimoxazol nesmí být podáván novorozencům a kojencům během prvních 6 týdnů. Ve věku 6 týdnů až 3 měsíce se nesmí podávat, pokud přínos léčby nepřeváží nad možnými riziky. U předčasně narozených dětí nesmí být podáván do věku 1 roku,
- Pacienti podstupující chemoterapii.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Život ohrožující nežádoucí reakce

Závažné kožní reakce

Při užívání sulfamethoxazolu/trimethoprimu byly hlášeny život ohrožující nebo fatální kožní reakce, jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP).

Pacienti mají být upozorněni na známky a příznaky těchto závažných kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni pro možný výskyt kožních reakcí.

Nejvyšší riziko výskytu SJS nebo TEN je v prvních týdnech léčby, pro DRESS je riziko výskytu v prvních dvou až osmi týdnech po podání léku a AGEP se obvykle objeví během několika dnů po zahájení léčby.

Pokud se objeví známky nebo příznaky SJS, TEN (např. progresivní kožní vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi), DRESS (např. horečka, eozinofilie, vyrážka, lymfadenopatie, abnormální krevní/jaterní testy a/nebo postižení viscerálních orgánů) nebo AGEP (např. výskyt generalizovaného febrilního erytému s pustulami), je třeba Sumetrolim vysadit a zvážit alternativní léčbu.

Nejllepších výsledků při zvládnutí SJS, TEN, DRESS a AGEP lze dosáhnout při včasné diagnóze a okamžitém vysazení jakéhokoliv podezřelého léku. Včasné vysazení je spojeno s lepší prognózou.

Pokud se u pacienta při užívání přípravku Sumetrolim vyvine SJS, TEN, DRESS nebo AGEP, nesmí pacient už nikdy přípravek Sumetrolim začít znovu užívat.

I když jsou velmi vzácné, mohou se během léčby vyskytnout těžké, potenciálně fatální nežádoucí účinky, jako fulminantní nekróza jater, agranulocytóza, aplastická anémie, krevní dyskrázie a těžké hypersenzitivní reakce.

Podávání přípravku Sumetrolim je nutno ihned ukončit, pokud se vyskytne kožní vyrážka nebo časné symptomy výše uvedených těžkých reakcí (bolest v krku, horečka, bolest kloubů, bledost, purpura nebo ikterus, které nelze vysvětlit jinými příčinami).

Pacienti s těžkou alergií nebo bronchiálním astmatem

Podávání přípravku vyžaduje zvláštní opatrnost rovněž při těžké alergii nebo bronchiálním astmatu v anamnéze pacienta.

Respirační toxicita

Během léčby kotrimoxazolem byly hlášeny velmi vzácně závažné případy respirační toxicity, které se někdy rozvinuly do syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Známkou předcházející syndromu akutní respirační tísně může být nástup plicních příznaků, jako jsou kašel, horečka a dyspnoe, ve spojení s radiologickými známkami plicních infiltrátů a zhoršením funkce plic. V takovém případě je třeba léčbu kotrimoxazolem přerušit a podat odpovídající léčbu.

Hemofagocytární lymfohistiocytóza (HLH)

U pacientů léčených kotrimoxazolem byly velmi vzácně hlášeny případy hemofagocytární lymfohistiocytózy. Hemofagocytární lymfohistiocytóza je život ohrožující syndrom patologické imunitní aktivity, který je charakterizován klinickými známkami a příznaky rozsáhlého systémového zánětu (jako jsou horečka, hepatosplenomegalie, hypertriglycerolemie, hypofibrinogenemie, vysoká hladina feritinu v séru, cytopenie a hemofagocytóza). Pacienty, u nichž se objeví časné projevy

patologické imunitní aktivace, je třeba okamžitě vyšetřit. Je-li diagnostikována hemofagocytární lymfohistiocytóza, je třeba léčbu kotrimoxazolem ukončit.

Starší pacienti

Zvláštní opatrnosti je třeba, pokud se Sumetrolim používá **u pacientů v pokročilém věku**, protože u starších pacientů jsou nežádoucí účinky častější, zejména u pacientů s postižením ledvin nebo jater nebo se současnou další medikací. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou těžké kožní reakce, útlum kostní dřeně a trombocytopenie. Starší pacienti léčení diuretiky, zvláště thiazidy, jsou ke vzniku trombocytopenické purpury náchylnější (viz bod 4.5).

Dávkování je potřeba upravit při poruše funkce ledvin (viz bod 4.2).

U starších pacientů a u pacientů se stávajícím **nedostatkem kyseliny listové** se mohou vyskytnout **hemopoetické nežádoucí účinky**, které jsou charakteristické pro nedostatek kyseliny listové. U starších pacientů a také u jiných pacientů, u kterých je pravděpodobnost nedostatku kyseliny listové (chronický alkoholismus, pacienti léčení antikonvulziv, stavy podvýživy a/nebo malabsorpce, renální insuficience), je proto během léčby potřeba zvážit suplementaci kyseliny listové.

Při dlouhodobém podávání je nutno pravidelně kontrolovat krevní obraz, počet trombocytů, renální a jaterní funkce a močový sediment. Ke zmírnění hematologických účinků lze během léčby podávat kyselinu listovou (v dávkách dostatečných pro daný věk), ale podávání má být zahájeno s opatrností kvůli možnému ovlivnění antimikrobiální účinnosti.

Tyto nežádoucí účinky mají vyšší incidenci rovněž **u pacientů s AIDS**, stejně jako při jiných **chronických chorobách, jako je porucha funkce jater**.

Pacienti s infekcí HIV a *Pneumocystis jirovecii*:

Kyselina folinová se u těchto pacientů nedoporučuje k prevenci hematologické toxicity sulfamethoxazolu/trimethoprimu z důvodu možného snížení účinnosti léčby (viz bod 4.5). Výjimkou jsou těhotné ženy s touto infekcí, u kterých je potřeba snížit riziko vrozených vad.

Porucha funkce ledvin

Při **poruše funkce ledvin** je nutno snížit dávku a doporučuje se v těchto případech monitorovat plazmatické hladiny (viz bod 4.2).

Hyperkalemie a hyponatremie

Trimethoprimová složka přípravku Sumetrolim může způsobit hyperkalemii nebo hyponatremii u pacientů užívajících vysoké dávky. Hyperkalemie se může také objevit u pacientů s poruchou metabolismu draslíku (např. chronická renální insuficience) nebo u pacientů, kteří současně užívají léky zvyšující hladinu draslíku (viz bod 4.5).

V takových případech může být nezbytné kontrolovat pravidelně elektrolyty nebo léčbu ukončit, pokud dojde k hyperkalemii nebo hyponatremii.

Metabolická acidóza

Sulfamethoxazol/trimethoprim byl spojován s výskytem metabolické acidózy, v případech, kdy byly vyloučeny jiné možné základní příčiny. Při zvýšeném riziku metabolické acidózy, zejména při vysokých dávkách nebo při dlouhodobé léčbě, se vždy doporučuje pečlivé sledování příslušných hladin v séru.

Hypoglykemie

Zejména během prvních několika dnů léčby může přípravek vyvolat **hypoglykemii**, dokonce u pacientů bez dg. diabetes mellitus. Ke vzniku hypoglykemie jsou zvláště náchylní pacienti s poruchou funkce jater nebo ledvin nebo podvyživení pacienti a rovněž pacienti užívající vysoké dávky.

Krystalurie

Během léčby musí být zajištěn odpovídající příjem alespoň 1,5 litru tekutin z důvodu vyvarování se krystalurii. **Riziko krystalurie se zvyšuje s malnutricí.**

Další upozorněníPři nedostatku glukoso-6-fosfátdehydrogenázy může přípravek Sumetrolim vyvolat hemolýzu (viz bod 4.3).

Při tonzilofaryngitidě způsobené beta-hemolytickými streptokoky musí být zvoleny přípravky obsahující penicilin, protože tato kombinace bakterie neeradikuje, a proto nemůže zabránit vzniku komplikací, např. revmatické horečky (viz bod 4.2).

Bylo zjištěno, že trimethoprim může zhoršit metabolismus fenylalaninu, ale při vhodném dietním omezení nemá žádný vliv **u pacientů s fenylketonurií**.

Pokud se objeví **silný, dlouhotrvající průjem**, je nutno vzít v úvahu možnost pseudomembranózní kolitidy. Je-li tato diagnóza prokázána, je nutno podávání přípravku Sumetrolim ukončit. V těchto případech se podává perorálně metronidazol nebo, pokud není účinný, vankomycin, je-li třeba.

Léčba přípravkem Sumetrolim **u pacientů s porfyrií nebo chorobami štítné žlázy** vyžaduje zvláštní opatrnost, protože jak trimethoprim, tak sulfamethoxazol mohou navodit relaps nebo exacerbaci těchto chorob.

Vzhledem k tomu, že Sumetrolim může způsobit **fotosenzitivitu**, je nutno pacienty poučit, aby se během léčby vyvarovali přímému slunci nebo aby používali ochranné oděvy a/nebo fotoprotektivní přípravky.

Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Sumetrolim pacientům trpícím **mentální retardací související s chromozomem X**, protože nedostatek kyseliny listové může psychomotorickou vývojovou poruchu související s touto chorobou zhoršit.

Pomocné látky

Sumetrolim obsahuje 7,32 g sacharosy ve 12 ml sirupu. Toto je nutno vzít v úvahu u pacientů s cukrovkou. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo sacharázo-isomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat. V případě léčby delší než dva týdny může být sirup škodlivý pro zuby.

Tento léčivý přípravek obsahuje Ponceau 4R (E 124) jako azobarvivo, které může způsobit alergické reakce.

Tento léčivý přípravek obsahuje methylparaben (E 218), který může způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,175 mg alkoholu (ethanolu) v jednom ml. Množství alkoholu ve 12 ml tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 1 ml piva nebo 1 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pokud jde o chemickou strukturu, jsou sulfonamidové deriváty blízké příbuzné strumigenním látkám, diuretikům (např. acetazolamidu, thiazidům) a perorálním antidiabetikům. Mezi těmito sloučeninami existuje možnost zkřížených hypersenzitizujících reakcí. Vzácně se u pacientů léčených sulfonamidy může vyskytnout zvýšená diuréza a/nebo hypoglykemie (viz bod 4.4).

Diuretika (thiazidy)

Starší pacienti léčení diuretiky, zejména pacienti užívajcí thiazidy, jsou více predisponováni k trombocytopenické purpře (viz bod 4.4).

Antikoagulancia

Sumetrolim zesiluje účinky perorálních antikoagulancií (kumarinů). Proto je nutné při podávání přípravku Sumetrolim pacientům léčeným perorálními antikoagulanciemi pečlivěji sledovat protrombinový čas a, je-li třeba, dávku antikoagulancia upravit.

Fenytoin

Pokud se podává spolu s fenytoinem, prodlužuje Sumetrolim eliminační poločas fenytoinu o 39 % a snižuje jeho metabolickou clearance o 27 %, což by mohlo vést k toxicitě fenytoinu. Jsou-li tyto dva přípravky podávány současně, doporučuje se pečlivé monitorování klinických symptomů a hladin fenytoinu v krvi.

Methotrexát

Prostřednictvím snížení vazby na proteiny a ovlivněním renálního transportu mohou sulfonamidy zvýšit plazmatickou koncentraci volného methotrexátu a závažně zvýšit riziko toxicity. Ke snížení rizika hemopoetických nežádoucích účinků lze zvážit suplementaci kyseliny listové.

Cyklosporin

Pacienti s transplantovanou ledvinou léčení cyklosporinem mohou mít během léčby přípravkem Sumetrolim přechodně zhoršené renální funkce.

Digoxin

Zejména u starších pacientů může současné podávání přípravku Sumetrolim a digoxinu zvyšovat sérové koncentrace digoxinu, a proto může být nutné monitorovat sérové hladiny digoxinu.

Nesteroidní antirevmatika

Indometacin a další nesteroidní antirevmatika mohou zvyšovat koncentrace sulfonamidové složky.

Pyrimethamin

Sporadicky lze u pacientů léčených přípravkem Sumetrolim, kteří rovněž užívají více než 25 mg pyrimethaminu týdně k profylaxi malárie, pozorovat megaloblastickou anémii.

Tricyklická antidepresiva

Sumetrolim může snižovat účinnost tricyklických antidepresiv.

Perorální antidiabetika

Stejně jako v případě jiných sulfonamidů Sumetrolim rovněž zvyšuje účinnost perorálních antidiabetik, a proto je nutno během podávání přípravku Sumetrolim pečlivěji sledovat metabolismus sacharidů.

Repaglinid

Trimethoprim v dávce 160 mg dvakrát denně způsobuje 61% zvýšení expozice repaglinidu u zdravých dobrovolníků inhibicí jeho metabolismu, což může vést k hypoglykemii. Pacienti s touto kombinací mají být pečlivě sledováni.

Zidovudin

V některých případech může současná léčba zidovudinem zvýšit riziko nepříznivých hematologických účinků přípravku Sumetrolim. Je-li současná léčba nezbytná, je třeba zvážit sledování hematologických parametrů.

Lamivudin

Podávání 160 mg trimethoprimu a 800 mg sulfamethoxazolu způsobuje trimethoprimová složka 40% zvýšení expozice lamivudinu. Lamivudin nemá žádný účinek na farmakokinetiku trimethoprimu nebo sulfamethoxazolu.

Rifampicin

Podání 600 mg rifampicinu za den vedlo po 12 dnech ke snížení AUC_{0-24} pro trimethoprim a sulfamethoxazol o 47 %, resp. 23 %. Důvodem je zkrácení plazmatického poločasu obou látek. Toto zkrácení plazmatického poločasu nemusí mít vždy klinický význam, záleží na potřebných hladinách sulfamethoxazolu/trimethoprimu.

Současné podávání trimethoprimu a různých látek (např. **amantadinu a prokainamidu**), které jsou při fyziologickém pH kationaktivní a jsou částečně eliminovány tubulární sekrecí, může zvyšovat koncentraci každé ze společně podávaných sloučenin, z důvodu kompetitivní inhibice tubulární sekrece.

Hyperkalemie

Současné podávání trimethoprimu se spironolaktonem (kalium šetřící diuretikum), ACE inhibitory, blokátory receptorů pro angiotensin může vést k významné hyperkalemii.

Kyselina folinová

Ukázalo se, že suplementace kyselinou folinovou ovlivňuje antimikrobiální účinnost sulfamethoxazolu/trimethoprimu. To bylo pozorováno při profylaxi a léčbě pneumonie způsobené patogenem *Pneumocystis jirovecii* (viz bod 4.4).

Azathioprin

Existují protichůdné klinické údaje o interakcích mezi azathioprinem a sulfamethoxazolem/trimethoprimem, které vedly k závažným hematologickým abnormalitám.

Laboratorní testy

Trimethoprimová složka kombinace může interferovat se stanovením methotrexátu, pokud se při stanovení kompetitivní vazby na proteiny používá dihydrofolátreduktáza.

Sumetrolim může interferovat se stanovením kreatininu prováděným Jaffeho alkalickou pikrátovou reakcí. Tato interference zvyšuje hodnoty testu o asi 10 %.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Sulfamethoxazol a trimethoprim procházejí placentou a nebyla stanovena jejich bezpečnost u těhotných žen. Případové studie prokázaly, že může existovat spojitost mezi expozicí antagonistům folátů a vrozenými vadami u člověka. Trimethoprim je antagonist folátů a při studiích na zvířatech obě sloučeniny prokazatelně vyvolávaly abnormality plodu (viz bod 5.3). Vzhledem k tomu, že obě složky přípravku působí na metabolismus kyseliny listové, je třeba se podávání přípravku Sumetrolim vyvarovat během celého těhotenství, ledaže by se mělo za to, že očekávané přínosy léčby převáží riziko poškození plodu. Je-li podávání přípravku Sumetrolim nezbytné, je třeba zvážit doplnění folátů.

Sulfamethoxazol soupeří s bilirubinem o vazebná místa na albuminech plazmy. Pokud je Sumetrolim podáván matce před porodem, významná koncentrace léku z matčina organismu se udržuje po několik dnů u novorozence a existuje riziko vyvolání nebo zhoršení hyperbilirubinemie, teoreticky s možností vzniku jádrového ikteru. Teoretické riziko vzniku jádrového ikteru je obzvláště závažné u dětí se zvýšeným rizikem výskytu hyperbilirubinemie, zvláště u předčasně narozených a u narozených s deficitem glukoso-6-fosfát dehydrogenázy.

Kojení

Obě složky přípravku Sumetrolim se vylučují do mateřského mléka.

Matkám v pozdní fázi těhotenství a při kojení nemá být Sumetrolim podáván, zvláště pokud je u matky nebo novorozence vyšší riziko vzniku hyperbilirubinemie. Podávání přípravku Sumetrolim je dále třeba se vyhnout u novorozenců a kojenců mladších osmi týdnů kvůli predispozici malých dětí k hyperbilirubinemii.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje naznačující, že by tato kombinace mohla ovlivnit schopnost pacienta řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

Navíc z farmakologie léku nelze předvídat škodlivý účinek na tyto činnosti. Nicméně při zvažování schopnosti pacienta obsluhovat stroje je třeba mít na paměti klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků přípravku Sumetrolim.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Tato kombinace je obvykle dobře snášena, pokud se používá v doporučených dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou gastrointestinální problémy, alergické kožní reakce, bolest hlavy, kandidové infekce a hyperkalemie. Velmi vzácně se mohou objevit závažné, potenciálně život ohrožující nežádoucí účinky, jako je Stevensův-Johnsonův syndrom, Lyellův syndrom (toxická epidermální nekrolýza), fulminantní nekróza jater, selhání ledvin, agranulocytóza, aplastická anémie, závažné hypersenzitivní reakce a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), s neznámou frekvencí výskytu během léčby (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté nežádoucí účinky (≥1/10)	Časté nežádoucí účinky (≥1/100 až <1/10)	Méně časté nežádoucí účinky (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné nežádoucí účinky (≥1/10000 až <1/1000)	Velmi vzácné nežádoucí účinky (<1/10000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace		přerůstání kvasinek				
Poruchy krve a lymfatického systému ²					Leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, agranulocytóza, megaloblastická anémie, aplastická anémie, hemolytická anémie, methemoglobinémie, eozinofilie, purpura, hemolýza ¹	
Poruchy imunitního systému					sérová nemoc, anafylaxe, alergická myokarditida, Henoch-Schönleinova purpura, angioedém, polyarteritis nodosa, lupus erythematodes	
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperkalemie ³				hyponatremie ³ , hypoglykemie, anorexie (snížená chuť k jídlu), metabolická acidóza	

Psychiatrické poruchy					halucinace, deprese	apatie, insomnie, psychotická porucha
Poruchy nervového systému		bolest hlavy			aseptická meningitida, křeče, periferní neuritida, ataxie, závratě	
Poruchy oka					uveitida	
Poruchy ucha a labyrintu					vertigo, tinitus	
Cévní poruchy						oběhový šok ⁴
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy					alergická eozinofilní alveolitida, kašel, dušnost, plicní infiltrace ⁵	
Gastrointestinální poruchy		nauzea, průjem	zvracení		glositida, stomatitida, pankreatitida, pseudomembranózní kolitida	
Poruchy jater a žlučových cest					přechodné zvýšení bilirubinu a aminotransferáz, hepatitida, cholestáza, cholestatická žloutenka, nekróza jater ⁶	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		kožní vyrážka			fotosenzitivita, exfoliativní dermatitida, fixní lékový exantém, erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, Lyellův syndrom (toxická epidermální	akutní febrilní neutrofilní dermatóza (Sweetův syndrom), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

					nekrolýza), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně					artralgie, myalgie, rhabdomyolýza	
Poruchy ledvin a močových cest					poruchy funkce ledvin (někdy hlášené jako renální selhání) ⁷ , intersticiální nefritida ⁷ , renální tubulární acidóza	krystalurie ⁷
Celkové poruchy				horečka		únava
Vyšetření						zvýšení močoviny v krvi, zvýšení kreatininu v krvi

¹ V případě deficitu glukoso-6-fosfát dehydrogenázy může léčba vyvolat hemolytickou anémii.

² Většina hematologických změn má obvykle mírný průběh a pomíjí po ukončení léčby. Většina změn probíhá bez klinických projevů, ačkoli v ojedinělých případech se může změnit v těžký stav, zvláště u pacientů vyššího věku s poruchami funkcí jater nebo ledvin a nedostatkem kyseliny listové. Vyskytla se úmrtí u rizikových pacientů, a proto je nutné jejich důkladné monitorování. Stávající nedostatek kyseliny listové a vitamínu B₁₂ jsou predisponujícími faktory anémie, megaloblastické hemopoézy a neutropenie.

Trombocytopenie se může vyvinout prostřednictvím několika mechanismů, včetně reakce zprostředkované imunitními buňkami proti trombocytům (léky indukovaná imunitní trombocytopenie - DITP) nebo prostřednictvím nedostatku folátu způsobeného inhibicí enzymu dihydrofolát reduktázy.

³ Může se vyskytnout hyperkalemie a hyponatremie, převážně u pacientů léčených vysokými dávkami přípravku Sumetrolim a u pacientů s AIDS.

⁴ V souvislosti se sulfamethoxazolem a trimethoprimem byly hlášeny případy oběhového šoku, často doprovázeného horečkou a nereagujícího na standardní léčbu hypersenzitivity, a to zejména u imunokompromitovaných pacientů.

⁵ Kašel, dušnost a plicní infiltrace mohou být časnými indikátory respirační hypersenzitivity, která, i když velmi vzácně, byla fatální.

⁶Cholestatická žloutenka a nekróza jater mohou být fatální.

⁷Mírnou nefrotoxicitu této kombinace lze přisoudit sulfamethoxazolové složce. Toxicita se může objevit na základě stávající poruchy funkce ledvin a projevuje se jako zvýšení močoviny a kreatininu a jako intersticiální nefritida. Aby se zabránilo krystalurii, doporučuje se hojný příjem tekutin.

U HIV pozitivních pacientů, kteří dostávali sulfamethoxazol/trimethoprim k profylaxi nebo léčbě PJP se nežádoucí účinky vyskytují častěji. Nejčastěji byly zaznamenány kožní vyrážky, horečka, nauzea, zvracení, trombocytopenie, neutropenie, anémie, zvýšení hladin aminotransferáz, a častěji než v běžné populaci se vyskytovala také rhabdomyolýza.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky

Možné symptomy předávkování: bolest hlavy, nauzea, vomitus, anorexie, kolika, poruchy vidění, mentální poruchy, konfuze, horečka, petechie, purpura, ikterus, útlum kostní dřeně. Hemopoetické poruchy se obvykle objeví později. Může se rovněž vyskytnout hematurie, krystalurie a anurie.

Léčba

Kromě symptomatické léčby se doporučuje indukované zvracení, výplach žaludku a forsírovaná diuréza. Alkalizace moči může usnadnit eliminaci sulfamethoxazolu, ale může snížit eliminaci trimethoprimu. Tuto kombinaci nelze odstranit peritoneální dialýzou, lze ji však částečně odstranit hemodialýzou. Hypersenzitivní reakce je nutno léčit steroidy.

V případě útlumu kostní dřeně způsobeného dlouhodobým podáváním vysokých dávek přípravku Sumetrolim lze podávat 5-15 mg leukovorinu denně, dokud nedojde k normalizaci hemopoézy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kombinace sulfonamidů a trimethoprimu včetně derivátů.

ATC kód: J01EE01

Mechanismus účinku

Sumetrolim je kombinací antibakteriálního přípravku s bakteriostatickými nebo, v závislosti na okolnostech, baktericidními účinky v důsledku synergie obou jeho složek, sulfamethoxazolu a trimethoprimu. Obě tyto účinné složky blokují dva po sobě jdoucí kroky biosyntézy kyseliny listové v bakteriích a inhibují biosyntézu nukleových kyselin a proteinů. Prostřednictvím kompetitivní inhibice sulfamethoxazol inhibuje inkorporaci kyseliny paraaminobenzoové, životně důležité sloučeniny pro mikroorganismy, a inhibuje dihydrofolátsyntetázu. Trimethoprim selektivně inhibuje dihydrofolátreduktázu, což je enzym konvertující kyselinu dihydrofolovou na kyselinu tetrahydrofolovou. Jde o selektivní účinek, protože afinita trimethoprimu k bakteriální dihydrofolátreduktáze je několiknásobně (10^5) vyšší než k lidskému enzymu, a protože lidský

organismus je schopen přijímat kyselinu listovou a kyselinu folinovou z prostředí, kdežto mikroorganismy si tyto sloučeniny musí syntetizovat samy. *In vitro* se tudíž bakteriostatické koncentrace samostatně aplikovaných složek stávají při použití v kombinaci baktericidními. Tato kombinace snižuje riziko rozvoje rezistence, i když vznik plazmidové rezistence je možný. Antibakteriální účinky se projevují u širokého spektra grampozitivních a gramnegativních bakterií a také u protozoí.

Mechanismus resistance

Rezistence k trimethoprimu/sulfamethoxazolu může být založena na jednom z následujících mechanismů:

- Hlavním mechanismem rezistence je vytvoření změněných cílových enzymů (dihydropteroát syntetázy a dihydrofolát reduktázy), se sníženou afinitou k léčivým látkám (sulfamethoxazolu a trimethoprimu). Změna cílových enzymů vzniká jako výsledek různých mutací nebo může být zprostředkována plasmidy.
- Nadprodukce nemodifikovaných cílových enzymů může také vést k rezistenci.
- Může docházet ke snížení schopnosti penetrace do bakteriální buňky (snížení permeability cílových bakteriálních buněk).

Hraniční hodnoty podle EUCAST

Enterobacteriaceae: $S \leq 2$ $R > 4$

S. maltophilia: $S \leq 4$ $R > 4$

Acinetobacter: $S \leq 2$ $R > 4$

Staphylococcus: $S \leq 2$ $R > 4$

Enterococcus: $S \leq 0,032$ $R > 1$

Streptococcus A, B, C a G: $S \leq 1$ $R > 2$

Streptococcus pneumoniae: $S \leq 1$ $R > 2$

Hemophilus influenzae: $S \leq 0,5$ $R > 1$

Moraxella catarrhalis: $S \leq 0,5$ $R > 1$

Listeria monocytogenes: $S \leq 0,06$ $R > 0,06$

Pasteurella multocida: $S \leq 0,25$ $R > 0,25$

S = citlivý, R = rezistentní.

Trimethoprim : sulfamethoxazol v poměru 1:19. Hraniční hodnoty jsou vyjádřeny jako koncentrace trimethoprimu.

Antibakteriální spektrum:

Běžně citlivé druhy:

Grampozitivní mikroorganismy:

Listeria monocytogenes,

Nocardia asteroides,

Staphylococcus aureus (v 90 %), koaguláza negativní stafylokoky.

Gramnegativní mikroorganismy:

Aeromonas spp.,

Bordetella pertussis,

Escherichia coli (v 70 %),

Klebsiella spp.,

Morganella morganii,

Proteus spp.,

Burkholderia (dříve *Pseudomonas*) *cepacia*, *Burkholderia* (dříve *Pseudomonas*) *pseudomallei*,

Vibrio cholerae,

Yersinia enterocolitica (v 90 %),

Stenotrophomonas (dříve *Xanthomonas*) *maltophilia*.

Jiné mikroorganismy:

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

Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence:

Grampozitivní mikroorganismy:
Streptokoky včetně *Streptococcus pneumoniae*
Streptococcus pyogenes
Gramnegativní mikroorganismy:
Brucella spp.,
Enterobacter spp.,
Haemophilus ducrey
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis,
Serratia marcescens,
Shigella spp.

Rezistentní mikroorganismy:

Grampozitivní mikroorganismy:
Mycobacterium tuberculosis
Enterococcus faecalis
Gramnegativní mikroorganismy:
Bartonella henselae
Chlamydia trachomatis
Mycoplasma spp.,
Pseudomonas aeruginosa,
Treponema pallidum.

Tato kombinace je jen málo účinná proti anaerobním bakteriím a není účinná proti anaerobním druhům normální střevní flóry.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Obě složky přípravku Sumetrolim mají podobnou farmakokinetiku. Tato podobnost umožňuje kombinovanou aplikaci těchto dvou léčivých látek. Obě léčivé látky mají dobrou perorální absorpci, z gastrointestinálního traktu se absorbuje asi 90 % trimethoprimu a asi 80 % sulfamethoxazolu.

Distribuce

Maximální plazmatické koncentrace každé složky se dosáhne za 1–4 hodiny po perorálním podání. Vazba na plazmatické proteiny je 42–46 % u trimethoprimu a 66 % v případě sulfamethoxazolu. Terapeutický účinek lze připisovat volné frakci. Současné požití jídla snižuje AUC trimethoprimu o asi 20 %. Kombinace vykazuje dobrou distribuci do tkání, zdánlivý distribuční objem dosahuje 69 až 133 litrů u trimethoprimu a 10 až 16 litrů u sulfamethoxazolu. Tkáňové hladiny a koncentrace v různých tělesných tekutinách jsou podobné koncentracím v séru. Obě složky prostupují hematoencefalickou bariérou, placentou a obě lze detekovat v mozkomíšním moku, středním uchu, vaginální tekutině, sputu, žluči a trimethoprim rovněž v bronchiálním sekretu. Obě složky přípravku Sumetrolim se vylučují do mateřského mléka.

Biotransformace

Obě složky kombinace jsou primárně metabolizovány v játrech.

Eliminace

Léčivé látky a jejich metabolity se vylučují ledvinami (glomerulární filtrací a tubulární sekrecí); koncentrace v moči jak trimethoprimu, tak sulfamethoxazolu jsou vyšší než koncentrace v krvi. Eliminační poločas trimethoprimu je 10–12 hodin, zatímco eliminační poločas sulfamethoxazolu je

9–12 hodin. Asi 80 % podané dávky trimethoprimu a asi 30 % podané dávky sulfamethoxazolu se vyloučí nezměněno močí. Měřitelné hladiny v krvi lze pro obě sloučeniny nalézt 24 hodin po dávce. Malá frakce molekul se vylučuje žlučí. Ani jednu ze složek nelze odstranit peritoneální dialýzou, obě však lze částečně odstranit hemodialýzou.

Pediatrická populace

Farmakokinetika obou léčivých látek přípravku Sumetrolim, trimethoprimu a sulfamethoxazolu, je u pediatrické populace s normální funkcí ledvin závislá na věku. Eliminace trimethoprimu a sulfamethoxazolu je snížena u novorozenců a během prvních dvou měsíců života, poté obě látky, trimethoprim a sulfamethoxazol, vykazují vyšší eliminaci s vyšší tělesnou clearance a kratším eliminačním poločasem. Rozdíly jsou nejvýraznější u malých dětí (>1,7 měsíce až 24 měsíců) a klesají s přibývajícím věkem v porovnání s malými dětmi (1 rok až 3,6 roku), většími dětmi (7,5 roku až <10 let) a dospělými (viz bod 4.2)

Starší pacienti

Sulfamethoxazol má nižší renální clearance.

Chronické porucha funkce ledvin

Při chronické poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 25 ml/min) se eliminační poločas obou sloučenin prodlužuje (20–30 hodin).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Trimethoprim a sulfamethoxazol podávané ve vyšších než terapeutických dávkách potkanům způsobily rozštěp patra a jiné malformace plodu charakteristické pro antagonisty kyseliny listové. Těmto účinkům trimethoprimu lze zabránit suplementací kyseliny listové potravou. U králíků způsobily vysoké dávky trimethoprimu zvýšené ztráty plodu.

Dlouhodobé testy kancerogenity nebyly s kombinací trimethoprimu a sulfamethoxazolu prováděny. V Amesově testu bylo prokázáno, že trimethoprim nemá mutagenní účinky. V periferních leukocytech pacientů užívajících 320 mg trimethoprimu a 1600 mg sulfamethoxazolu denně po dobu 112 dní nebyly detekovány žádné chromozomální aberace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ponceau 4R (E124),
methylparaben (E218),
anýzový líh,
xanthanová klovatina,
sacharosa,
čištěná voda.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po prvním otevření: 3 měsíce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po prvním otevření může být sirup používán až 3 měsíce.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvička z hnědého skla třídy III s bílým hliníkovým šroubovacím uzávěrem s těsnicí vložkou, polypropylenová kalibrovaná 5ml odměrka, krabička.

Velikost balení: 100 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

42/756/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18.12.1992

Datum posledního prodloužení registrace: 6.9.2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 7. 2025