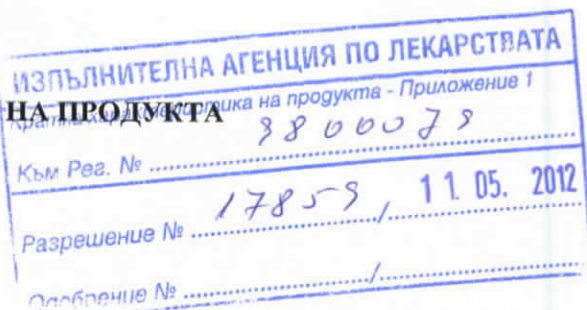


## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TRIMEZOL 400 mg/80 mg tablets  
ТРИМЕЗОЛ 400 mg/80 mg таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

В 1 таблетка се съдържат активните вещества сулфаметоксазол (sulfamethoxazole) 400 mg и триметоприм (trimethoprim) 80 mg.

Помощно вещество с известно действие: пшенично нишесте.  
За пълния списък на помощните вещества вж т. 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.  
Кръгли, плоски таблетки, с двустранна фасета и делителна черта от едната страна, с диаметър 13 mm, бели на цвят.  
Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Триметоприм/сулфаметоксазол трябва да се прилага в случаите, когато ползата от лечението надвишава всички възможни рискове от него.

Чувствителността на бактериите към антибактериалните продукти *in vitro* се променя географски и с течение на времето и това трябва винаги да се взема предвид при избор на антибактериална терапия.

Продуктът се прилага за:

- Лечение и профилактика на *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) пневмония при възрастни и деца;
- Лечение и профилактика на токсоплазмоза;
- Лечение на нокардиоза;
- Лечение на инфекции на пикочните пътища
- Екзацербации на хроничен бронхит; където има доказателства за чувствителност на бактериите към триметоприм/сулфаметоксазол и съществува основателна причина да се предпочете комбинацията пред монотерапия с антибиотик;
- Лечение на остър *otitis media*, когато има основателна причина да се предпочете триметоприм/сулфаметоксазол пред монотерапия с антибиотик.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

По лекарско предписание!

Лечението продължава поне 2 дни след отзвучаване на симптомите; в повечето случаи се изисква лечение най-малко 5 дни. Ако не се докаже подобрене след 7 дни лечение, терапията трябва да се обсъди отново.

Дозировка



Обичайната доза при възрастни и деца над 12 години е 2 таблетки на всеки 12 часа. При тежки инфекции дозата може да се увеличи до 6 таблетки дневно, приети на 2 приема.

За лечение на *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) дозата е 80-100 mg/kg/24 h сулфаметоксазол и 16-20 mg/kg/24 h триметоприм на 3-4 приема в продължение на 14-21 дни.

За профилактика на *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) дозата е 2 таблетки дневно за 7 дни, или 2 таблетки дневно 3 пъти в седмицата през ден или 2 таблетки два пъти дневно три пъти седмично през ден.

Обичайната дозировка при деца е 30 mg/kg/24 h сулфаметоксазол и 6 mg/kg/24 h триметоприм, разделени на две еднократни дози. При деца от 5 до 12 години – по 1 таблетка на всеки 12 часа. При деца под 5 години се препоръчва приложението на Тримезол перорална суспензия.

Лечение на нокардиоза - шест до осем таблетки дневно в продължение на 3 месеца.

Лечение и профилактика на токсоплазмоза – дозата е като за профилактика на *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*).

#### Пациенти в напреднала възраст

Прилага се дозата за възрастни. Тези пациенти са по-чувствителни към нежелани реакции и е по-вероятно да развият сериозни такива, особено когато съществуват усложняващи обстоятелства като увредена бъбречна или чернодробна функции или едновременно приемане на други лекарства. Това налага повишено внимание.

#### Пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти над 12 години с бъбречно увреждане се препоръчват следните дози:

Креатининов клирънс (ml/min)	Препоръчана доза
>30	Стандартна доза
15 to 30	Половината от препоръчаната доза
<15	Не се препоръчва

Препоръчва се измерване на плазмените концентрации на сулфаметоксазол на интервали през два-три дни 12 часа след приема на продукта. Ако концентрацията на общия сулфаметоксазол надвишава 150 µg/ml, лечението трябва да се прекрати до понижаване на стойностите му под 120 µg/ml.

#### Начин на приложение

За предпочитане е триметоприм/сулфаметоксазол да се приема с храна и течности за намаляване на стомашното дразнене.

### **4.3. Противопоказания**

Продуктът не се прилага при:

- свръхчувствителност към триметоприм, сулфонамиди или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- значими увреждания на чернодробния паренхим;
- тежки хематологични нарушения и порфирия;
- тежка бъбречна недостатъчност, когато не е възможно да се определят плазмените концентрации;
- триметоприм/сулфаметоксазол не трябва да се прилага на новородени през първите 6 седмици от живота, с изключение на лечение/профилактика на *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) при деца над 4- седмична възраст.

### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Лечението с триметоприм/сулфаметоксазол трябва да се прекрати незабавно с първата поява на кожен обрив.





### *Сулфаметоксазол*

След прилагане на сулфаметоксазол са наблюдавани животозастрашаващи кожни реакции (синдром на Stivens-Johnson и токсична епидермална некролиза). Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и по време на лечението трябва да се наблюдават внимателно за поява на кожни реакции. Рискът за поява на синдром на Stivens-Johnson и токсична епидермална некролиза е най-висок по време на първите седмици от лечението. При наличие на признаци и симптоми на синдром на Stivens-Johnson или токсична епидермална некролиза (напр. прогресиращ кожен обрив, често съпроводен с мехури или лигавични лезии) лечението със сулфаметоксазол се преустановява. Най-добри резултати при овладяването на синдрома на Stivens-Johnson или токсичната епидермална некролиза се постигат при навременната ранна диагностика и незабавното преустановяване на всяко подозирано лекарство. Ранното преустановяване на лечението гарантира по-добра прогноза. Ако при пациента се наблюдава синдром на Stivens-Johnson или токсична епидермална некролиза, свързани с прилагане на сулфаметоксазол повторно лечение със сулфаметоксазол не трябва да се провежда.

Повишено внимание е необходимо при пациенти с тежки алергии и бронхиална астма.

Наблюдавани са фатални случаи от тежки кожни, чернодробни и хематологични нарушения, апластична анемия и свръхчувствителност на дихателните пътища.

Триметоприм/сулфаметоксазол не се прилага за лечение на инфекции, причинени от бета-хемолитични стрептококи Група А.

Триметоприм може да наруши метаболизма на фенилаланин, което не е от значение при пациенти с фенилкетонурия на подходящи диетични ограничения.

При пациенти на продължително лечение, кръвната картина трябва да се изследва на месечни интервали. Както и при другите сулфонамиди, съществува риск от кръвна дискразия, особено при пациенти в напреднала възраст. Триметоприм/сулфаметоксазол може да предизвика хемолiza при пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа. При пациенти с риск от хиперкалиемия трябва да се наблюдават серумните нива на калия.

В случаи на бъбречна недостатъчност се препоръчва промяна на дозовия режим, заедно с измерване на плазмената концентрация. Отделянето на урина трябва да се поддържа по всяко време, тъй като рискът от кристалурия се повишава при пациенти с недоимъчно хранене.

При пациенти на продължително лечение, пациенти над 65 години и такива с недостатъчност на фолиевата киселина се препоръчва контрол на хематологичните показатели. При продължително лечение са докладвани промени от мегалобластен тип, обратими след терапия с фолиева киселина.

Продължително лечение с продукта може да потисне нормалната чревна флора и да доведе до тежки колити, причинени от клостридии и кандиди. При поява на тежко разстройство лечението трябва да се прекрати и да се приложи адекватно лечение.

Триметоприм може да повлияе резултатите от изследването на плазмения креатинин, когато се използват методи с пикринова киселина.

Пшеничното нишесте в състава на продукта е подходящо за хора с цьолиакия (глутенова ентеропатия). Пациенти с алергия към пшеница (различна от цьолиакия) не трябва да вземат този продукт.

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



Повишено внимание е необходимо, когато триметоприм/сулфаметоксазол се прилага на пациенти, които приемат:

- Анестетици – повишава се рискът от метхемоглобинемия, когато сулфонамидите се приемат с прилокаин.
- Антибактериални средства – плазмените концентрации на дапсон и триметоприм/сулфаметоксазол се повишават при комбинирано приемане. Необходимо е повишено внимание поради възможна токсичност от дапсон, водеща до метхемоглобинемия. Рискът от кристалурия се повишава при прилагане на сулфонамиди с метенамин. Едновременен прием на триметоприм/сулфаметоксазол и рифампицин може да доведе до повишени концентрации на рифампицин и съкратен полуживот на триметоприм.
- Антикоагуланти – повишават се ефектите на аценокумарол и варфарин. Триметоприм/сулфаметоксазол може да повиши ефектите на варфарин чрез стерео-селективно потискане на метаболизма му. Сулфаметоксазол *in vitro* може да измести варфарин от местата за свързване с плазмените протеини.
- Антидиабетични средства – повишават се ефектите на сулфанилурейните продукти.
- Антиепилептици - триметоприм/сулфаметоксазол удължава полуживота на фенитоин и съвместната им употреба може да доведе до прекомерно изразен ефект на фенитоин. Състоянието на пациентите и плазмените концентрации на фенитоин трябва да се проследяват.
- Антифолатни средства – възможно е да се наложи допълнителен прием на фолати.
- Антималарични лекарства – съществува риск от мегалобластна анемия при дози на пириметамин, надвишаващи 25 mg седмично.
- Антивирусни средства – повишават се плазмените концентрации на ламивудин, високи дози триметоприм/сулфаметоксазол трябва да се избягват. Едновременно лечение със зидовудин може да повиши риска от хематологични нежелани реакции към триметоприм/сулфаметоксазол.
- Катиони при физиологично рН – когато триметоприм се прилага едновременно с лекарства, които са катиони при физиологично рН, а също и частично се отделят чрез бъбречна секреция (напр. прокаинамид, амантадин) е възможно конкурентно инхибиране на този процес и повишаване на плазмените концентрации на едното или на двете на лекарствата.
- Клозапин – да се избягва едновременна употреба, поради повишен риск от фатална агранулоцитоза.
- Цитотоксични лекарства – антифолатният ефект на метотрексат се повишава от триметоприм/сулфаметоксазол (да се избягва едновременно лечение).
- Дигоксин – плазмените концентрации на дигоксин се повишават при част от пациентите в старческа възраст.
- Диуретици – при пациенти в старческа възраст, които приемат диуретици, особено тиазидни диуретици, съществува повишен риск от тромбоцитопения с или без пурпура.
- Имуносупресори: при пациенти след бъбречна трансплантация е наблюдавано обратимо влошаване на бъбречната функция при едновременно прилагане на триметоприм/сулфаметоксазол и циклоспорин.
- Лабораторни тестове – триметоприм и сулфонамидите повлияват диагностичните тестове. При определяне на плазмените концентрации на метотрексат чрез ензимен метод триметоприм може да промени резултатите. Триметоприм може да повиши средно с 10% стойностите на креатинина по метода на Яфе (с алкален пикрат) – клирънсът на креатинин се редуцира, тубулната секреция се понижава от 23 на 9%, докато гломерулната филтрация остава непроменена. Повлияват се също лабораторните тестове за определяне на урея, глюкоза в урината и тестовите за уробилиноген.

#### 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Триметоприм/сулфаметоксазол не трябва да се прилага по време на бременност, тъй като безопасността при бременност не е установена. Продуктът повлиява фолатния метаболизъм и може да има тератогенни ефекти, ако се прилага в първия триместър.





Когато се прилага в третия триместър триметоприм/сулфаметоксазол може да причини неонатална хемолита и метхемоглобинемия, а ако се прилага преди раждането - керниктер поради изместване на билирубина. У новородените може да се наблюдава и друг вид токсичност като жълтеница и хемолитична анемия. Вероятността да се развие керниктер е по-голяма при деца с повишен риск от хипербилирубинемия - болни, стресирани, недоносени деца или такива с дефицит на глюкозо-6-фосфат-дехидрогеназата.

#### Кърмене

Триметоприм/сулфаметоксазол се отделя в майчиното мляко в незначителни количества. Въпреки това, съществува опасност от керниктер, ако децата са с повишен риск от хипербилирубинемия.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Тъй като Тримезол може да причини обърканост, замайване, тинитус, безсъние и халюцинации, пациентите трябва да са сигурни, че тези симптоми не се проявяват при тях преди да шофират или работят с машини.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани в зависимост от честотата на тяхната проява по следния начин: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

#### Инфекции и инфестации

Чести: монилиаза.

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

Много редки: левкопения, неутропения, тромбоцитопения, агранулоцитоза, мегалобластна анемия, апластична анемия, хемолитична анемия, метхемоглобинемия, еозинофилия, пурпура, хемолита при определени пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназата.

Повечето от кръвните нарушения са леки и са обратими след прекратяване на лечението. По-голямата част от промените не предизвикват клинични симптоми, но в изолирани случаи те могат да предизвикат тежки реакции, особено при пациенти в напреднала възраст, при такива с чернодробна или бъбречна недостатъчност или с ниски стойности на фолиевата киселина.

#### Нарушения на имунната система

Много редки: серумна болест, анафилаксия, алергичен миокардит, ангиоедем, лекарствена треска, алергичен васкулит (пурпура на Schoenlein-Henoch), периартериитис нодоза, системен лупус еритематозус.

#### Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: хиперкалиемия.

Много редки: хипогликемия, метаболитна ацидоза, хипонатриемия, анорексия.

Лечението с високи дози, особено при пациенти в напреднала възраст, изисква по-внимателно наблюдение, тъй като тези пациенти са по-чувствителни на проявите на хиперкалиемия и хипонатриемия.

#### Психични нарушения

Много редки: депресия, халюцинации.

#### Нарушения на нервната система

Чести: главоболие.

Много редки: асептичен менингит (бързо обратим при прекъсване на терапията), конвулсии, периферен неврит, атаксия, замайване.



#### Нарушения на ухото и лабиринта

Много редки: вертиго, тинитус.

#### Нарушения на очите

Много редки: увеит.

#### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: кашлица, задух, белодробна инфилтрация. Възможно е тези признаци да са ранни симптоми на белодробна свръхчувствителност, като в много редки случаи могат да бъдат фатални.

#### Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, диария.

Нечести: повръщане.

Много редки: глосит, стоматит, псевдомембранозен колит, панкреатит.

#### Хепатобилиарни нарушения

Много редки: повишени стойности на серумните трансминази и на билирубина, холестатична жълтеница, чернодробна некроза (понякога с фатален изход).

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: кожни обриви.

Много редки: фоточувствителност, ексфолиативен дерматит, фиксирани медикаментозни ерупции, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell).

#### Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан

Много редки: артралгия, миалгия.

#### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: увреждане на бъбречната функция (понякога с развитие на бъбречна недостатъчност), интерстициален нефрит и кристалурия, които могат да се избегнат при адекватен прием на течности.

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много рядко, при високи дози за лечение на *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) при пациенти със СПИН, могат да се появят симптоми като обрив, треска, неутропения, тромбоцитопения, повишени чернодробни ензими, хиперкалиемия и хипонатриемия, което налага прекратяване на лечението.

Ако се появят симптоми на депресия на костния мозък трябва да се приложи калциев фолинат в доза 5 до 10 mg дневно.

Повторно прилагане на триметоприм/сулфаметоксазол на пациенти със СПИН може да доведе до тежки реакции на свръхчувствителност, дори след дозов интервал от няколко дни.

### **4.8. Предозиране**

При остро предозиране могат да се наблюдават анорексия, гадене, колики, повръщане, обърканост, загуба на ориентация. Възможна е поява на пирексия и кристалурия. Късно се проявяват иктер и промени в кръвната картина. Според степента на предозиране да се предприеме промивка на стомаха, форсирана диуреза, прилагане на натриев бикарбонат и фолиева киселина, в тежки случаи-хемодиализа.

При продължително приемане на високи дози могат да се наблюдават симптоми на хронично предозиране – потискане на функцията на костния мозък (тромбоцитопения, левкопения, мегалобластна анемия). Прилагат се много течности за поддържане на диурезата, левковорин калций 5 до 15 mg дневно и калциев фолинат 3-6 mg за 5-7 дни перорално или i.m.





## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Комбинация на сулфонамиди и триметоприм, вкл. и производни; сулфаметоксазол и триметоприм, АТС код J01EE01

Двете активни съставки на Тримезол в съотношение 5:1 действат синергично. Сулфаметоксазол потиска бактериалния синтез на дихидрофолиевата киселина, а триметоприм – продукцията на тетрафолиевата киселина. Така двете активни вещества потискат две стъпки в биосинтеза на нуклеиновите киселини и белтъците в много бактерии.

Антибактериалната им активност включва:

- чувствителни видове – *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Haemophilus* spp., *Vibrio cholerae*, *Listeria* spp., *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma*;
- видове с променлива чувствителност - *Streptococcus A*, *Pneumococcus*, *Serratia* spp., *Enterobacter* spp., *Providencia* spp., *Staphylococcus* spp.;
- резистентни видове – *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Campylobacter*, Анаероби (по-голямата част), *Meningococcus*, *Gonococcus*; комбинацията е неактивна спрямо *Treponema* и *Mycoplasma*.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

Приложени перорално сулфаметоксазол и триметоприм се абсорбират бързо до 90%. Максималните плазмени концентрации се достигат за 2 до 4 часа.

След перорално приложение на еднократна доза от 10 mg/kg сулфаметоксазол и 2 mg/kg триметоприм, максималните плазмени концентрации са между 35 до 40 µg/ml за сулфаметоксазол и от 0,5 до 1,0 µg/ml за триметоприм.

#### Разпределение

Лекарствените вещества дифундират бързо в телесните тъкани и течности - ликвор, средно ухо, сливици и слюнка, бели дробове и бронхиални секрети, простатна жлеза и семенна течност, вагинални секрети и кости.

Свързането с плазмените протеини е 66 % за сулфаметоксазол и 45 % за триметоприм.

#### Биотрансформация

В кръвта и урината сулфаметоксазол се открива в първоначалната си форма и метаболизиран (около 85%); метаболитите са бактериално неактивни.

Триметоприм се открива главно под формата на неметаболизирано съединение (75%); някои метаболити са бактериологично активни.

#### Елиминиране

Полуживотът на сулфаметоксазол е от 9 до 11 часа, а този на триметоприм - от 10 до 12 часа. При деца плазменият полуживот на двете лекарствени вещества е по-кратък.

Елиминирането на Тримезол е основно чрез урината (80% от приложената доза за период от 72 часа) в метаболизирана форма или в непроменена форма (20% за сулфаметоксазол и 50% за триметоприм). Една част се екскретира чрез жлъчката, където концентрациите са близки до плазмените, но тъй като се реабсорбира в червата, само малка част от триметоприм (4%) се елиминира чрез фекалиите.

И двете лекарствени вещества подлежат на хемодиализа.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани изследвания за мутагенност на комбинацията. За триметоприм е доказано, че не притежава мутагенна активност. При дози 500 пъти надвишаващи плазмената концентрация у човека не се установява хромозомно увреждане на овариални клетки у китайски хамстери.



Не се установява потискане на фертилитета при дози над 70 mg/kg/24 h триметоприм и 350 mg/kg/24 h сулфаметоксазол при плъхове.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Пшенично нишесте  
Целулоза, микрокристална  
Магнезиев стеарат  
Хидроксипропилцелулоза

### **6.2. Несъвместимости**

Няма

### **6.3. Срок на годност**

3 години.

### **6.3. Специални условия на съхранение**

При температура под 25°C.

### **6.4. Вид и съдържание на опаковката**

По 10 (десет) броя таблетки в блистер от прозрачно, оранжево PVC/Al фолио; по 2 (два) блистера в картонена кутия

### **6.5. Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма.

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

“Активис” ЕАД  
ул. “Атанас Дуков” № 29  
1407, София, България

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. № 9800079

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 11.12.1978 г.  
Дата на последно подновяване: 24.04.2009 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**





Март 2012 г.

