

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sumetrolim 400 mg/80 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 400 mg sulfamethoxazolu a 80 mg trimethoprimu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

Popis přípravku: bílé až nažedlé, kulaté, ploché tablety, s dělicím křížem na jedné straně a s vyraženým „SUMETROLIM“ na straně druhé. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Podávání přípravku Sumetrolim 400 mg/80 mg tablety je vzhledem k lékové formě indikováno u dětí a dospívajících ve věku 6 až 18 let a dospělých. Pro děti mladší 6 let je určen Sumetrolim ve formě sirupu. Podávání přípravku Sumetrolim je indikováno 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 tonzilofaryngitidě způsobené beta-hemolytickým streptokokem A mají být zvoleny léčivé přípravky obsahující penicilin, protože tato kombinace sulfamethoxazolu a trimethoprimu bakterie neeliminuje, a proto nemůže zabránit výskytu komplikací, např. revmatické horečky (viz bod 4.4).
- **Gastrointestinální infekce:** abdominální tyfus, enteritida, cestovatelský průjem, izosporóza provázející AIDS.
- **Infekce ledvin a močových cest:** bakteriální, nekomplikované infekce močových cest, jako je 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 pacientů s neutropenií.

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení k vhodnému používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Standardní dávkování při akutní infekci

Dospělí a dospívající starší 12 let: doporučená zahajovací dávka je 320 mg trimethoprimu a 1600 mg sulfamethoxazolu za den (polovina denní dávky se podává ráno a druhá polovina večer, tj. 2x2 tablety). Pacienti trpící závažnými infekcemi mohou být léčeni větší dávkou, maximálně však lze podat 480 mg trimethoprimu a 2400 mg sulfamethoxazolu za den (2x3 tablety). 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 2x1 tableta).

Pediatrická populace

Dávkování u pediatrické populace:

- Dávky na kg tělesné hmotnosti: 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 u dětí ve věku do 6 let se doporučuje Sumetrolim ve formě sirupu. Doporučená denní dávka u dětí ve věku 6-12 let je dvakrát denně tři čtvrtiny tablety až 1,5 tablety.

Léčba sulfamethoxazolem a trimethoprimem u dětí mladších než 6 týdnů je kontraindikována.

Délka léčby

U akutních infekcí má léčba trvat obecně minimálně 5 dnů nebo ještě 2 dny po odeznění symptomů. Pokud se klinické zlepšení neprojeví po 7 dnech léčby, je třeba stav pacienta znovu posoudit. U nekomplikované akutní cystitidy u žen může být dostačující léčba po dobu 3 dnů, avšak u nekomplikované akutní infekce močového traktu u dětí se doporučuje podávání po dobu minimálně 5-7 dnů. U prostatitidy a akutní brucelózy má léčba trvat minimálně 4 týdny, zatímco nokardióza vyžaduje léčbu delší.

Dávkování přípravku Sumetrolim ve zvláštních případech

Nokardióza: ohledně nejvhodnější dávky neexistuje konsenzus. Dávkování závisí na zkušenostech lékaře a klinickém stavu pacienta. V ideálním případě je léčba založena na výsledcích testování citlivosti provedeném v laboratoři, která má s testováním citlivosti nokardií zkušenosti. U dospělých se používají dávky 6 až 8 tablet denně po dobu až 3 měsíců.

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*.

U pneumonie vyvolané patogenem Pneumocystis jirovecii jsou doporučené denní dávky trimethoprimu 20 mg/kg tělesné hmotnosti a sulfamethoxazolu 100 mg/kg tělesné hmotnosti (15-16 tablet), podávané rozděleně ve dvou nebo více dílčích dávkách a po dobu 14-21 dnů. Cílem je dosáhnout maximální plazmatické nebo sérové hladiny trimethoprimu vyšší než nebo rovné 5 mikrogramům/ml. Léčba některých zvláštních případů (jako je pneumonie vyvolaná patogenem *Pneumocystis jirovecii*) vyžaduje vyšší dávky, než je maximální denní dávka.

K prevenci pneumonie vyvolané Pneumocystis jirovecii

Dospělí:

- 2 tablety denně 7 dnů v týdnu,
- nebo 2 tablety třikrát za týden podávané obden,
- nebo 2 tablety dvakrát denně třikrát za týden podávané obden.

Děti: k profylaxi u dětí mohou v období trvání rizika být použita následující schémata (viz doporučené standardní dávkování pro akutní infekce v bodu 4.2):

- standardní dávka užívaná v jedné dávce sedm dnů v týdnu
- standardní dávka užívaná ve dvou dílčích dávkách, třikrát týdně, ob den
- 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 nesmějí přesáhnout 320 mg trimethoprimu a 1600 mg sulfamethoxazolu (2x2 tablety nebo 1x4 tablety).

Zvláštní populace

Při poruše funkce ledvin je nutno dávkování upravit, jak je uvedeno níže: (dospělí a dospívající od 12 let:

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	

K podání u dětí s poruchou funkce ledvin jsou k dispozici omezená data (viz bod 5.2.)

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

Starší pacienti

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

Porucha funkce jater:

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

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety je nutno užívat s velkým množstvím tekutin, nejlépe po jídle (k minimalizaci gastrointestinálních poruch).

4.3 Kontraindikace

Používání tohoto léčivého přípravku je kontraindikováno v následujících případech:

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na deriváty sulfonamidů, antidiabetika ze skupiny derivátů sulfonylmočoviny a diuretika thiazidové skupiny
- Akutní hepatitida, těžká porucha funkce jater, akutní jaterní porfyrie.
- Hematologické choroby, hemopoetické poruchy, anemie související s nedostatkem kyseliny listové, nedostatek glukoso-6-fosfátdehydrogenázy.
- Poléková imunitní trombocytopenie po užití sulfonamidů a/nebo trimethoprimu v anamnéze.
- Porucha funkce ledvin s clearance kreatininu <15 ml/min (pokud není k dispozici hemodialýza).
- Trimethoprimem a sulfamethoxazolem nesmějí být léčeny předčasně narozené děti ve věku do 1 roku a v termínu narozené děti do 6 týdnů věku;
- Pacienti podstupující chemoterapii.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Život ohrožující nežádoucí reakce

Závažné kožní reakce

Při užívání sulfamethoxazolu/trimethoprimu byly hlášeny případy závažných, život ohrožujících nebo fatálních kožních reakcí, jako je Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), 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 důkladně sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Nejvyšší riziko výskytu SJS nebo TEN existuje v prvních týdnech léčby, pro DRESS je riziko výskytu v prvních dvou až osmi týdnech po podání léku a AGEP se obvykle vyskytuje během několika málo dní 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 terapii.

Nejlépších 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 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 závažné, potenciálně fatální nežádoucí účinky, jako je fulminantní nekróza jater, agranulocytóza, aplastická anémie, krevní dyskrázie a závažné hypersenzitivní reakce.

Podávání přípravku Sumetrolim je nutno ihned ukončit, pokud se vyskytne kožní vyrážka nebo časné symptomy výše uvedených závažných reakcí (bolest v krku, horečka, bolest kloubů, bledost, purpura nebo žloutenka, 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 aktivity, je třeba okamžitě vyšetřit. Je-li diagnostikována hemofagocytární lymfohistiocytóza, je třeba léčbu kotrimoxazolem ukončit.

Starší pacienti

Použití přípravku Sumetrolim vyžaduje zvláštní opatrnost u starších pacientů, protože u nich 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).

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*:

Těmto pacientům se nedoporučuje podávat kyselinu folinovou jako prevenci hematologické toxicity sulfamethoxazolu/trimethoprimu, z důvodu možného snížení účinnosti léčby (viz bod 4.5.). Výjimku tvoří těhotné ženy s touto infekcí, u kterých je třeba 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 výskytem metabolické acidózy v případech, ve kterých byly vyloučeny jiné možné základní příčiny. Při zvýšeném riziku vzniku metabolické acidózy, zejména při léčbě vysokými dávkami nebo dlouhodobém podávání, se doporučuje pečlivé sledování odpovídajících sérových hodnot.

Hypoglykemie

Zejména během prvních několika dnů léčby může tento léčivý přípravek vyvolat hypoglykémii, dokonce u nediabetických pacientů. 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 malnutrií.**

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

Při tonzilofaryngitidě způsobené *beta-hemolytickými streptokoky* musí být zvoleny léčivé 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 **těžký, 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 **pacientů s porfyrií nebo chorobami štítné žlázy** přípravkem Sumetrolim 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.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 hypersenzitivních reakcí. Vzácně se u pacientů léčených sulfonamidy může vyskytnout zvýšená diuréza a/nebo hypoglykemie (viz bod 4.4).

Diuretika (thiazidy)

Starší osoby léčené diuretiky, zejména užívající thiazidy, jsou více predisponovány k trombocytopenické purpře (viz bod 4.4).

Antikoagulancia

Sumetrolim zesiluje účinky perorálních antikoagulancií (kumarinů). Proto je nutné při podávání přípravku Sumetrolim pacientům léčeným perorálními antikoagulancií 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 tato dvě léčiva podávána 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 osob 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

Při podání trimethoprimu 160 mg 2x denně způsobuje trimethoprim 61% zvýšení expozice repaglinidu u zdravých dobrovolníků inhibicí jeho metabolismu, což může vést k hypoglykemii. Pacienty s touto kombinací je potřeba pečlivě sledovat.

Zidovudin

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

Lamivudin

Při 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

Současné podávání 600 mg rifampicinu za den vedlo po 12 dnech ke snížení AUC_{0-24} pro trimethoprim o 47 % a sulfamethoxazol o 23 %. Důvodem je zkrácení plasmatického poločasu obou látek. Toto zkrácení plasmatického 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, se může zvyšovat koncentrace každé ze společně podávaných látek, z důvodu kompetitivní inhibice tubulární sekrece.

Hyperkalemie

Současné podávání trimethoprimu a spironolaktonu (kalium šetřícího diuretika), inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin může vést ke klinicky významné hyperkalemii (viz bod 4.4).

Kyselina folinová

Bylo prokázáno, že suplementace kyselinou folinovou interferuje s antimikrobiální účinností sulfamethoxazolu/trimethoprimu. To bylo pozorováno při profylaxi a léčbě pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* (viz bod 4.4).

Azathioprin

Existují klinické zprávy 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 souvislost mezi expozicí antagonistům folátů a vrozenými vadami u člověka. Trimethoprim je antagonist folátů a ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že obě látky způsobují abnormality plodu (viz bod 5.3).

Vzhledem k tomu, že obě složky léčivého 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 plazmatickém albuminu. 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 kojenců se zvýšeným rizikem výskytu hyperbilirubinemie, zvláště u kojenců předčasně narozených a u kojenců narozených s deficitem glukoso-6-fosfát dehydrogenázy (viz bod 4.3).

Kojení

Obě složky přípravku Sumetrolim se vylučují do mateřského mléka. Matkám při kojení nemá být Sumetrolim podáván, zvláště pokud je u novorozence vyšší riziko vzniku hyperbilirubinemie. Podávání přípravku Sumetrolim matce je dále třeba se vyhnout u kojenců mladších šesti týdnů kvůli predispozici malých kojenců k hyperbilirubinemii (viz bod 4.3.). Pokud musí být matka léčena, je vhodné v takových případech kojení přerušit.

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 tohoto léčivého přípravku 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 obtíže, alergické kožní reakce, bolest hlavy, kandidové infekce a hyperkalemie. Velmi vzácně se mohou objevit závažné, potenciálně fatální nežádoucí účinky, jako je Stevens-Johnsonův syndrom, Lyellův syndrom (toxická epidermální nekrolýza), fulminantní nekróza jater, selhání ledvin, agranulocytóza, aplastická anémie, závažné reakce z přecitlivělosti, 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 anemie, aplastická anemie, hemolytická anemie, methemoglobinemie, eozinofilie, purpura, hemolýza ¹	
Poruchy imunitního systému					sérová nemoc, anafylaxe, alergická myokarditida, Henoch-Schönleinova purpura, angioedém, polyarteritis nodosa, lupus erythematosus	
Poruchy metabolismu a výživy	hyperkalemie ³				hyponatremie ³ , hypoglykémie, 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, závrať	
Poruchy oka					uveitida	
Poruchy ucha a labyrintu					vertigo, tinnitus	

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy					Alergická eozinofilní alveolitida, kašel, dušnost, plicní infiltrace ⁴	
Gastrointestinální poruchy		nauzea, průjem	zvracení		glositida, stomatitida, pankreatitida, pseudomembranózní kolitida	
Poruchy jater a žlučových cest					přechodná zvýšení bilirubinu a aminotransferáz, hepatitida, cholestáza, cholestatická žloutenka, nekróza jater ⁵	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		kožní vyrážka			fotosenzitivita, exfoliativní dermatitida, fixní lékový exantém, erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, Lyellův syndrom (toxická epidermální nekrolýza), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)	akutní febrilní neutrofilní dermatóza (Sweetův syndrom), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy kosterní a svalové soustavy a pojivové tkáně					artralgie, myalgie, rhabdomyolýza	
Poruchy ledvin a močových cest					porucha funkce ledvin (někdy hlášená jako selhání ledvin) ⁶ , intersticiální	krystalurie ⁶

					nefritida ⁶ , renální tubulární acidóza	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				horečka		únava
Vyšetření						zvýšení močoviny, zvýšení kreatininu

¹ Při nedostatku glukoso-6-fosfátdehydrogenázy může léčba vyvolávat hemolytickou anemii

² Většina hematologických změn má obvykle mírný průběh a odezní spontánně po ukončení léčby. Většina změn probíhá bez klinických projevů, ačkoli v ojedinělých případech mohou být závažné, zvláště u pacientů vyššího věku s poruchami funkce jater nebo ledvin a nedostatkem kyseliny listové. U rizikových pacientů se vyskytla úmrtí, a proto je nutné jejich důkladné sledování. Stávající nedostatek kyseliny listové a vitamínu B₁₂ jsou predisponujícími faktory anémie, megaloblastické hemopoezy a neutropenie.

Trombocytopenie se může vyvinout prostřednictvím několika mechanismů, včetně imunitními buňkami zprostředkované reakce proti krevním destičkám (poléková imunitní trombocytopenie) nebo prostřednictvím deficitu folátu způsobeného inhibicí enzymu dihydrofolátreduktázy.

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

⁴ Kašel, dušnost a plicní infiltrace mohou být časnými indikátory respirační přecitlivělosti, která, i když velmi vzácně, byla fatální.

⁵ Cholestatická žloutenka a nekróza jater mohou být fatální.

⁶ Mírnou nefrotoxicitu kombinace lze přiřadit k sulfamethoxazolové složce. Toxicita se může vyskytnout na základě stávající poruchy funkce ledvin a projeví se jako zvýšení hladiny močoviny a kreatininu a jako intersticiální nefritida. K vyvarování se krystalurii se doporučuje 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 hladiny aminotransferáz a častěji než v běžné populaci se vykytovala 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Symptomy

Možné symptomy předávkování: bolest hlavy, nauzea, vomitus, anorexie, kolika, poruchy vidění, mentální poruchy, konfuze, horečka, petechie, purpura, žloutenka, útlum kostní dřeně. 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: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, kombinace sulfonamidů a trimethoprimu, včetně derivátů.

ATC kód: J01EE01

Mechanismus účinku

Sumetrolim je kombinovaný antibakteriální léčivý přípravek s bakteriostatickými nebo, v závislosti na okolnostech, baktericidními účinky v důsledku synergie obou jeho složek, sulfamethoxazolu a trimethoprimu. Obě tyto účinné složky blokuji 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 několikanásobně (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 rezistence

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 účinným látkám (sulfamethoxazolu a trimethoprimu). Změna cílových enzymů vzniká jako výsledek různých mutací nebo může být zprostředkována plasmidy.
- Nadprodukce nemodifikovaných cílových enzymů může taktéž vést k rezistenci.
- Může docházet ke snížení schopnosti penetrace do bakteriální buňky (snížení permeability cílových bakteriálních buněk).

Hraniční hodnoty (dle EUCAST)

Enterobacteriaceae: S \leq 2 R $>$ 4

S. maltophilia: S≤4 R>4
Acinetobacter: S≤2 R>4
Staphylococcus: S≤2 R>4
Enterococcus: S≤0,032 R>1
Streptococcus ABC a G: S≤1 R>2
Streptococcus pneumoniae: S≤1 R>2
Hemophilus influenzae: S≤0,5 R>1
Moraxella catarrhalis: S≤0,5 R>1
Listeria monocytogenes S≤0,06 R>0,06
Pasteurella multocida S≤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*.

Ostatní mikroorganismy:

Isospora belli,
Plasmodium spp.,
Pneumocystis jirovecii,
Toxoplasma gondii.

Druhy, u kterých může být problémem získaná rezistence:

Grampozitivní mikroorganismy:

Streptokoky včetně *Streptococcus pneumoniae*
Streptococcus pyogenes

Gramnegativní mikroorganismy:

Brucella spp.,
Enterobacter spp.,
Haemophilus ducreyi
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 asi o 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

U starších pacientů má sulfamethoxazol nižší renální clearance.

Porucha funkce ledvin

Při chronické poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 15 -30 ml/min) se eliminační poločas obou sloučenin prodlužuje (20–30 hodin), což vyžaduje úpravu dávky (viz bod 4.2).

Podle farmakokinetické studie u dětí s renální insuficiencí je snížena clearance a prodloužen eliminační poločas trimethoprimu. Dávkování trimethoprimu a sulfamethoxazolu má být založeno na stavu renálních funkcí.

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 dnů nebyly detekovány žádné chromozomální aberace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

kyselina stearová 50%
glycerol 85%,
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A),
magnesium-stearát,
želatina,
mastek,
bramborový škrob.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC//Al blistr, krabička.
Velikost balení: 20 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.
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

42/006/74-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4.3.1974
Datum posledního prodloužení registrace: 2.2.2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 6. 2022