

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cotrimoxazol AL forte 800 mg/160 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje: sulfamethoxazolum 800 mg a trimethoprimum 160 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

Popis přípravku:

Bílé podlouhlé bikonvexní tablety 22x8 mm s půlicí rýhou na obou stranách.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek je určený k perorální léčbě infekcí, které jsou způsobeny infekčními původci citlivými na trimethoprim a sulfamethoxazol:

- infekce horních a dolních cest dýchacích
- pneumonie způsobená *Pneumocystis jiroveci* u imunosuprimovaných pacientů a u pacientů, u nichž se předpokládá zvýšené riziko vzniku pneumocystové pneumonie (PCP), včetně pacientů s AIDS. Cotrimoxazol AL forte se používá v primární (např. nositelé HIV viru) i sekundární (pacienti, kteří už překonali nejméně jednu epizodu PCP) prevenci pneumocystové pneumonie.
- infekce ušní, krční a nosní (kromě streptokokové infekce - anginy)
- infekce ledvin a močových cest včetně krátkodobé terapie i dlouhodobé profylaxe recidiv, způsobených citlivými kmeny *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* a *Morganella morganii*
- infekce ženských i mužských genitálií včetně zánětů prostaty, gonokoková uretritida, ulcus molle a granuloma inguinale (tento léčivý přípravek není účinný na syfilis)
- infekce gastrointestinálního traktu: tyfus, paratyfus A a B, shigelóza, cestovatelský průjem, bacilonosičství tyfu
- salmonelová enteritida u imunodeficitních pacientů
- brucelóza
- nokardióza
- infekce kůže a měkkých tkání
- léčba jiných infekcí vyvolaných mikroorganismy citlivými na kombinaci trimethoprimu a sulfamethoxazolu

Upozornění:

Gastroenteritidy, které jsou způsobeny bakteriemi *Salmonella enteritidis*, nemají být zpravidla léčeny antibiotiky, protože taková léčba neovlivňuje onemocnění a doba vylučování se dokonce prodlužuje (výjimky viz výše).

Přípravek je indikován u dospělých a dospívající ve věku od 13 let.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Standardní dávkování:

Dospělým a dospívajícím starším 13 let se podává 1 tableta přípravku Cotrimoxazol AL forte 2krát denně. Dospívajícím a dětem mladším 13 let není přípravek indikován.

Dlouhodobá profylaxe recidiv infekcí močových cest:

Dospělí a dospívající starší 13 let:

1 tableta Cotrimoxazolu AL forte jednou denně večer

Zápal plic způsobený patogenem *Pneumocystis jiroveci*:

Až 5násobek standardní dávky (denně 100 mg sulfamethoxazolu/kg tělesné hmotnosti a 20 mg trimethoprimu/kg tělesné hmotnosti) může být předepsán. Na počátku léčby má být, přinejmenším během prvních 48 hodin, podáván intravenózně.

Jednodenní léčba gonorey

Pacienti užití dvakrát 2 ½ tablety Cotrimoxazolu AL forte po 12 hodinách.

Dvoudenní nebo třídní léčba gonorey

- dvakrát denně 2 tablety Cotrimoxazolu AL forte po 12 hodinách po dobu dvou po sobě následujících dnů

Zvláštní dávkování:

Ulcus molle (kankroid):

1 tableta Cotrimoxazolu AL forte dvakrát denně po dobu 7 dní. Pokud po 7 dnech nedojde k úplnému uzdravení, ale je pozorovatelné zlepšení zdravotního stavu, může léčba pokračovat dalších 7 dní.

Granuloma inguinale:

1 tableta Cotrimoxazolu AL forte dvakrát denně zpravidla po období 2 týdnů.

Nokardióza:

1 tableta Cotrimoxazolu AL forte třikrát denně po dobu 8-10 týdnů.

Na počátku léčby nokardiózy má být, přinejmenším během prvních 5-7 dní, aplikace prováděna intravenózně. Denní dávka je 2400 mg sulfamethoxazolu a 480 mg trimethoprimu.

Upozornění pro dávkování při omezení funkce ledvin

Clearence kreatininu

přes 30 ml/min

15 až 30 ml/min

pod 15 ml/min

Dávka

standardní dávka

polovina standardní dávky

podání kontraindikováno

Při omezené funkci ledvin se provádí kontrolní stanovení plasmatické koncentrace sulfamethoxazolu. Odběr se provádí 12 hodin od podání poslední dávky každý třetí den léčby. Léčba se přerušuje, pokud plasmatická koncentrace celkového sulfamethoxazolu překročí hladinu 150 µg/ml. Klesne-li, např. po hemodialýze, plasmatická koncentrace celkového sulfamethoxazolu pod hladinu 120 µg/ml, může další léčba pokračovat.

Tablety se užívají po jídle, nerozkousávají se a dostatečně se zapíjejí tekutinou.

Upozornění:

Při těžkém průběhu onemocnění se upřednostňuje parenterální aplikace, zejména intravenózní podávání.

Délka léčby závisí na typu onemocnění a jeho průběhu. Jako ukazatele délky léčby slouží následující

údaje:

Při bakteriálním infekčním onemocnění je léčba závislá na jeho průběhu. Obvyklá dostatečná délka léčby bývá 5-8 dní. V zájmu úspěšné léčby má být Cotrimoxazol AL forte podáván ještě po odeznění příznaků onemocnění 2-3 dny.

V léčbě pneumonie způsobené *Pneumocystis jiroveci* je vhodné v zájmu úspěchu léčby pokračovat minimálně po dobu 14 dnů.

Délka profylaxe recidiv infekcí močových cest se pohybuje v rozmezí 3 až 12 měsíců, a pokud je třeba, i déle.

4.3 Kontraindikace

Cotrimoxazol AL forte se nesmí podávat při:

- hypersenzitivitě na sulfonamidy, na trimethoprim a podobné látky (analoga trimethoprimu, jako např. tetroxoprim) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- erythema multiforme (rovněž v anamnéze)
- patologické změně krevního obrazu (trombocytopenie, granulocytopenie, megaloblastická anémie)
- vrozeném nedostatku glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy v erythrocytech, anomálii hemoglobinu jako Hb Köln a Hb Zürich
- poruchách funkce ledvin nebo těžkém ledvinovém selhání (clearance kreatininu nižší než 15 ml/min)
- těžkých poruchách jaterních funkcí
- akutní porfyrii
- osteomyelitidě; osteomyelitida je většinou způsobena stafylokoky, které bývají často málo citlivé na cotrimoxazol. Z toho důvodu nesmí být Cotrimoxazol AL forte při tomto onemocnění podáván.
- u dětí a dospívajících mladších 13 let

Upozornění pro léčbu dětí a dospívajících mladších 13 let:

Děti a dospívající mladší 13 let nesmějí být léčeny Cotrimoxazolem AL forte, protože obsah léčivé látky je příliš vysoký. Léčivé přípravky s nižším obsahem léčivé látky jsou dostupné pro tuto věkovou kategorii.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Cotrimoxazol AL forte má být podáván s opatrností:

- při lehčích poruchách ledvin a jater
- při poruchách funkce štítné žlázy
- při hypersenzitivitě na deriváty sulfonamidu - antidiabetika a diuretika na bázi sulfonamidů
- při možném nedostatku kyseliny listové
- při kombinaci fragilního chromozómu X s duševní retardací u dětí

Ačkoli trimethoprim (léčivá látka přípravku Cotrimoxazol AL forte) ovlivňuje metabolismus fenylalaninu, Cotrimoxazol AL forte mohou užívat i pacienti s fenylketonurií za předpokladu, že tito pacienti přísně dodržují dietu s nízkým příjmem fenylalaninu.

Při omezené funkci ledvin a jater, funkčních poruchách štítné žlázy, nedostatku kyseliny listové a u starších pacientů musí být léčba Cotrimoxazolem AL forte prováděna pod důsledným lékařským dohledem.

U pacientů, kterým je podáván cyklosporin, se zvyšuje riziko nefrotoxicity při léčbě Cotrimoxazolem AL forte, protože tyto léky působí synergicky nefrotoxicky. Z toho důvodu nemá být u pacientů léčených cyklosporinem podáván Cotrimoxazol AL forte jako lék první volby při infekci močových cest.

Při výskytu symptomů chřipky, zánětu krku nebo horečky se musí bezodkladně provést kontrola krevního obrazu.

Při výskytu kožních vyrážek se musí léčba Cotrimoxazolem AL forte okamžitě ukončit!

U pacientů s AIDS bývá četnost nežádoucích účinků neobyčejně vysoká (zejména kožní alergické reakce rozdílného stupně závažnosti) zvláště při podávání vysokých dávek při léčbě pneumonie způsobené patogenem *Pneumocystis jiroveci*. U těchto pacientů je třeba sledovat hladiny léčivé látky, protože renální clearance léčivých látek obsažených v Cotrimoxazolu AL forte by mohla být, vzhledem ke krystalurii, významně snížena oproti běžné clearance kreatininu. Ojedinelé se vyskytuje také nebezpečí život ohrožující hyperkalemie v souvislosti s těžkou hyponatremií, a proto se několik dní po zahájení léčby provádí stanovení natremie a kalemie v séru.

Při léčbě běžnými dávkami může dojít rovněž k hyperkalemii, zejména ale v souvislosti s omezenou funkcí ledvin. Také hypokalemie byla pozorována v souvislosti s léčbou kotrimoxazolem.

Rovněž u pacientů léčených běžnými dávkami Cotrimoxazolu AL forte a zejména u pacientů s omezenou funkcí ledvin by měla být prováděna pravidelná kontrola natremie a kalemie v séru.

Během léčby Cotrimoxazolem AL forte je nutné dbát na dostatečný příjem tekutin (dospělý pacient má vyloučit minimálně 1200 ml moče za den).

Po podání Cotrimoxazolu AL forte může dojít k fotosenzibilizaci. K tomu dochází především při silné sluneční expozici nebo expozici UV zářením obecně.

U starších pacientů a pacientů s nedostatkem kyseliny listové stejně jako při podávání vysokých dávek Cotrimoxazolu AL forte má být zvaženo podání kyseliny listové.

Závažné kožní reakce

Při užívání sulfamethoxazolu/trimethoprimu byly velmi vzácně hlášeny závažné, život ohrožující nebo fatální kožní reakce, jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), léková reakce s eozinofilií a celkovými projevy (DRESS) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). Pacienti mají být poučeni, aby rozpoznali případné známky a příznaky těchto závažných kožních nežádoucích reakcí a mají být pečlivě sledováni pro případný výskyt kožních reakcí. Vyskytnou-li se známky a příznaky SJS/TEN (např. progresivní kožní vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi), DRESS (např. horečka, eozinofilie, vyrážka, lymfadenopatie, abnormální výsledky krve/jaterních testů a/nebo orgánové poruchy) nebo AGEP (např. výskyt generalizovaného febrilního erytému s pustulami), musí být léčba přípravkem Cotrimoxazol AL forte zastavena, je nutné zvážit alternativní léčbu a zahájit léčbu závažné kožní reakce. Nejlepších výsledků bývá dosaženo při včasné diagnóze a při okamžitém zastavení léčby lékem, u nějž se předpokládá, že závažnou kožní reakci vyvolal. Pokud se u pacienta vyskytne SJS, TEN, DRESS anebo AGEP po užití přípravku Cotrimoxazol AL forte, nesmí být již nikdy takovému pacientovi kombinace sulfamethoxazol/trimethoprim podána.

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 lymfocytóza

U pacientů léčených kotrimoxazolem byly velmi vzácně hlášeny případy hemofagocytární lymfocytózy. Hemofagocytární lymfocytóza je život ohrožující syndrom patologické imunitní aktivity, který je charakterizován klinickými známkami a příznaky rozsáhlého systémového zánětu (jako jsou horečka, hepatosplenomegalie, hypertriacylglycerolemie, 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 lymfocytóza, je třeba léčbu kotrimoxazolem ukončit.

Dlouhodobá léčba nebo léčba vysokými dávkami

Při léčbě kotrimoxazolem trvající déle než 14 dnů se provádějí pravidelné kontroly krevního obrazu (zejména počet trombocytů).

Dlouhodobé a/nebo opakované užívání kotrimoxazolu může vést k nové nebo sekundární infekci trimethoprim/sulfamethoxazol rezistentními bakteriemi nebo plísněmi, například blastomycetami.

Je třeba poučit pacienta, aby sledoval případné příznaky možné sekundární infekce. Sekundární infekce se musí léčit vhodným způsobem.

U mužů užívajících tento léčivý přípravek více než jeden měsíc byly pozorovány známky poruchy spermatogeneze.

Ostatní upozornění

Každé užití antibiotik může vést k rozmnožení mikrobiálních původců, kteří mohou být vůči léčivému přípravku rezistentní.

Výskyt těžkých, neustávajících průjmů, někdy s příměsí krve a hlenů, křečovitých bolestí břicha během léčby nebo po léčbě kotrimoxazolem může ukazovat na pseudomembranózní enterokolitidu, kterou je třeba bezprostředně začít léčit. Toto střevní onemocnění, jež bývá způsobeno léčbou antibiotiky, může být život ohrožující (viz bod 4.9 Předávkování).

Při léčbě streptokokové angíny není kotrimoxazol účinný, protože původce je rezistentní. Při léčbě syfilis (lues) není kotrimoxazol ani v inkubační době ani po manifestaci onemocnění účinný.

Léčba pyodermie, furunklu, abscesů a infekcí ran, které jsou způsobeny streptokoky a některými stafylokoky, kotrimoxazolem není často dostatečně účinná vzhledem k nízké citlivosti původců. Proto kotrimoxazol není k léčbě takových infekcí vhodný.

Při vrozeném nedostatku glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy erytrocytů nebo u anomálie hemoglobinu jako Hb Köln a Hb Curych může dojít k cyanóze na základě sulfo- nebo methemoglobinemie. U pacientů s nedostatkem glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy může nezávisle na podané dávce dojít k indukci hemolýzy.

Pomocné látky

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

Vliv jiných léčivých přípravků na léčbu Cotrimoxazolem AL forte:

- současného použití lokálního anestetika (derivátů kyseliny paraaminobenzoové), např. benzokainu, prokainu, butakainu nebo tetrakainu prokainamidu (antiarytmikum) je vhodné se vyvarovat, neboť tyto léčivé přípravky snižují účinek kotrimoxazolu.
- účinek kotrimoxazolu se sníží při podávání léčivých přípravků ze skupiny minerálních antacid a paraldehdu
- účinek kotrimoxazolu se zvyšuje podáváním probenecidu a sulfinpyrazonu, indomethacinu, fenylobutazonu a salicylátů
- toxicita kotrimoxazolu se zvyšuje při současném podávání paraaminosalicylové kyseliny, barbiturátů nebo primidonu.
- kromě toho se zvyšuje riziko vzniku krystalurie při současném podávání methenaminu nebo např. methenaminmandelátu, který podporuje okyselení moči.
- může dojít ke změně krevního obrazu při současném podávání pyrimethaminových léčivých přípravků s dávkou vyšší než 25 mg za týden a
- zvyšování výskytu nedostatku kyseliny listové při současném podávání jiných přípravků působících jako antagonisté kyseliny listové (např. methotrexát) se může objevit.
- karbimazol, pyrazolony a thiouracil zvyšují toxicitu kotrimoxazolu na krvetvorbu
- souběžné podávání trimethoprimu se spironolaktonem může vést ke klinicky významné hyperkalemii.

Vliv Cotrimoxazolu AL forte na léčbu jinými léčivými přípravky:

U léčivých přípravků, které jsou také vylučovány aktivně ledvinami (např. prokainamid, amantadin), existuje možnost vzniku kompetitivní inhibice, což vede k nárůstu plazmatické koncentrace jedné nebo obou léčivých látek.

- reverzibilní zhoršení funkce ledvin při současném podávání cyklosporinu
- kotrimoxazol může ovlivňovat absorpci a tím i antileukemické působení 6-merkaptopurinu
- kotrimoxazol může zvyšovat účinek perorálních antikoagulancií (zvýšení hypoprotrombinemického účinku kumarinů)
- kotrimoxazol může zesílit účinek perorálních antidiabetik ze skupiny derivátů sulfonylmočoviny, což zvyšuje riziko hypoglykemie
- kotrimoxazol může zesílit působení difenylhydantoinu (fenytoinu) a methotrexátu
- kotrimoxazol může zesílit působení krátkodobě účinkujících, intravenózně podávaných barbituratů (např. thiopental)
- kotrimoxazol může vyvolat zvýšení hladiny digoxinu u starších pacientů
- současné užívání kotrimoxazolu a diuretik, zejména thiazidových, zvyšuje u velmi starých pacientů riziko vzniku trombocytopenie

Účinnost kyseliny listové při léčbě megaloblastické anémie může být současným podáním kotrimoxazolu snížena nebo zrušena.

Současné užívání kotrimoxazolu a rifampicinu může vést ke snížení clearance rifampicinu (následně se zvyšuje koncentrace rifampicinu v séru a AUC rifampicinu).

Při současném podávání Cotrimoxazolu AL forte a perorálních antikoncepčních přípravků nelze vyloučit ohrožení spolehlivosti těchto antikoncepčních přípravků. Proto se doporučuje používání jiných dostatečných (bariérových) antikoncepčních metod.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Experimentálně byly zjištěny účinky poškozující plod, proto se přípravek nesmí užívat v průběhu těhotenství. Pro novorozence exponovaného před porodem (zvláště při předčasném porodu) existuje zvýšené riziko vzniku hyperbilirubinemie.

Léčivé látky přecházejí do mateřského mléka, proto se lék nemá užívat ani během kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Výjimečně může při léčbě kotrimoxazolem dojít k dočasné myopii nebo akutní psychóze, čímž může být narušena schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Kotrimoxazol může způsobit následující nežádoucí účinky, rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté (1/10); časté (1/100 až <1/100); méně časté (1/1 000 až <1/100); vzácné (1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Typ nežádoucího účinku
Infekce a infestace	vzácné	kandidóza
	velmi vzácné	aseptická meningitida, pseudomembranózní enterokolitida
Poruchy krve a lymfatického systému	velmi vzácné	změny krevního obrazu, poškození kostní dřeně, trombocytopenie, leukocytopenie, neutropenie, eozinofilie, agranulocytóza, aplastická anémie, akutní hemolytická anémie, akutní megaloblastická anémie, hypoprotrombinemie, methemoglobinemie, hemolýza u pacientů s deficitem

		G-6-P- dehydrogenázy
	méně časté	léková horečka
Poruchy imunitního systému	vzácné	generalizované alergické reakce
	velmi vzácné	akutní projevy hypersenzitivity s anafylaktickým šokem, sérová nemoc, periarteriitis nodosa, lupus-like syndrom
Poruchy metabolismu a výživy	velmi vzácné	hypoglykemie, metabolická acidóza, hyperkalemie, hyponatremie
Psychiatrické poruchy	velmi vzácné	apatie, nervozita, nespavost, deprese, akutní psychóza, halucinace
Poruchy nervového systému	méně časté	bolest hlavy
	velmi vzácné	třes*, periferní neuritida, ataxie, dysdiadochokineze, křeče
Poruchy oka	vzácné	tranzitorní myopie
Poruchy ucha a labyrintu	vzácné	tinitus
Srdeční poruchy	velmi vzácné	alergická myokarditida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	velmi vzácné*	alergické pulmonální reakce* (plicní infiltráty, intersticiální a eozinofilní pneumonie, respirační insuficience, kašel)
Gastrointestinální poruchy	časté	nauzea, bolest v epigastriu, nechutenství, zvracení, průjem, glositida, gingivitida, stomatitida, abnormální chuť
	velmi vzácné	anorexie, akutní pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	vzácné	cholestatická hepatitida, cholestatický ikterus
	velmi vzácné	fokální nebo difuzní nekróza jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	pruritus
	méně časté	alergické reakce jako exantém (urtikární, erytematózní, makulózní, makulopapulózní, morbiliformní), erythema nodosum, purpura, fotosenzitivita a fotodermatózy
	vzácné	exfoliativní dermatitida, těžké případy hypersenzitivity na kůži jako Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza – viz bod 4.4.
	velmi vzácné	angioneurotický edém, petechie, Henoch-Schönleinova purpura, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) – viz bod 4.4
	není známo	akutní febrilní neutrofilní dermatóza (Sweetův syndrom)

	není známo	léková reakce s eozinofilií a celkovými projevy (DRESS) – viz bod 4.4
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	méně časté	bolesti kloubů a svalů
Poruchy ledvin a močových cest	velmi vzácné	krystalurie**, akutní intersticiální nefritida, akutní selhání ledvin, toxický nefrotický syndrom s oligurií nebo anurií, zvýšení diurézy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	méně časté	slabost, únava
Vyšetření	velmi vzácné	Vzestup hladin aminotransferáz, bilirubinu, kreatininu, močoviny a dusíku močoviny

*Pacienti s AIDS představují rizikovou skupinu právě pro tyto komplikace.

**Především u kachektických pacientů.

Nežádoucí účinky na krevtovorný systém a kožní nežádoucí účinky vedly v některých případech až ke smrti.

Závažné a život ohrožující nežádoucí účinky se častěji vyskytují u starších pacientů (nad 60 let).

Pseudomembranózní kolitida

V těchto případech připadá v úvahu ukončení léčby kotrimoxazolem v závislosti na indikaci a, pokud je to nutné, okamžité zahájení odpovídající léčby (např. podávání specifických antibiotik/chemoterapeutik, jejichž účinnost je klinicky prokázána). Léčivé přípravky omezující střevní peristaltiku se nesmí podávat.

Závažná akutní hypersenzitivní reakce (např. anafylaxe)

V takovém případě se musí ihned ukončit léčba kotrimoxazolem a zahájit odpovídající opatření (např. podávání antihistaminik, kortikosteroidů, sympatomimetik a popř. umělé dýchání).

U pacientů s AIDS je výskyt nežádoucích účinků neobyčejně vysoký, což je podmíněno nevyhnutně vysokými dávkami při léčbě pneumonie vyvolané *Pneumocystis jiroveci*. U těchto pacientů je nutné sledování hladiny léčivých látek v séru, neboť i při normální hodnotě clearance kreatininu může být clearance kotrimoxazolu omezená a jako následek dochází ke krystalurii.

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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

a) Příznaky předávkování

Příznaky předávkování zahrnují krystalurii, oligurii, anurii, zvracení, průjem, bolesti hlavy, závratě.

b) Léčba předávkování

Podle závažnosti předávkování se zahajují následující opatření: výplach žaludku. Dále je vhodné urychlení vylučování moči (forsírovaná diuréza) podáváním tekutin perorálně, hemodialýza a podávání kyseliny listové. Mimo to je nutné provádět kontroly krevního obrazu. Neexistuje specifické antidotum. Obě léčivé látky jsou pouze omezeně hemodialyzovatelné. Peritoneální dialýza je neúčinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kombinace sulfonamidů a trimethotrimu, včetně derivátů
ATC kód: J01EE01

Mechanismus účinku

Sulfamethoxazol je chemoterapeutikum ze skupiny sulfonamidů se střednědobým účinkem v kombinaci s trimethoprimem. Mechanismus účinku této kombinace spočívá v následném dvojitěm blokování syntézy kyseliny listové u bakterií oběma látkami.

Spektrum účinku – in vitro

Následující údaje o spektru účinku nezahrnují současný stav citlivosti vyjmenovaných patogenů. Proto má lékař zkontrolovat citlivost/rezistenci patogenů vůči kombinaci sulfamethoxazolu a trimethoprimu v současné době.

Kombinace těchto léčivých látek je obvykle účinná vůči pneumokokům, enterokokům, *Nocardia asteroides*, gonokokům, *Haemophilus influenzae*, většině kmenů z čeledi *Enterobacteriaceae*, brucelám, pasteurellám a yersiniím. Citlivé bývají také *Chlamydia trachomatis*, *Listeria monocytogenes*, *Pneumocystis jiroveci* a *Acinetobacter spp.*

Zda enterokoky schopné absorbovat již vytvořenou kyselinu listovou nebo její prekurzory jsou citlivé také in vivo, vyžaduje provedení kontrolovaných klinických studií.

Tato kombinace léčivých látek není účinná proti *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides species*, spirochetám, mykobakteriím, rickettsiím a mykoplazmatům; není dostatečně účinná u infekcí vyvolaných beta-hemolytickými streptokoky skupiny A (např. tonzilitida) a některými stafylokoky (např. osteomyelitida).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika obou léčivých látek přípravku Cotrimoxazol AL forte, 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 let), většími dětmi (7,5 roku až <10 let) a dospělými (viz bod 4.2).

Kombinace těchto dvou léčivých látek se po perorálním podání rychle a úplně vstřebává v horní části gastrointestinálního traktu. Vazba na plazmatické bílkoviny činí pro sulfamethoxazol přibližně 65 % a pro trimethoprim 40 %. Po perorálním podání bývá vrchol plazmatické koncentrace dosažen po 2 až 4 hodinách. Plazmatické koncentrace dosažené po perorálním podání jsou téměř shodné s hladinami dosaženými po intravenózním nebo intramuskulárním podání. Obě léčivé látky se metabolizují v játrech: sulfamethoxazol podléhá především acetylaci a glukuronidaci, zatímco trimethoprim se přeměňuje oxidacemi (např. O-demethylací, N-oxidací a hydroxylací). Metabolizuje se přibližně 80 % sulfamethoxazolu. Jen 15 % až 20 % sulfamethoxazolu se vylučuje jako nezměněná léčivá látka. Hlavní metabolit, N4-acetyl-sulfamethoxazol, činí 61 % z celkového sulfamethoxazolu a 15 % sulfamethoxazolu se metabolizuje N1-glukuronidací. Stupeň metabolizace trimethoprimu činí zhruba 20 %. Jak metabolizovaný trimethoprim, tak trimethoprim vázaný na plazmatické bílkoviny jsou antibakteriálně neúčinné. Vylučování obou léčivých látek probíhá primárně ledvinami a v menší míře

také hepatobiliárně.

I když je možné upravit dávky kotrimoxazolu u pacientů s renální insuficiencí, dochází k akumulaci účinného trimethoprimu ve srovnání s účinným sulfamethoxazolem, ale bez dosažení toxického limitu. Nicméně navzdory úpravě dávkování se metabolity sulfamethoxazolu (především N-acetyl-derivát), vzhledem k jejich dlouhému poločasů hromadí relativně rychle, což má za následek nežádoucí vysoké koncentrace celkového sulfamethoxazolu.

Acetylderiváty sulfamethoxazolu jsou hůře rozpustné ve vodě než původní nezměněná léčivá látka. Alkalizace zvyšuje jejich rozpustnost.

U pacientů se selháním ledvin v terminální fázi se léčivé látky vylučují extrarenálními mechanismy a dochází k významnému zvýšení eliminačních poločasů. Avšak metabolity sulfamethoxazolu se nevylučují ledvinami ani extrarenálně.

Sulfamethoxazol je mírně dialyzovatelný (hemodialýzou), peritoneální dialýza je neúčinná.

Trimethoprim je mírně dialyzovatelný hemodialýzou, peritoneální dialýza je v tomto případě neúčinná.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

a) Akutní toxicita

(LD50) u myši:

-trimethoprim:

2000 mg/kg (perorálně)

-sulfamethoxazol:

5000 mg/kg (perorálně)

-trimethoprim/sulfamethoxazol (1:5):

4200 mg/kg (perorálně)

500 mg/kg (intravenózně)

b) Chronická toxicita/ subchronická toxicita

Trimethoprim

Ve studiích chronické toxicity byl podáváno potkanům a opicím až 50násobek terapeutické dávky po dobu více než 3 měsíců nebo 12 nebo 24 násobek maximální terapeutické dávky po dobu více než 1 roku. Žádné významné symptomy toxicity trimethoprimu nebyly pozorovány.

Naproti tomu psi reagovali na trimethoprim citlivěji. Po perorální dávce odpovídající zhruba 25násobku terapeutické dávky podávané po dobu více než 3 měsíců se objevily u psů vážné toxické projevy jako úbytek tělesné hmotnosti až následné úmrtí, inhibice krvetvorby a (v ojedinělých případech) selhání jater.

Sulfamethoxazol

Potkani nevykazují žádné změny při dávkách do 600 mg/kg tělesné hmotnosti. Opice snášely sulfamethoxazol v dávce 200 mg/kg tělesné hmotnosti (7násobná denní dávka) velmi dobře.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Během studie trvající 90 dní bylo mladým potkanům podáváno 258 mg sulfamethoxazolu a 129 mg trimethoprimu na kg tělesné hmotnosti denně. Přírůstek hmotnosti byl oproti kontrole opožděn. Krevní obraz zůstal beze změny. Histologický nálezn odhalil zvýšenou tvorbu mikrofolikulů ve štítné žláze a hypoplasii hematopoetické tkáně v kostní dřeni. Zvolená dávka odpovídala přibližně 15násobku terapeutické denní dávky trimethoprimu/sulfamethoxazolu.

c) Mutagenní a karcinogenní potenciál

Trimethoprim

Odborná literatura uvádí u trimethoprimu negativní zjištění i důkazy možného mutagenního působení. Trimethoprim patří do skupiny antagonistů kyseliny listové; význam klastogenního působení pozorovaného *in vitro* při vysokých koncentracích nebyl hodnocen *in vivo*. Protože neexistují dlouhodobé studie na zvířatech, kromě neprokázaného mutagenního působení připadá v úvahu i karcinogenní působení.

Sulfamethoxazol

Mutagenní působení sulfamethoxazolu nebylo zatím studováno.

Sulfamethoxazol způsobuje u potkanů karcinom štítné žlázy. Zdá se, že toto zjištění je druhově specifické a pravděpodobně není klinicky významné u člověka.

d) Reprodukční toxicita

U potkanů dochází po podání vysokých dávek (vyšších než 180 mg/kg/den) k malformacím, embryoletálním účinkům a snížení porodní hmotnosti a životaschopnosti potomků. U samic a samců potkanů nebyla zaznamenána žádná porucha plodnosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza, krosповidon, magnesium-stearát, sodná sůl karboxymethylškrobu, povidon, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl dokusátu.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr, krabička

Velikost balení: 10 nebo 20 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO / REGISTRACNÍ ČÍSLA

42/286/93-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7.4.1993

Datum posledního prodloužení registrace: 18.1.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 12. 2022