

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TRIMESAN, 100 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera 100 mg trimetoprimu (*Trimethoprimum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z linią podziału po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zakażenia dróg moczowych powodowane przez wrażliwe szczepy *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* sp. oraz gronkowce koagulazoujemne, w tym *Staphylococcus saprophyticus*.

Trimetoprim może być też stosowany w zakażeniach o innym umiejscowieniu, powodowanych przez wrażliwe drobnoustroje, jeśli właściwości farmakokinetyczne zapewniają możliwość uzyskania odpowiedniego stężenia leku w ognisku zakażenia.

Zakażenia dróg oddechowych: zapalenia płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii* (m.in. będące powikłaniem zespołu nabytego upośledzenia odporności AIDS).

Zakażenia przewodu pokarmowego: dur brzuszny, biegunka wywołana przez *E. coli* (w tym biegunka podróżnych).

Wrażliwość drobnoustrojów należy potwierdzić testem *in vitro*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie standardowe:

Dorośli i dzieci powyżej 12 lat: zwykle 100 mg do 200 mg dwa razy na dobę (1 – 2 tabletki 100 mg co 12 godzin).

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat: 2 – 4 mg/kg masy ciała (½ do 1 tabletki) dwa razy na dobę.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat: nie zaleca się stosowania leku u dzieci w tej grupie wiekowej.

Czas trwania kuracji:

Lek stosować przez co najmniej 10 dni. Po ustąpieniu objawów chorobowych leczenie należy kontynuować jeszcze przez 2 – 3 dni.

Dawkowanie u chorych z niewydolnością nerek:

W przypadku klirensu kreatyniny powyżej 30 ml/min stosuje się dawkę standardową.

W przypadku klirensu kreatyniny 15 – 30 ml/min – dawka wynosi 50 mg (½ tabletki) co 12 godzin.

Nie zaleca się stosowania leku u osób z klirensem kreatyniny poniżej 15 ml/min.

Dawkowanie specjalne:

U chorych na dur brzuszny – początkowo 300 mg (3 tabletki) co 12 godzin (przez 2 do 3 dni), a następnie 200 mg (2 tabletki) co 12 godzin.

U chorych z pneumocystozowym zapaleniem płuc dawka wynosi około 5 mg/kg masy ciała co 8 godzin lub 300 mg co 8 godzin. W przypadku leczenia skojarzonego razem z dapsonem należy stosować 100 mg/dobę. U chorych, którzy reagują na lek w ciągu pierwszych 72 godzin, leczenie należy kontynuować przez 14 dni.

W przypadku biegunki podróży dawka wynosi 200 mg (2 tabletki) co 12 godzin.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki można dzielić.

Pokarm hamuje wchłanianie trimetoprimu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niedokrwistość megaloblastyczna związana z niedoborem kwasu foliowego.
- Okres ciąży (patrz punkt 4.6).
- Ciężka niewydolność nerek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

W związku z leczeniem trimetoprimem notowano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8).

Należy poinformować pacjentów o objawach podmiotowych i przedmiotowych oraz uważnie obserwować, czy nie występują u nich reakcje skórne.

Jeśli pojawią się objawy podmiotowe i przedmiotowe, wskazujące na wystąpienie takich reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie trimetoprimu i (w razie konieczności) rozważyć zastosowanie innego leczenia.

Jeżeli w związku ze stosowaniem trimetoprimu u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja, taka jak SJS, TEN lub DRESS, nie należy nigdy ponownie rozpoczynać leczenia trimetoprimem.

Trimetoprim w rzadkich przypadkach może powodować zaburzenia w układzie krwiotwórczym. Wczesnymi objawami tych zaburzeń mogą być m.in. ból gardła, gorączka, wybroczyny. Pojawienie się objawów mogących wskazywać na uszkodzenie szpiku jest wskazaniem do natychmiastowego wykonania badania morfologii krwi z rozmazem. Jeśli badanie wykaże zmniejszenie liczby któregośkolwiek upostaciowanego składnika krwi, lek należy odstawić.

U osób z niedoborem kwasu foliowego lub z podejrzeniem takiego niedoboru, lek należy stosować ostrożnie.

Trimetoprim należy stosować ostrożnie u osób z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Trimetoprim potencjalnie może być przyczyną hiperkaliemii.
Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych powodujących hiperkaliemię ze spironolaktonem może prowadzić do ciężkiej hiperkaliemii.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Trimetoprim hamuje metabolizm fenytoiny. Jednoczesne stosowanie trimetoprimu może przedłużyć okres półtrwania fenytoiny o 50%. Jeśli stosowanie obu leków jest niezbędne, należy obserwować pacjenta w kierunku potencjalnego przedawkowania fenytoiny.

Jednoczesne stosowanie trimetoprimu może zwiększać niedobory kwasu foliowego wywołane przez inne leki (np. fenytoinę, metotreksat).

Trimetoprim może zwiększać działanie warfaryny.

Trimetoprim zwiększa działanie digoksyny, prokainamidu.

Ryfampicyna wpływa na wydalanie trimetoprimu, zmniejszając jego stężenie.

Trimetoprim i dapson wzajemnie zwiększają swoje stężenia we krwi.

Trimetoprim hamuje wymianę sód – potas w kanalikule dystalnym i potencjalnie może być przyczyną hiperkaliemii. Jednoczesne stosowanie trimetoprimu ze spironolaktonem może prowadzić do istotnej klinicznie hiperkaliemii.

Kliniczne konsekwencje jednoczesnego stosowania trimetoprimu z innymi diuretykami oszczędzającymi potas nie są znane, jednak nie można wykluczyć potencjalnego zwiększenia ryzyka hiperkaliemii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie trimetoprimu jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne. Badania epidemiologiczne wykazały zwiększone ryzyko poronień samoistnych i występowania wad wrodzonych, w szczególności wad cewy nerwowej, rozszczepów warg i podniebienia i wad układu sercowo-naczyniowego u dzieci matek leczonych trimetoprimem w pierwszym tryestrze ciąży. Uważa się, że domniemanym mechanizmem działania jest wzajemne oddziaływanie z folianami.

Karmienie piersią

Trimetoprim przenika do mleka ludzkiego. Nie zaleca się stosowania trimetoprimu podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak doniesień o wpływie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość nieznana: trombocytopenia, leukopenia, neutropenia, niedokrwistość megaloblastyczna, methemoglobinemia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko odnotowano nadwrażliwość w postaci zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka lub wstrząsu anafilaktycznego.

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu, nudności, wymioty, zapalenie języka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: najczęściej występują wysypki skórne, świąd oraz nadwrażliwość na światło. Częstość tych zmian zależy od dawki. Wysypki mają często charakter plamisto-grudkowy i występują 10 do 14 dni po rozpoczęciu leczenia. Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS).

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko: omamy

Inne:

Rzadko: hiperkaliemia lub hiponatremia, gorączka, wzrost stężenia mocznika lub kreatyniny w surowicy, wzrost stężenia bilirubiny i aktywności aminotransferaz, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy ostrego przedawkowania trimetoprimu pojawiają się po przyjęciu 1 g lub więcej leku. Mogą wystąpić nudności, wymioty, zawroty głowy, ból głowy, depresja, zaburzenia świadomości, depresja szpiku.

Postępowanie jest objawowe. Zakwaszenie moczu przyspiesza eliminację trimetoprimu. Skuteczność hemodializy jest umiarkowana, dializa otrzewnowa jest nieskuteczna.

Długotrwałe stosowanie trimetoprimu może prowadzić do depresji szpiku z trombocytopenią, leukopenią, anemią megaloblastyczną. Wystąpienie takich objawów jest wskazaniem do odstawienia leku. Może być celowe podanie leukoworyny w dawce 5 – 15 mg na dobę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnoustrojowego, kod ATC: J01EA01

Trimetoprim jest inhibitorem reduktazy kwasu dihydrofoliowego, enzymu biorącego udział w przemianie kwasu dihydrofoliowego w kwas tetrahydrofoliowy (folinowy), będący postacią aktywną biologicznie, niezbędną do syntezy nukleotydów. Niedobór kwasu tetrahydrofoliowego prowadzi w pierwszej kolejności do niedoboru tyminy i zaburzenia syntezy DNA, w wyniku czego następuje zahamowanie namnażania

drobnoustrojów. Oprócz tego trimetoprim wywiera działanie bakteriobójcze o niewyjaśnionym mechanizmie.

Oporność bakterii na trimetoprim może mieć charakter transportowy, w wyniku czego lek nie przenika do wnętrza komórki bakteryjnej (oporność gatunkowa u *Pseudomonas aeruginosa*).

Oporność nabyta może być związana ze zmianą powinowactwa enzymu do trimetoprimu i może rozwijać się wskutek mutacji lub być przekazywana przez komórki odporne.

Trimetoprim jest aktywny *in vitro* wobec większości szczepów następujących drobnoustrojów: *Bordetella* sp., *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Hafnia* sp., *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella* sp., *Pasteurella* sp., *Providencia* sp., *Serratia* sp., *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. viridans*, *S. faecalis*, *Vibrio* sp., *Yersinia* sp.

Trimetoprim u człowieka wykazuje działanie zbliżone do tzw. pseudoantagonistów aldosteronu (triamteren, amilorid), w związku z czym może hamować wymianę sód – potas w kanalikule dystalnym nerki i potencjalnie może być przyczyną hiperkaliemii.

Powinowactwo trimetoprimu do enzymów bakteryjnych ocenia się jako 50 000-razy większe od powinowactwa do analogicznego enzymu ssaków, dzięki czemu wpływ trimetoprimu na redukcję kwasu dihydrofaliowego u człowieka jest zwykle znikomy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenia trimetoprimu w surowicy występują po 0,6 do 4 godzin po podaniu doustnym i wynoszą po dawce 100 mg około 1 mcg/ml. Wchłanianie leku jest prawie całkowite. Alkaliczacja treści jelitowej nasila wchłanianie, jednak jej kliniczne znaczenie nie jest znane.

Podczas wielokrotnego podawania trimetoprimu doustnie stan stacjonarny stężenia w surowicy ustala się po około 3 dniach.

Pokarm hamuje wchłanianie trimetoprimu. Po podaniu leku jednocześnie z posiłkiem pole pod krzywą stężenia w surowicy jest zmniejszone o około 20%.

Dystrybucja

Trimetoprim jest rozmieszczany w wielu tkankach i narządach. Stężenie leku w płynie pęcherzowym jest zbliżone do stężenia w surowicy.

Szczególnie wysokie stężenia leku występują w moczu (około 20 – 200 mcg/ml u osób, u których stosowano lek w dawce 200 mg na dobę przez 4 dni). Stężenia w ślinie, wydzielinie oskrzelowej, płwocinie, tkance i wydzielinie gruczołu krokowego przekraczają ponad dwukrotnie stężenie w surowicy. Lek przenika do szpiku kostnego, płynu mózgowo-rdzeniowego, tkanki nerek i wątroby, wydzieliny pochwy. Trimetoprim nie przenika w znaczących stężeniach do tkanki kostnej.

Stężenie trimetoprimu w płynie owodniowym i krwi pępowinowej jest identyczne jak w osoczu matki.

W 42-46% trimetoprim występuje w osoczu w postaci związanej z białkami. Objętość dystrybucji wynosi 0,7 – 1,5 l/kg.

Metabolizm

Trimetoprim jest metabolizowany w wątrobie m.in. do alfa-hydroksytrimetoprimu i 1-tlenku trimetoprimu, które są wydalane w postaci wolnej, oraz do 4-demetylotrimetoprimu i alfa-karbonylotrimetoprimu, wydalanych częściowo w postaci sprzężonej.

Eliminacja

Po podaniu doustnym 50-60% podanej dawki wydalane jest z moczem w ciągu 24 godzin, z czego około 80% stanowi lek niezmienny. Klirens nerkowy trimetoprimu zależy od pH moczu. Trimetoprim jest słabą zasadą o pKa 7,3; zakwaszenie moczu zwiększa dysocjację trimetoprimu i przyspiesza jego wydalanie nerkowe. W niewydolności nerek wydalanie jest zwolnione.

Około 4% podanej dawki leku wydalane jest z kałem.

Okres półtrwania trimetoprimu w surowicy zdrowych ochotników wynosi 5 – 17 godzin, średnio 10 godzin.

U dzieci od 2. miesiąca do 13 lat, okres półtrwania jest krótszy i wynosi 3 – 5,5 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po podaniu doustnym dawka LD₅₀-trimetoprimu wynosiła u myszy 2000 mg/kg.
Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu leku nie wykazały jego działania toksycznego.
Przeprowadzone badania wykazały brak działania mutagennego trimetoprimu. Nie prowadzono długookresowych badań działania rakotwórczego leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa typ C
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe, nieprzezroczyste blistry PVC/PVDC/Aluminium w kartonowym pudełku
Wielkości opakowań: 20 lub 40 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUN-FARM Sp. z o.o.
ul. Dolna 21
05-092 Łomianki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie numer 7774

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8.07.1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.07.2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**