

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TRIMESAN, 100 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

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 *Staph. 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 standardowe:

Dorośli i dzieci powyżej 12 roku życia: 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 (1/2 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 powinno być kontynuowane 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 (1/2 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 na 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 podróźnych dawka wynosi 200 mg (2 tabletki) co 12 godzin.

Tabletki można dzielić.

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.
- Ciężka niewydolność nerek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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 obrazem. Jeśli badanie wykaże zmniejszenie ilości któregośkolwiek upostaciowanego składnika krwi, lek należy odstawić.

U osób z niedoborem kwasu foliowego lub z podejrzeniem o taki niedobór, lek należy stosować z zachowaniem ostrożności.

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

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 chorego obserwować w kierunku potencjalnego przedawkowania fenytoiny.

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

Trimetoprim może nasilać działanie warfaryny.

Trimetoprim nasila działanie digoksyny, prokainamidu.

Rifampicyna wpływa na wydalanie trimetoprimu, zmniejszając jego stężenie.

Trimetoprim i dapson wzajemnie zwiększają swoje stężenia we krwi.

Trimetoprim hamuje wymianę sód – potas w kanalikule dystalnym. Kliniczne konsekwencje jednoczesnego stosowania trimetoprimu z diuretykami oszczędzającymi potas nie są znane, jednak nie można wykluczyć potencjalnego zwiększenia ryzyka hiperkaliemii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Wyniki badań przedklinicznych wskazują na możliwość wystąpienia zaburzeń rozwojowych płodu, dlatego nie należy stosować trimetoprimu w czasie ciąży.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Trombocytopenia, leukopenia, neutropenia, niedokrwistość megaloblastyczna, methemoglobinemia.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu, nudności, wymioty, zapalenie języka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

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.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko odnotowano nadwrażliwość w postaci zespołu Stevensa-Johnsona, zespołu Lyella lub wstrząsu anafilaktycznego.

Inne:

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

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 wewnętrznego.

Kod ATC: J01EA

Trimetoprim jest inhibitorem reduktazy kwasu dihydrofoliowego, enzymu przeprowadzającego kwas dihydrofoliowy w tetrahydrofoliowy (folinowy), będący postacią aktywną biologicznie, niezbędną do syntezy nukleotydów. Niedobór kwasu tetrahydrofoliowego prowadzi w pierwszym rzędzie 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 skutkiem 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*, *Staph. epidemidis*, *Staph. saprophyticus*, *Str. pyogenes*, *Str. pneumoniae*, *Str. viridans*, *Str. faecalis*, *Vibrio sp.*, *Yersinia sp.*

Trimetoprim u człowieka wywiera 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 50000-krotnie większe od powinowactwa do analogicznego enzymu ssaków, dzięki czemu wpływ trimetoprimu na redukcję kwasu dihydrofoliowego u człowieka jest zwykle znikomy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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. Alkalizacja 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%.

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, którym 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.

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.

Po podaniu doustnym 50-60% podanej dawki wydalane jest z moczem w ciągu 24 godzin, z czego około 80% stanowi lek niezmieniony. Klirens nerkowy trimetoprimu zależy od pH moczu. Trimetoprim jest słabą zasadą o pKa 7,3; zakwaszenie moczu nasila 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 roku życia, okres półtrwania jest krótszy i wynosi 3 – 5,5 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po podaniu doustnym u myszy 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

Stearnian magnezu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C. Chronić przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik polietylenowy

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.

Człkówka 75

05-340 Kołbiel

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie numer 7774

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

8.07.1998, 03.12.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO