



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες:
Τηλέφωνο: 210-6507246

ΑΘΗΝΑ, 8-2-2010
ΑΡ. ΠΡΩΤ.:8654

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **SULFAMETHOXAZOLE + TRIMETHOPRIM**

Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 "Προσαρμογής της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση",
- β) Την υπ' αριθμ.: 8673/2/29-1-2009 (Ορθή Επανάληψη) Απόφαση Προέδρου ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ.253/13-2-2009) "Περί μεταβίβασης αρμοδιοτήτων στους Διευθυντές του ΕΟΦ",
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ.Φ-413/13-11-2009 & 414/13-11-2009

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **SULFAMETHOXAZOLE + TRIMETHOPRIM** ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φύσιγγα των 5 ml περιέχει 400 mg σουλφαμεθοξαζόνη και 80 mg τριμεθοπρίμη.

Δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 800 mg σουλφαμεθοξαζόνη και 160 mg τριμεθοπρίμη.

Σιρόπι

5 ml σιρόπι περιέχουν 400 mg σουλφαμεθοξαζόνη και 80 mg τριμεθοπρίμη.

Πόσιμο εναιώρημα (ενηλίκων)

5 ml πόσιμο εναιώρημα περιέχουν 400 mg σουλφαμεθοξαζόνη και 80 mg τριμεθοπρίμη.

Πόσιμο εναιώρημα (παιδιατρικό)

5 ml πόσιμου εναιωρήματος περιέχουν 200 mg σουλφαμεθοξαζόνη και 40 mg τριμεθοπρίμη.

Δραστικές ουσίες

- Sulfamethoxazole/Σουλφαμεθοξαζόλη: C₁₀H₁₁N₃O₃S / N-(5-methyl-3-isoxazolyl) sulfanilamide

- Trimethoprim/Τριμεθοπρίμη: C₁₄H₁₈N₄O₃ / 2,4-diamino-5- (3,4,5- Trimethoxybenzyl) - pyrimidine

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Δισκία

Σιρόπι

Πόσιμο εναιώρημα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν, κατά την κρίση του ιατρού, τα οφέλη της θεραπείας είναι περισσότερα από τους πιθανούς κινδύνους.

Η *in vitro* ευαισθησία των βακτηριδίων στα αντιβιοτικά διαφέρει γεωγραφικά και χρονικά. Η επικρατούσα στην περιοχή κατάσταση, όσον αφορά την ανθεκτικότητα, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν γίνεται επιλογή αντιμικροβιακής θεραπείας.

Για τις από του στόματος μορφές οι θεραπευτικές ενδείξεις είναι οι εξής:

- α) Για τη θεραπεία της αποδεδειγμένης πνευμονίας από *Pneumocystis jiroveci* (PJP) (πρώην *Pneumocystis carinii*) και για προφύλαξη από PJP σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, εφόσον θεωρείται ότι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν πνευμονία από *P. jiroveci*.
- β) Για τη θεραπεία ουρολοιμώξεων που οφείλονται σε ευαίσθητα είδη των πιο κάτω μικροοργανισμών : *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*.
Συνιστάται τα πρώτα επεισόδια ανεπίπλεκτων ουρολοιμώξεων να θεραπεύονται με ένα δραστικό αντιμικροβιακό παράγοντα και όχι με συνδυασμό.
- γ) Οξεία μέση ωτίτιδα σε παιδιά, που οφείλεται σε ευαίσθητα είδη *Streptococcus pneumoniae* ή *Haemophilus influenzae* (ως φάρμακο δεύτερης ή τρίτης επιλογής), εφόσον κατά την κρίση του γιατρού το φάρμακο παρέχει συγκεκριμένα πλεονεκτήματα σε σύγκριση με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα που αφορούν την ασφάλεια επανειλημμένων χορηγήσεων του φαρμάκου σε παιδιά κάτω των δύο ετών είναι περιορισμένα. Το φάρμακο δεν ενδείκνυται για προφυλακτική ή μακρά χορήγηση σε μέση ωτίτιδα σε οποιαδήποτε ηλικία.
- δ) Οξεία παρόξυνση χρόνιας βρογχίτιδας σε ενήλικες (ως φάρμακο δεύτερης ή τρίτης επιλογής). Το φάρμακο χορηγείται για τη θεραπεία οξείας παρόξυνσης χρόνιας βρογχίτιδας που οφείλεται σε ευαίσθητα είδη *S. pneumoniae* ή *H. influenzae*, εφόσον κατά την κρίση του γιατρού πλεονεκτεί από τη χρήση ενός άλλου αντιμικροβιακού παράγοντα.
- ε) Διάρροια των ταξιδιωτών σε ενήλικες που οφείλεται σε ευαίσθητα είδη εντεροτοξινογόνου *E. coli*.
- στ) Εντερίτιδα από *Shigella flexneri* ή *S. sonnei* και εφόσον ενδείκνυται αντιμικροβιακή θεραπεία.
- ζ) Νοκαρδίαση (θεραπεία και πρόληψη).
- η) Τοξοπλάσμωση.
- θ) Βρουκέλλωση (θεραπεία δεύτερης γραμμής) όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με γενταμικίνη ή ριφαμικίνη.
- ι) Μελιοειδωση, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κεφαζιδίμη ή κεφοπεραζόνη/σουλμπακτάμη.

Για τη μορφή πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, οι θεραπευτικές ενδείξεις είναι οι εξής:

- α) Πνευμονία από *Pneumocystis jiroveci* σε παιδιά και ενήλικες.
- β) Εντερίτιδα από *Shigella flexneri* ή *S. sonnei* σε παιδιά και ενήλικες.
- γ) Επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις με βαριά πορεία, που οφείλονται σε ευαίσθητους μικροοργανισμούς, όπως: *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Morganella*

| | | |
|---------------|--|--------|
| 64 | 20 ml | 2 |
| 48 | 15 ml | 1 1/2 |
| 40 | 12,5 ml | |
| 32 | 10 ml | 1 |
| kg | Σφόνι και πόσιμο εναώρημα ενηλίκων (ml) | Διοκία |
| Βάρος Σώματος | Δόση-Κάθε 6 ώρες | |

Θεραπεία
Η συνιστώμενη δοσολογία είναι έως 15-20 mg τριμεθοπρίμης και 75-100 mg σουλφαμεθοξάζολης ανά κιάβ βάρους και ανά ημέρα, χορηγούμενες σε ίσες διηρημένες δόσεις κάθε 6 ή 8 ώρες για 21 ημέρες. Σε περίπτωση που ο ασθενής δεν μπορεί να ακολουθήσει το πρόγραμμα, η χορήγηση πρέπει να μετατραπεί από ενδοφλέβια σε χορήγηση από το στόμα όσο το δυνατόν συντομότερα.

Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*
Επειτα από χορήγηση της συνιστώμενης δόσης εφόδου, πρέπει να ακολουθούν δόσεις στο μισό ή στο ένα τρίτο της αρχικής δόσης, χορηγούμενες κάθε 24-48 ώρες.
Ασθενείς σε αιμοδιάλυση
Θεραπείας διάρκειας τουλάχιστον 3 ημερών,
μελέτες η μανομήτρηση θεραπείας ήταν αποτελεσματική, σήμερα συνιστάται η χορήγηση βραχυπρόθεσμης Δε γυναικείες με οξεία λήψια του κατώτερου υποπονητικού χωρίς επιπλοκές, αν και σε παλαιότερες Οξείες μη επιπλεγμένες λοιμώξεις του κατώτερου υποπονητικού συστήματος

Διάρκεια Θεραπείας
Σε οξείες λοιμώξεις, ο συνδυασμός σουλφαμεθοξάζολης/τριμεθοπρίμης πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 5 ημέρες ή έως ότου ο ασθενής παραμείνει ελεύθερος συμπτωμάτων για τουλάχιστον 2 ημέρες. Εάν η κλινική βελτίωση δεν είναι εμφανής έπειτα από θεραπεία εντά ημερών ο ασθενής πρέπει να επανεξετασθεί.

| | | | | |
|---|--------|--------|--|----|
| Καθαρμένη δοσολογία | 11ρωι | Βράδου | 11ρωι | 15 |
| | 11ρωι | 10 | 10 | 10 |
| Ελάχιστη δοσολογία και δοσολογία για μακροχρόνια θεραπεία (περισσότερο από 14 ημέρες) | 1/2 | 1/2 | 5 | 5 |
| Υψηλή δοσολογία (για ιδιαίτερα σοβαρά περιστατικά) | 1 1/2 | 1 1/2 | 15 | 15 |
| | Διοκία | | Σφόνι και πόσιμο εναώρημα ενηλίκων (ml) | |

Καθαρμένη δοσολογία για ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών

Από του στόματος χορήγηση

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

morganii, *Proteus spp.*, μόνο όταν η από του στόματος χορήγηση δεν είναι εφικτή και εφόσον ο ασθενής είναι μικροοργανισμός δεν είναι ευαίσθητος σε άλλο αντιμικροβιακό φάρμακο, βακτρίκο στις λοιμώξεις του υποπονητικού συστήματος.

3 φούγγες (15 ml) σε 500 ml διαλύματος έγχυσης
 2 φούγγες (10 ml) σε 250 ml διαλύματος έγχυσης
 1 φούγγα (5 ml) σε 125 ml διαλύματος έγχυσης
 Συνιστάται το φάρμακο να αραιωθεί ως εξής:
 Η κρυστάλλινη ουσία διαλύεται σε 10 ml νερό ή κατά την έγχυση το μίγμα πρέπει να αραιωθεί.
 Μετά την προσθήκη του φαρμάκου στο διάλυμα έγχυσης ανακινείται καλά. Εάν εμφανισθεί θολότητα
 Η αραιωση πρέπει να γίνεται αμέσως πριν από τη χορήγηση.

Η χορήγηση του ενδοφλέβιου διαλύματος προς έγχυση να γίνεται αποκλειστικά ενδοφλέβια και μόνο μετά
Τρόπος χορήγησης

από αραιωση.
 Η χορήγηση του ενδοφλέβιου διαλύματος προς έγχυση να γίνεται αποκλειστικά ενδοφλέβια και μόνο μετά
 από αραιωση.
 Η χορήγηση του ενδοφλέβιου διαλύματος προς έγχυση να γίνεται αποκλειστικά ενδοφλέβια και μόνο μετά
 από αραιωση.
 Η χορήγηση του ενδοφλέβιου διαλύματος προς έγχυση να γίνεται αποκλειστικά ενδοφλέβια και μόνο μετά
 από αραιωση.

Παιδιά μέχρι 12 ετών: Βλ. παράρτημα 4.2.1. Ειδικές οδηγίες για τη δοσολογία σε παιδιά.

Καθημερινά 3 φορές από 3 συνεχόμενες ημέρες.
 Η χορήγηση του ενδοφλέβιου διαλύματος προς έγχυση να γίνεται αποκλειστικά ενδοφλέβια και μόνο μετά
 από αραιωση.
 Η χορήγηση του ενδοφλέβιου διαλύματος προς έγχυση να γίνεται αποκλειστικά ενδοφλέβια και μόνο μετά
 από αραιωση.
 Η χορήγηση του ενδοφλέβιου διαλύματος προς έγχυση να γίνεται αποκλειστικά ενδοφλέβια και μόνο μετά
 από αραιωση.
 Η χορήγηση του ενδοφλέβιου διαλύματος προς έγχυση να γίνεται αποκλειστικά ενδοφλέβια και μόνο μετά
 από αραιωση.

Ενδοφλέβια έγχυση
 Η παρεντερική χορήγηση της ριμθεοπρίνης/σουλφαιμθοξάζλης ενδοφλέβιας πρέπει να γίνεται αποκλειστικά
 ενδοφλέβια και μόνο μετά από αραιωση.

Τα δισκία και το σιρόπι είναι προτιμότερο να λαμβάνονται ταυτόχρονα με τη λήψη ποσότητας φαγητού
 ή με αρκετή ποσότητα υγρού για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα γαστρεντερικών διαταραχών.

Τρόπος χορήγησης
 Το σιρόπι και τα δισκία να λαμβάνονται ταυτόχρονα με τη λήψη ποσότητας φαγητού ή με αρκετή ποσότητα υγρού
 για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα γαστρεντερικών διαταραχών.
 Η χορήγηση του ενδοφλέβιου διαλύματος προς έγχυση να γίνεται αποκλειστικά ενδοφλέβια και μόνο μετά
 από αραιωση.
 Η χορήγηση του ενδοφλέβιου διαλύματος προς έγχυση να γίνεται αποκλειστικά ενδοφλέβια και μόνο μετά
 από αραιωση.

Μεταβολισμός: 8mg/kg/ημέρα ριμθεοπρίνης και 40mg/kg/ημέρα σουλφαιμθοξάζλης σε διηρημένους
 δόσεις, 3 ή 4 φορές την ημέρα για 6 ή 7 ημέρες, χορηγούμενα σε συνδυασμό με κεφαζοδιμόλη ή
 και γαλοσυλία).
 Η χορήγηση του ενδοφλέβιου διαλύματος προς έγχυση να γίνεται αποκλειστικά ενδοφλέβια και μόνο μετά
 από αραιωση.
 Η χορήγηση του ενδοφλέβιου διαλύματος προς έγχυση να γίνεται αποκλειστικά ενδοφλέβια και μόνο μετά
 από αραιωση.

Η παρεντερική χορήγηση της ριμθεοπρίνης/σουλφαιμθοξάζλης ενδοφλέβιας πρέπει να γίνεται αποκλειστικά
 ενδοφλέβια και μόνο μετά από αραιωση.

Το σιρόπι και τα δισκία να λαμβάνονται ταυτόχρονα με τη λήψη ποσότητας φαγητού ή με αρκετή ποσότητα υγρού
 για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα γαστρεντερικών διαταραχών.

Η χορήγηση του ενδοφλέβιου διαλύματος προς έγχυση να γίνεται αποκλειστικά ενδοφλέβια και μόνο μετά
 από αραιωση.
 Η χορήγηση του ενδοφλέβιου διαλύματος προς έγχυση να γίνεται αποκλειστικά ενδοφλέβια και μόνο μετά
 από αραιωση.

Βάρε παράρτημα 4.2.1. Ειδικές οδηγίες για τη δοσολογία σε παιδιά.
 Η χορήγηση του ενδοφλέβιου διαλύματος προς έγχυση να γίνεται αποκλειστικά ενδοφλέβια και μόνο μετά
 από αραιωση.

Η χορήγηση του ενδοφλέβιου διαλύματος προς έγχυση να γίνεται αποκλειστικά ενδοφλέβια και μόνο μετά
 από αραιωση.
 Η χορήγηση του ενδοφλέβιου διαλύματος προς έγχυση να γίνεται αποκλειστικά ενδοφλέβια και μόνο μετά
 από αραιωση.

Η χορήγηση του ενδοφλέβιου διαλύματος προς έγχυση να γίνεται αποκλειστικά ενδοφλέβια και μόνο μετά
 από αραιωση.
 Η χορήγηση του ενδοφλέβιου διαλύματος προς έγχυση να γίνεται αποκλειστικά ενδοφλέβια και μόνο μετά
 από αραιωση.

| | | |
|----|-------|-------|
| 80 | 25 ml | 2 1/2 |
|----|-------|-------|

Το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται αιχμώως μόλις παρατηρηθεί ελάττωση ή υποβόθρση στα αποτελέσματα των εξετάσεων. Η διακοπή του φαρμάκου πρέπει να γίνεται σταδιακά και να μην γίνεται απότομα. Η διακοπή του φαρμάκου πρέπει να γίνεται σταδιακά και να μην γίνεται απότομα. Η διακοπή του φαρμάκου πρέπει να γίνεται σταδιακά και να μην γίνεται απότομα.

Η φαρμακοδυναμία του φαρμάκου βασίζεται στην αναστολή της δραστηριότητας των ενζύμων της οικογένειας των αμινοπυριμιδίνων. Η φαρμακοδυναμία του φαρμάκου βασίζεται στην αναστολή της δραστηριότητας των ενζύμων της οικογένειας των αμινοπυριμιδίνων. Η φαρμακοδυναμία του φαρμάκου βασίζεται στην αναστολή της δραστηριότητας των ενζύμων της οικογένειας των αμινοπυριμιδίνων.

4.4 Ειδικοί προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλα ποσότητες (βλ. επίσης παράγραφο 4.5 γαλουχίας). Το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με ντοπαμίνη (βλ. επίσης παράγραφο 4.5 γαλουχίας).

Επίσης αντενδείκνυται κατά την περίοδο του εμβρύου της κνήσεως και κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε πρόωπα ή τελευτήσια νεογνά, ηλικίας μικρότερης των 2 εβδομάδων.

Δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή βλάβη του ηπατικού παρεγχύματός και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή βλάβη του ηπατικού παρεγχύματός και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Η φαρμακοδυναμία του φαρμάκου βασίζεται στην αναστολή της δραστηριότητας των ενζύμων της οικογένειας των αμινοπυριμιδίνων.

Το φάρμακο δεν πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης ή άλλων καρδιακών παθήσεων, καθώς και σε ασθενείς με ιστορικό νεφρικής ανεπάρκειας.

4.3 Αντενδείξεις

Βλ. επίσης παράγραφο 4.4 "Ειδικοί προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση".

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία πρέπει να λαμβάνουν τη συνήθη δόσολογία ενηλίκων.

Ηλικιωμένοι ασθενείς διακρίνονται με βάση την ηλικία σε τρεις ομάδες: ηλικία < 65 ετών, ηλικία 65-75 ετών και ηλικία > 75 ετών. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ηλικία. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ηλικία.

| | |
|------------------------------|-------------------------------------|
| Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min) | > 30 |
| Προτεινόμενη Δοσολογία | Καθιερωμένη Δοσολογία |
| | Το μισό της καθιερωμένης Δοσολογίας |
| | Δεν συνιστάται |

Δυνάμει του άρθρου 17 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η δόση του φαρμάκου πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ηλικία.

Ενδοφλέβια έγχυση: Η μέση ημερσία δόση είναι 2 ml/5kg βάρους σώματος την ημέρα, διηρημένα σε 2 ίσες δόσεις. Η συνιστώμενη βασική δόσολογία σε παιδιά είναι 6 mg τριμεθοπρίνης και 30 mg σουλφαμεθοξάζολης ανά kg βάρους σώματος την ημέρα. Το συνιστώμενο δόσολογικό σχήμα για ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία παρατίθεται στον παρακάτω πίνακα:

πυρετός, ουδέτεροπνευμία, θρομβοκυτταροπενία, υψηλές τιμές ηπατικών ενζύμων, υπερκαλιαιμία και *jiroveci* σε ασθενείς με ζύμωση Επικτηής Ανοσοανεπάρκειας (AIDS), έχουν αναφερθεί εξάνθημα, ζτίς υψηλές δόσολογίες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της πνευμονίας από *Pneumocystis*

Ασθενείς με *Pneumocystis jiroveci* εξάνθημα (βλ. σχτ. 1η ημια).

θρομβοκυτταροπενίας με πορφύρα. Η δόση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να του χαμηλότερου ταυτόχρονα διουρητικά όπως θειαζίδες έχει περιγραφεί αυξημένη συχρότητα καταστολή ημολύτων, τιμωση του αριθμού των αιμοπεταλίων με ή χωρίς κλινική πορφύρα. Σε εκείτους Οι πιο συχνά περιγραφόμενες σοβαρές αντιδράσεις σε ηλικιωμένους είναι βαριά δερματικά εξάνθημα, γίνονται ταυτόχρονη χρώση και άλλων φαρμάκων.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στους ηλικιωμένους, ιδίως όταν υπάρχουν παθολογικά πολλαπλασιαστικά στοιχεία όπως διαταραχές της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας ή Ηλικιωμένοι

Αντιδράσεις που αναφέρονται

Ασθενείς που αναφέρονται "slow acetylators" μπορεί να έχουν τάση για ιδιοσυγκρασιακές χρωρήση σε ασθενείς με δυσλειτουργία:

Όπως και οι άλλοι φάρμακα που περιέχουν σουλφαμίδες, απαιτείται προσοχή στην κατά τη συνδυασθεί με κλινικές εξετάσεις πορφύρας.

Η ριφιθιμίνη ή/και σουλφοναμιδικές (αν και όχι οι ίδιες) σουλφαμίδες (βλ. 1η) έχουν Χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με λωτό ή ύπνο ιστορικό οξείας πορφύρας πρέπει να σε ασθενείς που ασχολούνται με ορισμένους, οι οποίοι βρβόκονται σε κατάλληλη διατα.

Η ριφιθιμίνη μπορεί να μειώσει τη βιοαξιοπιστία της φαυλοανθρακίνης, αλλά αυτό δεν είναι σημαντικό είναι λιγότερο αποτελεσματική από ότι τη πενικιλίνη.

Α-β-αιμοσυντακτικές επηρεάζονται, διότι η κερλιζόνη του ηερσοφονασιου από το στομάχι του Α-β φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε επηρεαζόμενα φάρμακα που οφείλονται στον διδοντα υψηλές δόσεις φάρμακο για τη γάλα χρονοκί διασπασίματα.

Ζυγαρήνη φάρμακα χρωρήση φάρμακα στην διατροφή πρέπει να εξετάζονται για τις περιπτώσεις που περιφέρονται.

Το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται όταν παρουσιασθεί ήπιη ορισμένα συμπτώματα στο

Αιματολογία

Εκτός από τις περιπτώσεις, το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρές αναιμικές ή θρομβοκυτταροπενικές καταστάσεις.

Αντιδράσεις που αναφέρονται με χρωρήση φάρμακων (5-10 mg ημια), χρωρήσεις εξάνθημα και συνδυασμό των φαρμάκων, λόγω βιολογικών οξείας. Αυτές οι οξείες χρωρήσεις μπορεί να εξετάζονται, διότι υπάρχει πιθανότητα να συμβούν ανάλυση της παρθερπίας και να γίνονται παρθερπίας που αναφέρονται σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που περιέχουν σουλφοναμιδικές. Ηλικιωμένοι ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που περιέχουν σουλφοναμιδικές αντιδράσεις και απαιτούνται διαφόρων βάρων

Όταν το ενδεσμία διαγνώσει ήπιη ή βαριά μπορεί να προκαλέσει σε ευαισθητούς ασθενείς αλλεργικές αντιδράσεις, όπως ανασταλτικές αντιδράσεις και απαιτούνται διαφόρων βάρων

Να γίνεται αυξημένη ούρων και εξετάσεις της νεφρικής λειτουργίας ιδιαίτερα σε ασθενείς με πρόσφατα ούρα σε ασθενών.

Κατάλληλη χρωρήση πρέπει να διατηρείται συνεχώς ώστε να υπάρχει επαρκής διούρηση. Ενδείξεις κρυσταλλοουρίας *in vivo* είναι σπάνιες, αν και κρυσταλλοί σουλφοναμιδικής έχουν εμφανισθεί σε ημια

προβλήματα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης (βλ. παράρτημα 4.5 "Αλληλεπίδρασεις με άλλα φάρμακα")

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πακνωτικής πνευμονίας σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό ριφιθιμίνης και μεθορεξόλης (βλ. παράρτημα 4.5 "Αλληλεπίδρασεις με άλλα φάρμακα").

Χορηγείται μόνο όταν είναι απολύτως απαραίτητο και μόνο σε χαμηλές δόσεις. Δοσολογία. Εξαιτίας του κινδύνου αυτού η ριφιθιμίνη/σουλφαμεθοξάζολη πρέπει να Σε άτομα με έλλειψη G-6-PD μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση. Η αντιδραση αυτή συχνά είναι σε εκείτους με σοβαρές αλλεργίες και βρογχικό άσθμα.

Χαμηλότερες αντισυντακτικές, πασχολικές από συνδυασμό δισακρπύσης, κκώς διατηρούνται) και χρωρήση, σ' εκείτους με ήπιη έλλειψη φυλάκων (π.χ. ηλικιωμένοι, κατασαστές αιμόλυσης, Το φάρμακο πρέπει να δίδεται με προσοχή σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική και ηπατική

συντομία του δισακρπύσης, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Τα να εξαχαισιολογηθούν οι κίνδυνοι από τις ανεπιθύμητες ενέργειες, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί το αιματολογικής διακρπύσης.

εκείνη του συνδυασμού Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, ηπατικής νεκρόωσης, ή βαριάς

υπονατρίαμια που καθιστούν αναγκαία τη διακοπή της θεραπείας. Αν υπάρξουν ενδείξεις καταστολής του μυελού των οστών, ο ασθενής πρέπει να λάβει συμπλήρωμα φυλλικού ασβεστίου (5-10 mg ημερησίως). Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με AIDS, όταν τους επαναχορηγήθηκε τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη, μερικές φορές και με διάστημα μεταξύ των δόσεων, μερικών ημερών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε ηλικιωμένους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα διουρητικά, κυρίως θειαζίδια, φαίνεται ότι υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος θρομβοκυτταροπενίας και πορφύρας.

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη μεγαλοβλαστικής αναιμίας σε ασθενείς που έπαιρναν ταυτόχρονα τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη με πυριμεθαμίνη, ως θεραπεία προφύλαξης για την ελονοσία σε δόσεις μεγαλύτερες των 25 mg την εβδομάδα.

Η συγχορήγηση με ζιδοβουδίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καταστολής του μυελού των οστών. Εάν η συγχορήγηση είναι απαραίτητη πρέπει να υπάρχει τακτική παρακολούθηση της γενικής αίματος. Μειώνει τη νεφρική απέκκριση της ζιδοβουδίνης και μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης της.

Η κοτριμοξαζόλη μπορεί να αυξήσει την αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης μέσω στερεοεπιλεκτικής αναστολής του μεταβολισμού της.

Η σουλφαμεθοξαζόλη μπορεί να εκτοπίσει τη βαρφαρίνη in vitro από τις θέσεις σύνδεσής της με τις λευκωματίνες του πλάσματος.

Συνιστάται προσεκτικός έλεγχος της αντιπηκτικής θεραπείας στη διάρκεια της θεραπείας με τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη. Σε αυτή την περίπτωση, πρέπει να προσδιορίζεται συχνά ο χρόνος πήξης και ο χρόνος προθρομβίνης.

Η τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη επιμηκύνει το χρόνο υποδιπλασιασμού της φαινωτοΐνης λόγω αναστολής του μεταβολισμού της φαινωτοΐνης στο ήπαρ. Γι' αυτό ο γιατρός πρέπει να αναμένει αυξημένη δράση αυτού του φαρμάκου σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης. Μετά τη χορήγηση τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης σε κανονικές κλινικές δόσεις, παρατηρήθηκε αύξηση του χρόνου ημιζωής της φαινωτοΐνης κατά 39% και μείωση του ρυθμού μεταβολικής κάθαρσης της φαινωτοΐνης κατά 27%.

Στην περίπτωση συγχορήγησης των δύο φαρμάκων απαιτείται στενή παρακολούθηση του ασθενούς και των επιπέδων φαινωτοΐνης του ορού, για τον εντοπισμό σημείων τοξικότητας από φαινωτοΐνη.

Η δραστηριότητα των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών μπορεί να μειωθεί όταν συγχορηγούνται με το φάρμακο.

Έχει αναφερθεί ότι μπορεί να επιτείνει τη δράση των αντιδιαβητικών της ομάδος της σουλφονυλουρίας.

Ταυτόχρονη χορήγηση ριφαμπικίνης με τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του χρόνου υποδιπλασιασμού στο πλάσμα της τριμεθοπρίμης μετά την πάροδο μιας περίπου εβδομάδας. Αυτό όμως δεν θεωρείται σημαντικό κλινικά.

Αναστρέψιμη μείωση της νεφρικής λειτουργίας έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν συγχρόνως κοτριμοξαζόλη και κυκλοσπορίνη μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Αυτή η συνδυασμένη επίδραση οφείλεται πιθανόν στο δραστικό συστατικό τριμεθοπρίμη. (Αναστρέψιμη ελάττωση στην τιμή κάθαρσης της κρεατινίνης έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Αυτό πιθανόν οφείλεται στην αναστρέψιμη αναστολή της σωληναριακής απέκκρισης της κρεατινίνης).

Όταν η τριμεθοπρίμη χορηγείται ταυτόχρονα με φάρμακα που ευρίσκονται ως κατιόντα σε φυσιολογικό pH και απεκκρίνονται μερικώς με ενεργό νεφρική απέκκριση (π.χ. προκαϊναμίδη, αμανταδίνη), υπάρχει πιθανότητα ανταγωνιστικής αναστολής αυτής της διαδικασίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα του ενός ή και των δύο φαρμάκων.

Έχει αναφερθεί τοξικό παραλήρημα μετά από σύγχρονη λήψη τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης και αμανταδίνης.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινδομεθακίνη μπορεί να παρατηρηθούν αυξημένα επίπεδα σουλφαμεθοξαζόλης στο αίμα.

Ταυτόχρονη χορήγηση τριμεθοπρίμης και διγοξίνης, έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα της διγοξίνης στο πλάσμα, σε ένα ποσοστό ηλικιωμένων ασθενών. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων διγοξίνης στον ορό.

Τα σουλφοναμίδια, όπως η σουλφαμεθοξαζόλη, μπορούν να συναγωνιστούν τη δέσμευση από τις πρωτεΐνες και τη μεταφορά της μεθοτρεξάτης στα νεφρά, με αποτέλεσμα να αυξάνεται το ποσοστό της ελεύθερης μεθοτρεξάτης και η συστηματική έκθεση στην μεθοτρεξάτη.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πανκυτταροπενίας σε ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα τριμεθοπρίμη και μεθοτρεξάτη (βλ. παράγραφο 4.4 "Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση"). Η τριμεθοπρίμη έχει χαμηλή συγγένεια με την διϋδροφυλλική αναγωγή των θηλαστικών, η οποία μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα της μεθοτρεξάτης και να οδηγήσει σε πιθανές αιματολογικές ανεπιθύμητες

Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφορικά με τη χρήση του προϊόντος αναφέρονται στην παρακάτω λίστα:

Πολύ συχνές $\geq 1/10$, συχνές $\geq 1/100$ και $< 1/100$, όχι συχνές $\geq 1/1000$ και $< 1/100$, σπάνιες $\geq 1/10.000$ και $< 1/10.000$.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες
Ο τύπος και η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με το φάρμακο σχετίζονται με την επιθυμητή και τη σουφθαμικόξολη που περιέχει. Στη συνήθη δόσολογία το φάρμακο είναι καλά ανεκτό. Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ελαφρές και είναι συνήθως γαστρεντερικές διαταραχές και δερματικές εξανθήματα. Ο παρκαϊκό και η γλυκερίνη αναφέρονται ως ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη συζήτηση επιδόσεων.

Καμία γλωσσική.

4.7 Ενδεδειγμένη ιατρική παρακολούθηση και χειρισμοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας:
Η επιθυμητή και η σουφθαμικόξολη απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα δια του μαστού, η χορήγηση του φαρμάκου σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της γαλουχίας αντενδείκνυται. Μπορεί να προκαλέσει πυρηνικό κίτρινο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της κύησης:
Η χρήση του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της κύησης αντενδείκνυται.

Χρήση κατά την κύηση και γαλουχία:
Η σουφθαμικόξολη χορηγείται σε γυναίκες κατά την περίοδο της κύησης δεν έχει αποδειχθεί. Σε δόσεις πολύ υψηλότερες από τις ενδείκνυμενες ως θεραπευτικές δόσεις για τον άνδρα, η επιθυμητή και η σουφθαμικόξολη μπορεί να προκαλέσει έμβρυο (κυρίως υπεραιχμαλωσία) σε εμβρυές, με αποτέλεσμα να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης ανωμαλιών (κυρίως αναιμία, αλλά σε δόσεις επιθυμητές και σε γυναίκες που λαμβάνουν το φάρμακο κατά τη διάρκεια της κύησης, η σουφθαμικόξολη χορηγείται σε γυναίκες που χορηγείται το φάρμακο 5-10 mg σουφθαμικόξολης ημερησίως).

4.6 Κύηση και γαλουχία
Χρήση κατά την κύηση:
Η σουφθαμικόξολη χορηγείται σε γυναίκες κατά την περίοδο της κύησης δεν έχει αποδειχθεί. Σε δόσεις πολύ υψηλότερες από τις ενδείκνυμενες ως θεραπευτικές δόσεις για τον άνδρα, η επιθυμητή και η σουφθαμικόξολη μπορεί να προκαλέσει έμβρυο (κυρίως αναιμία, αλλά σε δόσεις επιθυμητές και σε γυναίκες που λαμβάνουν το φάρμακο κατά τη διάρκεια της κύησης, η σουφθαμικόξολη χορηγείται σε γυναίκες που λαμβάνουν το φάρμακο 5-10 mg σουφθαμικόξολης ημερησίως).

Επίδραση στις διαγνώσεις μεθόδους
Η σουφθαμικόξολη μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα των διαγνώσεων μεθόδους. Η σουφθαμικόξολη μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα των διαγνώσεων μεθόδους. Η σουφθαμικόξολη μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα των διαγνώσεων μεθόδους. Η σουφθαμικόξολη μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα των διαγνώσεων μεθόδους.

Η σουφθαμικόξολη μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα των διαγνώσεων μεθόδους. Η σουφθαμικόξολη μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα των διαγνώσεων μεθόδους. Η σουφθαμικόξολη μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα των διαγνώσεων μεθόδους. Η σουφθαμικόξολη μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα των διαγνώσεων μεθόδους.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Πολύ σπάνιες

Ανάπτυξη μυκήτων του γένους *Candida* είναι πολύ σπάνια.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες

Έχουν αναφερθεί αιματολογικές μεταβολές. Οι περισσότερες ήταν ήπιες, ασυμπτωματικές και αναστρέψιμες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι μεταβολές αυτές είναι κυρίως λευκοπενία, ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία. Παρ'όλο που οι περισσότερες από αυτές τις διαταραχές δεν προκαλούν την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων, σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να έχουν σοβαρή εξέλιξη και ειδικά σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας ή σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα φυλλικού.

Θάνατοι έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και τέτοιοι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παράγραφο 4.3 “Αντενδείξεις”).

Πολύ σπάνιες

Ακοκκιοκυτταραιμία, μεγαλοβλαστική αναιμία, απλαστική αναιμία, αιμολυτική/αυτοάνοση αναιμία, μεθαιμοσφαιριναιμία, πανκυτταροπενία με πορφύρα.

Το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση σε ασθενείς με ανεπάρκεια του ενζύμου G-6-PD.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες

Σπάνια έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αλλεργικές αντιδράσεις, τύπου ορονοσίας, αναφυλαξία, αλλεργική μυοκαρδίτιδα, αγγειοοίδημα και φαρμακευτικός πυρετός. Επίσης οζώδης πολυαρτηρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και αλλεργική περικαρδίτιδα.

Έχουν αναφερθεί βήχας, δύσπνοια και πνευμονικά διηθήματα. Αυτά μπορεί να είναι πρώιμες ενδείξεις πνευμονικής υπερευαισθησίας, η οποία, αν και σπάνια, μπορεί να είναι θανατηφόρα.

Αν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα ή αναπάντεχα χειροτερέψουν, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται κι αν χρειαστεί, να διακοπεί η θεραπεία με τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ σπάνιες

Υψηλές δόσεις τριμεθοπρίμης όπως αυτές που χορηγούνται σε ασθενείς που πάσχουν από πνευμονία από *Pneumocystis jiroveci* προκαλούν την προοδευτική αλλά αντιστρεπτή αύξηση του επιπέδου του καλίου στον ορό σε σημαντικό αριθμό ασθενών. Ακόμα και η αγωγή με τις συνιστώμενες δόσεις τριμεθοπρίμης μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία όταν η τριμεθοπρίμη χορηγείται σε ασθενείς με υποκείμενη διαταραχή του μεταβολισμού του καλίου, με νεφρική ανεπάρκεια ή με σύγχρονη χορήγηση ουσιών οι οποίες είναι γνωστό ότι προκαλούν υπερκαλιαιμία. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό. Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις υπονατριάμιας.

Έχουν σημειωθεί περιπτώσεις υπογλυκαιμίας σε μη διαβητικούς ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη, η οποία παρουσιάζεται συνήθως λίγες ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής. Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική νόσο, ανεπαρκώς διατρεφόμενοι ή αυτοί που λαμβάνουν υψηλές δόσεις τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης θεωρούνται ιδιαίτερα επιρρεπείς προς την κατάσταση αυτή.

Έχει αναφερθεί ανορεξία.

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υπερκαλιαιμία, υπονατριάμια) αναφέρονται κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς που παίρνουν υψηλές δόσεις φαρμάκου.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Πολύ σπάνιες

Μεμονωμένες περιπτώσεις ψευδαισθήσεων έχουν περιγραφεί.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ σπάνιες

Σπασμοί, νευροπάθεια (που συμπεριλαμβάνει περιφερική νευρίτιδα και παραισθησία), αταξία, ίλιγγος και εμβοές έχουν αναφερθεί.

Υπάρχουν και ορισμένες περιπτώσεις αναφοράς συμπτωμάτων όπως κεφαλαλγία, κατάθλιψη, και ζάλη.

Έχει αναφερθεί επίσης άσηπτη μηνιγγίτιδα ή συμπτώματα που μοιάζουν με μηνιγγίτιδα. Η κατάσταση αυτή ήταν άμεσα αντιστρεπτή με τη διακοπή του φαρμάκου, αλλά επανεμφανίζεται σε μεγάλο αριθμό

Πολύ συχνά
διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Αυτές οι διαταραχές αφορούν τις ακόλουθες Κατηγορίες Οργάνων Συστημάτων:

διαφοροποίηση ως προς την κλινική εικόνα.
Εντούτοις, ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν με μεγαλύτερη συχνότητα και με
επομένως ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορεί να συμβούν.

Ο πληθυσμός της Η-ΗIV είναι παρόμοιος με το γενικό πληθυσμό των ασθενών όσον αφορά στο
Ασφάλεια ριμπεθριμίνης/σουαλαμπεθόξολόνης σε ασθενείς με λοίμωξη Η-ΗIV.

Μπορεί να υπάρξουν πόνους στις αρθρώσεις και φλεγμονή.
Ενδοφλέβια έγχυση του φαρμάκου μπορεί να προκαλέσει τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες με τη

Ενδοφλέβια έγχυση μόνο - Τοπικές αντιδράσεις

προκαλούν αυξημένη διόρηση ειδικά στους ασθενείς με καρδιακή νόσο.
Τα συνηθισμένα συμπτώματα περιλαμβάνουν πονοκεφάλους, ναυτία και διάρροια.
Και τα τρία αυτά συμπτώματα είναι συχνά ήπια και αυτοεπίλυτα.

Νεφρική ανεπάρκεια, απότοκος διαμέσου νεφρίτιδος έχει αναφερθεί σπάνια μετά από χορήγηση
Πολύ σπάνια

διαταραχές των νεφρών και των οφθαλμών οδών

Έχουν αναφερθεί αρθραλγίες και μυαλγίες και μεμονωμένες περιπτώσεις παθολογίας.

Πολύ σπάνια

διαταραχές του ανοσοκατασταλάττου, του συνδετικού ιστού και των οστών

Έχει αναφερθεί φωτοευαισθησία και αλλεργική ποφύρα (Henoch Schonlein ποφύρα).

Θνητότητα

πολύποσο ερυθρίαση, σύνδρομο Stevens-Johnson και σύνδρομο Lyell το οποίο έχει και υψηλή
Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως αποφολιδωτική δερματίτιδα,

Πολύ σπάνια

αναστέψιμες μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Πολύ συχνά διαταραχές του δέρματος έχουν περιγραφεί. Αυτές είναι συνήθως ελαφρές και γρήγορα
Συνήθως

διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

οδηγούν σε θάνατο

χολαερυθρίνης. Έχουν αναφερθεί ηπατίτιδα, χολοστατικός ίκτερος και ηπατική νέκρωση που μπορεί να
Έχουν αναφερθεί ηπατικές διαταραχές όπως αύξηση των τρανσαμινασών του ορού και των επιπέδων

Πολύ σπάνια

διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

υποκείμενα νοσήματα συμπεριλαμβανομένου του AIDS.

Σπάνια επίσης έχει αναφερθεί οξεία παγκρεατίτιδα. Αρκετοί από τους ασθενείς είχαν σοβαρά

ψυχομειβρωδώνης κοιλίτιδα.

Πολύ σπάνια

Διάρροια, γαστροίτιδα και στοματίτιδα.

Σπάνια

Ναυτία με ή χωρίς έμετο.

Συνήθως

διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

περιπτώσεων με την επαναχορήγηση ριμπεθριμίνης/σουαλαμπεθόξολόνης ή μόνο ριμπεθριμίνης.

Λευκοπενία, κοκκιοκυτταροπενία και θρομβοπενία

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών

Πολύ σπάνιες

Ραβδομύτωση έχει αναφερθεί σε ασθενείς που είναι θετικοί στον ιό HIV και οι οποίοι λαμβάνουν το φάρμακο για προφύλαξη ή θεραπεία της PJP.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ συχνές

Υπερκαλιαιμία

Όχι συχνές

Υπονατρίαζια, υπογλυκαιμία.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Πολύ συχνές

Ανορεξία, ναυτία με ή χωρίς έμετο, διάρροια.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Αυξημένες τρανσαμινάσες.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ συχνές

Εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, συνήθως με κνησμό.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές

Πυρετός, συνήθως σε συνδυασμό με κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα.

Δράσεις σχετιζόμενες με την αντιμετώπιση της πνευμονίας από *Pneumocystis jiroveci*

Πολύ σπάνιες

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Ταυτόχρονη χορήγηση διφενυδραμίνης ενδοφλεβίως μπορεί να επιτρέψει τη συνεχή έγχυση.

4.9 Υπερδοσολογία

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Σημεία και συμπτώματα οξείας υπερδοσολογίας

Επειδή δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία σε ανθρώπους με εφάπαξ δόση φαρμάκου ενδοφλεβίως άνω των 25 ml (400 mg Trimethoprim και 2000 mg Sulfamethoxazole) είναι άγνωστη η ανώτερη ανεκτή δόση στον άνθρωπο.

Σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας που αναφέρθηκαν με σουλφοναμίδες περιλαμβάνουν ανορεξία, κολικό, ναυτία, έμετο, διάρροια, ίλιγγο, ζάλη, κεφαλαλγία, υπνηλία, ψυχικές διαταραχές, διαταραχές της όρασης και απώλεια συνειδήσεως. Μπορεί να εμφανισθούν πυρετός, αιματοουρία, ανουρία και κρυσταλλουρία. Δυσκρασίες του αίματος και ίκτερος είναι πιθανά συμπτώματα, από τα τελευταία που μπορεί να εμφανισθούν. Σημεία και συμπτώματα οξείας υπερδοσολογίας με τριμεθοπρίμη περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, ζάλη, κεφαλαλγία, κατάθλιψη, σύγχυση και καταστολή του μυελού των οστών.

Αντιμετώπιση

Ανάλογα με τα συμπτώματα, πρέπει να εφαρμόζονται τα παρακάτω γενικά υποστηρικτικά μέτρα: αποφυγή περαιτέρω απορρόφησης και ενίσχυση της νεφρικής απέκκρισης με διούρηση.

Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως, εάν η διούρηση είναι μικρή και η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική.

Η οξίνιση των ούρων αυξάνει τη νεφρική απέκκριση της τριμεθοπρίμης.

Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά με μέτρηση των εμμόρφων συστατικών του αίματος και τις απαραίτητες εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβανομένων των ηλεκτρολυτών.

Εάν συμβεί σημαντική δυσκρασία του αίματος ή ίκτερος πρέπει να δοθεί η ειδική θεραπεία για αυτές τις καταστάσεις.

Ευαίσθητοι μικροοργανισμοί *in vitro* είναι:

Gram Αρνητικοί: *Brucella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Escherichia coli* (συμπεριλαμβανομένων των εντεροτοξινογόνων ειδών), *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae* (συμπεριλαμβανομένων των ανθεκτικών στην αμπικιλίνη ειδών), *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Legionella pneumophila*, *Morganella morganii* (προηγούμενο όνομα *Proteus morganii*), *Neisseria spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.* (συμπεριλαμβανομένου του προηγούμενως γνωστού *Proteus rettgeri*), ορισμένα είδη *Pseudomonas* εκτός της *aeruginosa*, *Salmonella spp.* συμπεριλαμβανομένων των *S. typhi* και *paratyphi*, *Serratia marcescens*, *Shigella spp.*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia spp.*

Gram θετικοί: *Listeria monocytogenes*, *Nocardia spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* και *S. saprophyticus*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*.

Πολλά είδη *Bacteroides fragilis* είναι ευαίσθητα. Επίσης, είδη *Campylobacter fetus subsp. jejuni* και *Chlamydia* είναι ευαίσθητα χωρίς ένδειξη συνέργειας. Μερικά άτυπα μυκοβακτηρίδια είναι ευαίσθητα στη σουλφαμεθοξαζόλη αλλά όχι στην τριμεθοπρίμη. Τα μυκοπλάσματα, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium tuberculosis* και *Treponema pallidum* δεν είναι ευαίσθητα. Η εξέταση της ευαισθησίας γίνεται σε προτεινόμενα μέσα, τα οποία δε φέρουν ανασταλτικές ουσίες όπως η θυμιδίνη και η θυμίνη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η τριμεθοπρίμη και η σουλφαμεθοξαζόλη απορροφώνται γρήγορα και σχεδόν στη συνολική ποσότητα από το ανώτερο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα. Η παρουσία τροφής δεν επηρεάζει την απορρόφηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα επιτυγχάνονται μία με τέσσερις ώρες μετά την κατάποση και τα επιτυγχανόμενα επίπεδα είναι δοσοεξαρτώμενα. Μετά τη χορήγηση μιας μεμονωμένης δόσης τριμεθοπρίμης 160 mg και σουλφαμεθοξαζόλης 800 mg επιτυγχάνονται μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος 1,5-3 μg/ml για την τριμεθοπρίμη και 40-80 μg/ml για την σουλφαμεθοξαζόλη. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση των ανωτέρω δόσεων σε διαστήματα 12 ωρών, οι ελάχιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, σε σταθεροποιημένη κατάσταση, επιτυγχάνονται σε 2-3 ημέρες και κυμαίνονται μεταξύ των 1,3 και 2,8 μg/ml για την τριμεθοπρίμη και 32-63 μg/ml για την σουλφαμεθοξαζόλη.

Μετά μια θεραπευτική δόση, τα δραστικά επίπεδα παραμένουν στο πλάσμα για περίπου 24 ώρες.

Καμία από τις δύο ουσίες δεν έχει κάποια επίδραση στις συγκεντρώσεις της άλλης ουσίας που επιτυγχάνονται στο αίμα.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της τριμεθοπρίμης είναι περίπου 130 l και της σουλφαμεθοξαζόλης περίπου 20 l.

Περίπου 45% της τριμεθοπρίμης στο πλάσμα συνδέεται με πρωτεΐνες.

Περίπου 66% της σουλφαμεθοξαζόλης είναι δεσμευμένο με πρωτεΐνες στο πλάσμα.

Η τριμεθοπρίμη είναι ασθενής βάση με pH 7,4. Είναι λιπόφιλη. Τα επίπεδα της τριμεθοπρίμης στους ιστούς είναι σε γενικές γραμμές υψηλότερα εκείνων του πλάσματος. Οι πνεύμονες και οι νεφροί έχουν τις υψηλότερες συγκεντρώσεις.

Συγκεντρώσεις της τριμεθοπρίμης που υπερέχουν εκείνων του πλάσματος βρέθηκαν στη χολή, στο προστατικό υγρό και ιστό, στα πτύελα και στις κολπικές εκκρίσεις. Τα επίπεδα στο υδατοειδές υγρό, στο μητρικό γάλα, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, στο υγρό του μέσου ωτός, στο αρθρικό υγρό και στο μεσοκυττάριο υγρό, είναι ικανοποιητικά για αντιβακτηριδιακή δράση. Η τριμεθοπρίμη περνά στο αμνιακό υγρό και στους ιστούς του εμβρύου και επιτυγχάνει συγκεντρώσεις παρόμοιες εκείνων του πλάσματος της μητέρας.

Η σουλφαμεθοξαζόλη είναι ασθενές οξύ με pH 6,0. Η συγκέντρωση της δραστικής σουλφαμεθοξαζόλης σε διάφορα βιολογικά υγρά είναι περίπου 20-25% της συγκέντρωσης που επιτυγχάνεται στο πλάσμα.

Και οι δύο παράγοντες απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Οι συγκεντρώσεις της τριμεθοπρίμης στο μητρικό γάλα είναι παρόμοιες με αυτές που μετρώνται στο πλακούντα της μητέρας, ενώ οι συγκεντρώσεις της σουλφαμεθοξαζόλης είναι μικρότερες στο μητρικό γάλα από ότι στον πλακούντα.

Μεταβολισμός

Η βασική οδός απέκκρισης της τριμεθοπρίμης είναι δια των νεφρών και περίπου 50%-70% της δόσης απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα μέσα σε 24 ώρες. Οι κύριοι μεταβολίτες είναι τα 1 και 3- οξειδία και τα 3 και 4- υδρόξυ παράγωγα. Μερικοί από τους μεταβολίτες είναι μικροβιολογικά ενεργοί.

Αρκετοί μεταβολίτες έχουν ανιχνευθεί στα ούρα. Οι συγκεντρώσεις τριμεθοπρίμης στα ούρα ποικίλουν.

Η σουλφαμεθοξαζόλη μεταβολίζεται στο ήπαρ, κυρίως με ν4-ακετυλίωση και λιγότερο με σύζευξη με γλουκουρονικό.

Απέκκριση

Ο χρόνος υποδιπλασιασμού της τριμεθοπρίμης στον άνθρωπο είναι περίπου 8,6 με 17 ώρες, υπό

- Δύο φύσιγγες (10 ml) προστίθενται σε 250 ml διαλύματος έγχυσης.
 - Μία φύσιγγα (5 ml) προστίθεται σε 125 ml διαλύματος έγχυσης.
- Συνιστάται η αραίωση του διαλύματος για έγχυση να γίνεται αμέσως πριν τη χορήγηση, σύμφωνα με το Οδηγίες χρήσης

6.6 Ιδιότητες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.4 Ιδιότητες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

6.3 Διάφραγμα ξωής

Δεν πρέπει να προστίθεται κανένα διάλυμα με pH μικρότερο του 8 γιατί μπορεί να δημιουργηθεί ίζημα.

αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός

6.2 Ασυμβατότητες

6.1 Κατάλογος εκδόχων

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΗΦΟΡΙΕΣ

μαζί με 350 mg/kg ημερησίως συνολικά μεθυσόζολης. Αρρωστών, οι οποίοι έλαβαν δόσεις από του στόματος μέχρι και 70 mg/kg ημερησίως τριμεθοπρίνης. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γυναικεία ή εν γένει στην αναπαραγωγική ικανότητα. *Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή*

συνολικά μεθυσόζολη μέχρι και 1600 mg την ημέρα για χρωμικό διάστημα μέχρι και 112 εβδομάδες. περιφερικά λεμφοκύτταρα εθελοντών που έλαβαν 320 mg τριμεθοπρίνης σε συνδυασμό με ανθρώπινο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Δεν ανιχνεύθηκαν χρωμοσωμικές επιδράσεις σε συκωντώσεις τριμεθοπρίνης μέχρι και 20 φορές εκείνων των επιπέδων που παρατηρούνται στο παρατηρήθηκαν χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε καλλιέργημένα ανθρώπινα λευκοκύτταρα, σε ανεπιβεβαιωμένα μικρόβια επιπέδου χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε ένα από τα εγαστήρια. Δεν κτύπα, σε συκωντώσεις περίπου 1000 φορές εκείνων των επιπέδων στο ανθρώπινο πλάσμα, ποσότητα, σε συκωντώσεις περίπου 500 φορές εκείνων των επιπέδων στο ανθρώπινο πλάσμα. Στα ίδια εγαστήρια, δεν ανιχνεύθηκαν χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε καλλιέργημένα ωκύτταρα από κινέζικα Απεδείχθη ότι η τριμεθοπρίνη δεν έχει μεταλλαζιογόνο δράση, σε δοκιμασία Ames. Σε δοκιμές σε δύο τριμεθοπρίνη σε συνδυασμό.

Δεν έχουν γίνει βακτηριακές μελέτες μεταλλαζιογόνου δράσης, με τη συνολικά μεθυσόζολη και την *Μεταλλαζιογένεση*

του φαρμάκου.

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα, ώστε να αξιολογηθεί το καρκινογενετικό δυναμικό *Καρκινογένεση*

5.3 Προκάλυκτα δεδομένα για την ασφάλεια

κρίση συνολικά μεθυσόζολης. Ποσό μικρό κλάσμα κάθε συστατικού απεκκρίνεται από τα κόπρανα. της δόσεως απεκκρίνεται αναλόγως στα ούρα. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν μειωμένη νεφρική και για τα δύο συστατικά σημαντικά υψηλότερες από τις συκωντώσεις στο αίμα. Περίπου 15% με 30% νεφρών, με σπειραματική διήθηση και σάλινηφαρική απεκκρίση, μαρξέχοντες συκωντώσεις στα ούρα. Η κρύα οδός απεκκρίσης και των δύο συστατικών αλλά και των μεταβολιτών τους είναι δια μέσου των μικρότερη των 25 ml/λεπτό.

χρόνου υποδιπλασιασμού του κυρίου ακετυλιωμένου μεταβολίτη της, όταν η κρύα κρεατινίνη είναι αλάξει ο χρόνος υποδιπλασιασμού της δραστικής συνολικά μεθυσόζολης, αλλά υπάρχουν επιπλέον του συνθήκες κανονικής λειτουργίας. Σε περίπτωση μείωσης της νεφρικής λειτουργίας, δεν Ο χρόνος υποδιπλασιασμού της συνολικά μεθυσόζολης στον άνθρωπο είναι περίπου 9-11 ώρες, υπό ασθενών.

μικρότερη των 10 ml/λεπτό. Δε φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ ηλικιωμένων και νέων συνθήκες κανονικής λειτουργίας. Ανάγει και κατά 1,5-3 φορές όταν η κρύα κρεατινίνη είναι

- Τρεις φύσιγγες (15 ml) προστίθενται σε 500 ml διαλύματος έγχυσης.

Καμία άλλη ουσία δεν πρέπει να αναμιγνύεται στο διάλυμα έγχυσης.

Μετά την προσθήκη του διαλύματος του φαρμάκου στο διάλυμα ενδοφλέβιας έγχυσης πρέπει να ακολουθεί ανακίνηση του υγρού ώστε να εξασφαλισθεί πλήρης ανάμιξη. Εάν σε οποιοδήποτε χρόνο, πριν ή κατά τη διάρκεια της έγχυσης, εμφανισθεί στο διάλυμα ορατή θολερότητα ή κρυστάλλωση, το υγρό πρέπει να απορρίπτεται. Η διάρκεια της χορήγησης της έγχυσης πρέπει να είναι περίπου 1-1,5 ώρες, αλλά αυτό πρέπει να σταθμίζεται σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς σε υγρά. Όταν υπάρχει περιορισμός ως προς τον όγκο του διαλύματος έγχυσης, το διάλυμα για έγχυση του φαρμάκου μπορεί να χορηγηθεί σε υψηλότερη συγκέντρωση, αραιώνοντας 5 ml με 75 ml διαλύματος γλυκόζης 5% W/V σε νερό. Ο χρόνος έγχυσης του διαλύματος δεν πρέπει να υπερβαίνει τη μία ώρα. Αχρησιμοποίητες ποσότητες διαλύματος πρέπει να απορρίπτονται.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

8. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

9. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

10. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

2. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **SULFAMETHOXAZOLE + TRIMETHOPRIM** ορίζεται ως εξής:

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

1. **ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

1.1

Τριμεθοπρίμη + Σουλφαμεθοξαζόλη

1.2 **Σύνθεση**

Δραστικές ουσίες: trimethoprim (Τριμεθοπρίμη) και sulfamethoxazole (Σουλφαμεθοξαζόλη).

Έκδοχα:

1.3 **Φαρμακοτεχνική μορφή**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Δισκία

Σιρόπι

Πόσιμο εναιώρημα (ενηλίκων)

Πόσιμο εναιώρημα (παιδιατρικό)

1.4 **Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φύσιγγα των 5 ml περιέχει 400 mg σουλφαμεθοξαζόνη και 80 mg τριμεθοπρίμη.

Η γλυκερίνη των κοινών παθολογικών βακτηρίων είναι ευαίσθητη στην τριμεθοπρίμη και συνλαμβάνεται εύκολα in vitro, σε συγκεντρώσεις πολύ μικρότερες εκείνων που ενζύμων.

Είναι περίπου 50.000 φορές μικρότερη από εκείνη του αντίστοιχου βακτηριακού Η συγγένεια της τριμεθοπρίμης για τη διδρόφυλλη αναγωγή των θηλαστικών μικροοργανισμών που είναι αθεκτικοί σε ένα από τα δύο συστατικά.

Ηταν μόνο βακτηριοστατικό. Επιπλέον το Bactimel είναι συχνά αποτελεσματικό σε δραστηριότητάς τους σε συγκεντρώσεις το κάθε μεμονωμένο συστατικό θα Ο συνδυασμός αυτών των δύο φαρμάκων in vitro προκαλεί σημαντική ενίσχυση της πορτών και κατ'επέκταση των νοκλιτικών οξέων.

Η συνδυασμένη δράση αναστέλλει την ανάπτυξη των νοκλιτικών οξέων. Η δράση της τριμεθοπρίμης είναι ανασταλτική των ενζύμων που είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη των βακτηρίων. Γι' αυτό, η τριμεθοπρίμη και η μεταξέλιξη του διδρόφυλλου σε τριμεθοπρίμη. Αλλά όμως των συνθηκών βακτηρίων (DHFR), ενός ενζύμου που δρα στη μεταβολική οδό του φυλλικού Η τριμεθοπρίμη αναστέλλει αντίστροφα την αναγωγή του διδρόφυλλικού του οξέος διότι αναγνωρίζεται το παραμαμινιοβενζοϊκό οξύ, προκαλώντας βακτηριοσταση. Η συνδυασμένη δράση αναστέλλει τη σύνθεση από το βακτήριο του διδρόφυλλικού

2.1 Ένδεκα πληροφορίες

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΡΗΣΙΖΕΙ Ο ΠΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

- 1.8 Παρενέργειες
 - 1.7 Υπερβολικός κυκλοφορίας
 - 1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία
Αντιμικροβιακό, χημειοθεραπευτικό.
 - 1.5 Περιγραφή - συσκευασία
- Διοκία
Κάθε δισκίο περιέχει 800 mg συνδυασμένης δράσης και 160 mg τριμεθοπρίμη.
Σύμφωνα με τις οδηγίες 400 mg συνδυασμένης δράσης και 80 mg τριμεθοπρίμη.
Σύμφωνα με τις οδηγίες 400 mg συνδυασμένης δράσης και 80 mg τριμεθοπρίμη.
5 ml πόσιου εναιωρήματος περιέχουν 200 mg συνδυασμένης δράσης και 40 mg τριμεθοπρίμη.
5 ml πόσιου εναιωρήματος περιέχουν 400 mg συνδυασμένης δράσης και 80 mg τριμεθοπρίμη.
5 ml πόσιου εναιωρήματος (παιδιατρικό) περιέχουν 200 mg συνδυασμένης δράσης και 40 mg τριμεθοπρίμη.

πραγματοποιούνται στο αίμα, στα υγρά των ιστών και στα ούρα, μετά τη χορήγηση των προτεινόμενων δόσεων.

Όπως συμβαίνει και με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες, η *in vitro* δραστηριότητα δεν αποτελεί σίγουρο κριτήριο κλινικής δραστηριότητας.

2.2 Ενδείξεις

Το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν, κατά την κρίση του ιατρού, τα οφέλη της θεραπείας είναι περισσότερα από τους πιθανούς κινδύνους.

Η *in vitro* ευαισθησία των βακτηριδίων στα αντιβιοτικά διαφέρει γεωγραφικά και χρονικά. Η επικρατούσα στην περιοχή κατάσταση, όσον αφορά την ανθεκτικότητα, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν γίνεται επιλογή αντιμικροβιακής θεραπείας.

Για τις από του στόματος μορφές οι θεραπευτικές ενδείξεις είναι οι εξής:

- α) Για τη θεραπεία της αποδεδειγμένης πνευμονίας από *Pneumocystis jiroveci* (PJP) (πρώην *Pneumocystis carinii*) και για προφύλαξη από PJP σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, εφόσον θεωρείται ότι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν πνευμονία από *P. jiroveci*.
- β) Για τη θεραπεία ουρολοιμώξεων που οφείλονται σε ευαίσθητα είδη των πιο κάτω μικροοργανισμών : *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*.
Συνιστάται τα πρώτα επεισόδια ανεπίπλεκτων ουρολοιμώξεων να θεραπεύονται με ένα δραστικό αντιμικροβιακό παράγοντα και όχι με συνδυασμό.
- γ) Οξεία μέση ωτίτιδα σε παιδιά, που οφείλεται σε ευαίσθητα είδη *Streptococcus pneumoniae* ή *Haemophilus influenzae* (ως φάρμακο δεύτερης ή τρίτης επιλογής), εφόσον κατά την κρίση του γιατρού το φάρμακο παρέχει συγκεκριμένα πλεονεκτήματα σε σύγκριση με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα που αφορούν την ασφάλεια επανειλημμένων χορηγήσεων του φαρμάκου σε παιδιά κάτω των δύο ετών είναι περιορισμένα.
Το φάρμακο δεν ενδείκνυται για προφυλακτική ή μακρά χορήγηση σε μέση ωτίτιδα σε οποιαδήποτε ηλικία.
- δ) Οξεία παρόξυνση χρόνιας βρογχίτιδας σε ενήλικες (ως φάρμακο δεύτερης ή τρίτης επιλογής). Το φάρμακο χορηγείται για τη θεραπεία οξείας παρόξυνσης χρόνιας βρογχίτιδας που οφείλεται σε ευαίσθητα είδη *S. pneumoniae* ή *H. influenzae*, εφόσον κατά την κρίση του γιατρού πλεονεκτεί από τη χρήση ενός άλλου αντιμικροβιακού παράγοντα.
- ε) Διάρροια των ταξιδιωτών σε ενήλικες που οφείλεται σε ευαίσθητα είδη εντεροτοξινογόνου *E.coli*.
- στ) Εντερίτιδα από *Shigella flexneri* ή *S. sonnei* και εφόσον ενδείκνυται αντιμικροβιακή θεραπεία.
- ζ) Νοκαρδίαση (θεραπεία και πρόληψη).
- η) Τοξοπλάσμωση.
- θ) Βρουκέλλωση (θεραπεία δεύτερης γραμμής) όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με γενταμικίνη ή ριφαμπικίνη.
- ι) Μελιοειδωση, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κεφταζιδίμη ή κεφοπεραζόνη/σουλμπακτάμη.

Για τη μορφή πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, οι θεραπευτικές ενδείξεις είναι οι εξής:

- α) Πνευμονία από *Pneumocystis jiroveci* σε παιδιά και ενήλικες.
- β) Εντερίτιδα από *Shigella flexneri* ή *S. sonnei* σε παιδιά και ενήλικες.
- γ) Επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις με βαριά πορεία, που οφείλονται σε ευαίσθητους μικροοργανισμούς, όπως: *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Morganella morganii*, *Proteus spp.*, μόνο όταν η από του στόματος χορήγηση δεν είναι

Το φάρμακο θα πρέπει να δίδεται με προσοχή σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική και ηπατική λειτουργία, σκελετικούς πόνους ή πρήξιμο (π.χ.

ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς.
Θεωρείται ότι πρέπει να διακρίνεται το συνολικό ποσό που δίδεται, η ταχύτητα χορήγησης και οι κίνδυνοι από τις ανεπιθύμητες ενέργειες, η δοσολογία.

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς με βλάβη κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως ορισμένες μορφές εγκεφαλικής βλάβης, μπορεί να είναι επιβλαβής. Η χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς με βλάβη κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως ορισμένες μορφές εγκεφαλικής βλάβης, μπορεί να είναι επιβλαβής.

Ο βήχας, η δύσπνοια και οι πνευμονικές επιπλοκές μπορεί να είναι επιβλαβείς. Η χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς με βλάβη κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως ορισμένες μορφές εγκεφαλικής βλάβης, μπορεί να είναι επιβλαβής. Η χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς με βλάβη κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως ορισμένες μορφές εγκεφαλικής βλάβης, μπορεί να είναι επιβλαβής.

Το φάρμακο θα πρέπει να διακρίνεται από άλλους φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της νόσου. Η χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς με βλάβη κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως ορισμένες μορφές εγκεφαλικής βλάβης, μπορεί να είναι επιβλαβής.

Το φάρμακο θα πρέπει να διακρίνεται από άλλους φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της νόσου. Η χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς με βλάβη κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως ορισμένες μορφές εγκεφαλικής βλάβης, μπορεί να είναι επιβλαβής. Η χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς με βλάβη κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως ορισμένες μορφές εγκεφαλικής βλάβης, μπορεί να είναι επιβλαβής. Η χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς με βλάβη κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως ορισμένες μορφές εγκεφαλικής βλάβης, μπορεί να είναι επιβλαβής.

**2.4.1 Έντονα
Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση**

2.4

Το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό ή υποψία

ηπατικής ανεπάρκειας. Η χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς με ιστορικό ή υποψία ηπατικής ανεπάρκειας, μπορεί να είναι επιβλαβής.

Το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό ή υποψία νεφρικής ανεπάρκειας.

Δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό ή υποψία καρδιακής ανεπάρκειας.

Επιπλέον, η χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς με ιστορικό ή υποψία καρδιακής ανεπάρκειας, μπορεί να είναι επιβλαβής.

Η χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς με ιστορικό ή υποψία καρδιακής ανεπάρκειας, μπορεί να είναι επιβλαβής.

Η χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς με ιστορικό ή υποψία καρδιακής ανεπάρκειας, μπορεί να είναι επιβλαβής.

Η χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς με ιστορικό ή υποψία καρδιακής ανεπάρκειας, μπορεί να είναι επιβλαβής.

Η χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς με ιστορικό ή υποψία καρδιακής ανεπάρκειας, μπορεί να είναι επιβλαβής.

**2.3
Ανεπιθύμητες**

Το φάρμακο δεν πρέπει να δίδεται σε ασθενείς με ιστορικό ή υποψία καρδιακής ανεπάρκειας. Η χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς με ιστορικό ή υποψία καρδιακής ανεπάρκειας, μπορεί να είναι επιβλαβής. Η χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς με ιστορικό ή υποψία καρδιακής ανεπάρκειας, μπορεί να είναι επιβλαβής.

ηλικιωμένους, καταχραστές αιθανόλης, λαμβάνοντας αντιεπιληπτικά, πάσχοντες από σύνδρομο δυσαπορρόφησης, κακώς διατρεφόμενους) και σε εκείνους με σοβαρές αλλεργίες και βρογχικό άσθμα. Σε άτομα με έλλειψη G-6-PD μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση. Η αντίδραση αυτή συχνά είναι δοσοεξαρτώμενη. Εξαιτίας του κινδύνου αυτού η τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη πρέπει να χορηγείται μόνο όταν είναι απολύτως απαραίτητο και μόνο σε χαμηλές δόσεις.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πανκυτταροπενίας σε ασθενείς που λαμβάνουν τον συνδυασμό τριμεθοπρίμης και μεθοτρεξάτης

Κατάλληλη λήψη υγρών πρέπει να διατηρείται συνεχώς ώστε να υπάρχει επαρκής διούρηση. Ενδείξεις κρυσταλλουρίας *in vivo* είναι σπάνιες, αν και κρύσταλλοι σουλφοναμίδης έχουν εμφανισθεί σε μη πρόσφατα ούρα ασθενών.

Να γίνεται συχνά εξέταση ούρων και εξετάσεις της νεφρικής λειτουργίας ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Όταν το ενέσιμο διάλυμα περιέχει θειώδη άλατα μπορεί να προκαλέσει σε ευαίσθητους ασθενείς αλλεργικές αντιδράσεις, όπως αναφυλακτικές αντιδράσεις και ασθματικά επεισόδια διαφόρου βαθμού σοβαρότητας - ήπια μέχρι επικίνδυνα για τη ζωή του ασθενούς.

Όταν το φάρμακο δίδεται για μεγάλες χρονικές περιόδους πρέπει να γίνονται συχνές αιματολογικές εξετάσεις, διότι υπάρχει η πιθανότητα να συμβούν αλλαγές στις αιματολογικές παραμέτρους χωρίς να συνοδεύονται από συμπτώματα, λόγω έλλειψης φυλλικού οξέος. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να αντιστραφούν με χορήγηση φυλλινικού οξέος (5-10 mg την ημέρα), χωρίς επιπτώσεις επί της αντιβακτηριακής δραστηριότητας.

Εκτός από εξαιρετικές περιπτώσεις, το φάρμακο δε θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρές αιματολογικές διαταραχές.

Το φάρμακο θα πρέπει να διακόπτεται όταν παρουσιασθεί μείωση οποιασδήποτε έμμορφης σειράς στο περιφερικό αίμα.

Συμπληρωματική χορήγηση φυλλικού στη διατροφή πρέπει να εξετάζεται για τις περιπτώσεις όπου δίδονται υψηλές δόσεις φαρμάκου για μεγάλα χρονικά διαστήματα.

Το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα που οφείλεται στον τύπου-A β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο, διότι η εκκρίωση του μικροοργανισμού από το στοματοφάρυγγα είναι λιγότερο αποτελεσματική από ότι με την πενικιλίνη.

Η τριμεθοπρίμη μπορεί να μειώσει το μεταβολισμό της φαινυλαλανίνης, αλλά αυτό δεν είναι σημαντικό σε ασθενείς που πάσχουν από φαινυλκετονουρία, οι οποίοι βρίσκονται σε κατάλληλη διαίτα.

Χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με γνωστό ή υποψιαζόμενο ιστορικό οξείας πορφυρίας πρέπει να αποφεύγεται. Η τριμεθοπρίμη ή/και σουλφοναμίδες (αν και όχι ειδικά η σουλφαμεθοξαζόλη) έχουν συνδυασθεί με κλινικές εξάρσεις πορφυρίας.

Όπως και με όλα τα φάρμακα που περιέχουν σουλφαμίδες, απαιτείται προσοχή επίσης κατά τη χορήγηση σε ασθενείς με δυσλειτουργία του θυρεοειδούς.

Ασθενείς που ακετυλιώνουν αργά "slow acetylators" μπορεί να έχουν τάση για ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις στις σουλφαμίνες.

Η συγχωρηγήνη με ζιδοβουδίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καταστολής του παρκακολόθηση της γλενικής αίματος. Μειώνει τη νεφρική απέκκριση της ζιδοβουδίνης και μπορεί να χρωμασθεί με ίωση της δόσης της.

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη ηεγναβλαστικής αναιμίας σε ασθενείς που έπαιρναν ταυτόχρονα κορτιμοζόλη με πυριθεθαμίνη, ως θερμασία προφύλαξης για την ελονοσία σε δόσεις ηεγναβλαστες των 25 mg την εβδομάδα.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα διουρητικά, κυρίως θειαζίδια, φαίνεται ότι υπάρχει ηεγναβλαστες κίνδυνος θρομβοκυτταροπενίας και πορφύρας.

2.5

Άλληπειράσεις με άλλα φάρμακα ή ουρίες

Δεν πρέπει να λαμβάνετε το φάρμακο εάν γνωρίζετε ότι είθετε αλλεργικοί σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του.

2.4.7 Ιδιαιτερες προειδοποιήσεις για τα περιεχόμενα έκδοχα

Καμία γλωστή.

2.4.6 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμό μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν ιδιαιτερες προειδοποιήσεις για τα παιδιά.

2.4.5 Παιδιά

Η κορτιμοζόλη δεν χορηγείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

2.4.4 Γαλουχία

Τριτου τριμήνου είναι αντένδειξη.

Η ασφάλεια χορήγησης του σε γυναίκες κατά την περίοδο της κύησης δεν έχει αποδειχθεί και το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση. Η κύηση

2.4.3 Κύηση

Οι πιο συχνά περιγραφόμενες σοβαρές αντιδράσεις σε ηλικιωμένους είναι βαφια δερματικά εξάνθηματα, καταστολή ηυελού, ηείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων με ή χωρίς κλίση πορφύρα. Σε εκείνους που λαμβάνουν ταυτόχρονα διουρητικά όπως θιαζίδες έχει περιγραφεί αυξημένη συλότητα αιμοπεταλίων με ή χωρίς κλίση πορφύρα. Η δόση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να εξαστομικεβεται (βλ. σζετ. λήμμα).

άλλων φαρμάκων.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων εφεργιών στους ηλικιωμένους, ιδίως όταν υπάρχουν άλλα παθολογικά προβλήματα όπως διαταχές της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας ή γίνεται ταυτόχρονη χρήση και

2.4.2 Ηλικιωμένοι

Στις υψηλές δόσεις που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία πνευμονίας από *Pneumocystis jiroveci* σε ασθενείς με ζιδοβουδίνη, έχουν αναφερθεί εξάνθημα, πυρετός, ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία, υψηλές τιμές ηπατικών ενζύμων, νεφροκαλαμία και υποναιμία που καθιστούν αναγκαία τη διακοπή της θεραπείας. Αν υπάρχουν ενδείξεις καταστολής του ηυελού των οστών, ο ασθενής πρέπει να λάβει συμπλήρωμα φυλκικού ασβεστίου (5-10 mg ημερησίως). Σοβαρές αντιδράσεις νεφροτοξικότητας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με AIDS, όταν τους επαναχορηγήθηκε κορτιμοζόλη, ηεπικές φρές και με διάστημα ηεαζύ των δόσεων, ηεπικών ηεφών.

Ασθενείς με Pneumocystis jiroveci

Η κοτριμοξαζόλη μπορεί να αυξήσει την αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης μέσω στερεοεπιλεκτικής αναστολής του μεταβολισμού της.

Η σουλφαμεθοξαζόλη μπορεί να εκτοπίσει τη βαρφαρίνη *in vitro* από τις θέσεις σύνδεσής της με τις λευκωματίνες του πλάσματος.

Συνιστάται προσεκτικός έλεγχος της αντιπηκτικής θεραπείας στη διάρκεια της θεραπείας με κοτριμοξαζόλη. Σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να προσδιορίζεται συχνά ο χρόνος πήξης και ο χρόνος προθρομβίνης.

Η κοτριμοξαζόλη επιμηκύνει το χρόνο υποδιπλασιασμού της φαινοτοΐνης λόγω αναστολής του μεταβολισμού της φαινοτοΐνης στο ήπαρ. Γι' αυτό ο γιατρός πρέπει να αναμένει αυξημένη δράση αυτού του φαρμάκου σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης.

Προτείνεται σ' αυτή την περίπτωση η στενή παρακολούθηση του ασθενούς και των επιπέδων φαινοτοΐνης του ορού.

Η δραστηριότητα των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών μπορεί να μειωθεί όταν συγχωρηγούνται με το φάρμακο.

Έχει αναφερθεί ότι μπορεί να επιτείνει τη δράση των αντιδιαβητικών της ομάδος της σουλφονυλουρίας.

Ταυτόχρονη χορήγηση ριφαμπικίνης και κοτριμοξαζόλης έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του χρόνου υποδιπλασιασμού στο πλάσμα της τριμεθοπρίμης μετά την πάροδο μιας περίπου εβδομάδας. Αυτό όμως δεν θεωρείται σημαντικό κλινικά.

Αναστρέψιμη μείωση της νεφρικής λειτουργίας έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν συγχρόνως κοτριμοξαζόλη και κυκλοσπορίνη μετά από μεταμόσχευση νεφρού.

Αυτή η συνδυασμένη επίδραση οφείλεται πιθανόν στο δραστικό συστατικό τριμεθοπρίμη. (Αναστρέψιμη ελάττωση στην τιμή κάθαρσης της κρεατινίνης έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Αυτό πιθανόν οφείλεται στην αναστρέψιμη αναστολή της σωληναριακής απέκκρισης της κρεατινίνης).

Όταν η τριμεθοπρίμη χορηγείται ταυτόχρονα με φάρμακα που ευρίσκονται ως κατιόντα σε φυσιολογικό pH και απεκκρίνονται μερικώς με ενεργό νεφρική απέκκριση (π.χ. προκαϊναμίδη, αμανταδίνη), υπάρχει πιθανότητα ανταγωνιστικής αναστολής αυτής της διαδικασίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα του ενός ή και των δύο φαρμάκων.

Έχει αναφερθεί τοξικό παραλήρημα μετά από σύγχρονη λήψη τριμεθοπρίμης- σουλφαμεθοξαζόλης και αμανταδίνης.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινδομεθακίνη μπορεί να παρατηρηθούν αυξημένα επίπεδα σουλφαμεθοξαζόλης στο αίμα.

Ταυτόχρονη χορήγηση τριμεθοπρίμης και διγοξίνης, έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα της διγοξίνης στο πλάσμα, σε ένα ποσοστό ηλικιωμένων ασθενών. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων διγοξίνης στον ορό.

Τα σουλφοναμίδια, όπως η σουλφαμεθοξαζόλη, μπορούν να συναγωνιστούν τη δέσμευση από τις πρωτεΐνες και τη μεταφορά της μεθοτρεξάτης στα νεφρά, με αποτέλεσμα να αυξάνεται το ποσοστό της ελεύθερης μεθοτρεξάτης και η συστηματική έκθεση στην μεθοτρεξάτη.

Διάρκεια θέρμανσης
 Σε οξείες λοιμώξεις, ο συνδυασμός σουλφοναμιδών/τριμεθοπριμίνης πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 5 ημέρες ή έως ότου ο ασθενής παύσει να έχει θετικό συμπρωμάτωμα για τουλάχιστον 2 ημέρες. Εάν η κλινική βελτίωση δεν είναι εμφανής

| | | | | | |
|---------------------------------|------|-------|----------------------|--|--|
| Δοσία | Πρωί | Βράδυ | Καθημερινή δοσολογία | Ελάχιστη δοσολογία και διάρκεια για μακροχρόνια-θεραπεία (περισσότερο από 14 ημέρες) | Υψηλή δοσολογία (για ιδιαιτέρα σοβαρά περιστατικά) |
| | Πρωί | Βράδυ | | | |
| Σύμφωνα με οδηγίες του κλινικού | 10 | 10 | 1 | 1/2 | 1/2 |
| 15 | 15 | 15 | 1 | 1/2 | 1/2 |

Καθημερινή δοσολογία για ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών

Από του στόματος χορήγηση

2.6 Δοσολογία

Η τριμεθοπρίμη μπορεί να παρεμποδίζει τον υπολογισμό της κρεατινίνης του ορού/πλάσματος, όταν χρησιμοποιείται η αντίδοση αλκαλικού άλατος του κρικού οξέος. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα να υπερεκτιμηθεί κατά 10% η κρεατινίνη του ορού/πλάσματος, όταν χρησιμοποιείται η αντίδοση αλκαλικού άλατος του κρικού οξέος. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα να υπερεκτιμηθεί κατά 10% η κρεατινίνη του ορού/πλάσματος.

Η τριμεθοπρίμη παρεμποδίζει τον προσδιορισμό της μεθοπρέζατης του ορού, όταν η αναγωγή του διυδροφουλάικου του *Lactobacillus casei*, χρησιμοποιείται στην ανάλυση. Δεν παρατηρείται παρεμπόδιση όταν η μεθοπρέζατη μετράται με ραδιοαναστολογική μέθοδο.

Επίδραση στις διαγνωστικές μεθόδους

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η τριμεθοπρίμη μπορεί να αλληλεπιδράσει με τη ντοφεταμίδη αναστέλλοντας τη μεταφορά της μέσω των νεφρών. Η συγχορήγηση της ντοφεταμίδης και της τριμεθοπριμίνης αντενδεδεικνύται.

Εχουν αναφερθεί περιπτώσεις πανκρεατοπαρενίας σε ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα τριμεθοπρίμη και μεθοπρέζατη (βλ. παράγραφο 2.4.1 "Ειδίκες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση-Γενικά"). Η τριμεθοπρίμη έχει χαμηλή συγγένεια με την διυδροφουλάικη αναγωγή των θηλαστικών, η οποία μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα της μεθοπρέζατης και να οδηγήσει σε πιθανές αιματολογικές ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις με τη μεθοπρέζατη, ιδιαιτέρως παρουσία και άλλων παραγόντων κινδύνου όπως η μεγάλη ηλικία, η υποαλβουμιναιμία, η νεφρική δυσλειτουργία και τα μειωμένα αποθέματα μυέλου των οστών. Οι ανεπιθύμητες αυτές εφργείες μπορεί να παρουσιαστούν ιδιαιτέρως όταν η μεθοπρέζατη χορηγείται με υψηλά δοσολογικά σχήματα. Συνιστάται η θεραπεία αυτών των ασθενών με φυλάκιο οξύ ή φυλάκιο ασβετίο ώστε να αντισταθμιστούν οι επιδράσεις στην αιμοποίηση.

έπειτα από θεραπεία επτά ημερών ο ασθενής πρέπει να επανεξετασθεί.

Οξείες μη επιπλεγμένες λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος

Σε γυναίκες με οξεία λοίμωξη του κατώτερου ουροποιητικού χωρίς επιπλοκές, αν και σε παλαιότερες μελέτες η μονοήμερη θεραπεία ήταν αποτελεσματική, σήμερα συνιστάται η χορήγηση βραχυχρόνιας θεραπείας διάρκειας τουλάχιστον 3 ημερών,

Ασθενείς σε αιμοδιύλιση

Έπειτα από χορήγηση της συνιστώμενης δόσης εφόδου, πρέπει να ακολουθούν δόσεις στο μισό ή στο ένα τρίτο της αρχικής δόσης, χορηγούμενες κάθε 24-48 ώρες .

*Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii**

Θεραπεία

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι έως 15-20 mg τριμεθοπρίμης και 75-100 mg σουλφαμεθοξαζόλης ανά κιλό βάρους και ανά ημέρα, χορηγούμενες σε ίσες διηρημένες δόσεις κάθε 6 ή 8 ώρες για 21 ημέρες. Σε περίπτωση έναρξης θεραπείας ενδοφλεβίως η χορήγηση πρέπει να μετατραπεί από ενδοφλέβια σε χορήγηση από του στόματος όσο το δυνατόν συντομότερα.

Στον παρακάτω πίνακα παρέχονται οδηγίες για την ανώτατη δοσολογία σύμφωνα με το σωματικό βάρος των ασθενών που πάσχουν από πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*.

| Βάρος Σώματος kg | Δόση-Κάθε 6 ώρες | |
|---------------------|--|--------|
| | Σιρόπι και πόσιμο εναιώρημα ενηλίκων (ml) | Δισκία |
| 32 | 10 ml | 1 |
| 40 | 12,5 ml | |
| 48 | 15 ml | 1 1/2 |
| 64 | 20 ml | 2 |
| 80 | 25 ml | 2 1/2 |

Προφύλαξη

Η συνιστώμενη δόση προφύλαξης για ασθενείς με πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* είναι για τους ενήλικες και εφήβους 1 δισκίο τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης την ημέρα. Εναλλακτικά προτείνεται 1 δισκίο τρεις φορές την εβδομάδα. Το ιδανικό δοσολογικό σχήμα για την προφύλαξη δεν έχει καθιερωθεί.

Βλέπε παράγραφο 2.6.1 Ειδικές οδηγίες για τη δοσολογία σε παιδιά.

Ασθενείς με νοκαρδίαση

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση σε ασθενείς με νοκαρδίαση είναι 3-4 δισκία για τουλάχιστον 3 μήνες. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ηλικία του ασθενή, το σωματικό βάρος, τη νεφρική λειτουργία και τη σοβαρότητα της νόσου. Έχει αναφερθεί διάρκεια θεραπείας 18 μηνών.

Τοξοπλάσμωση

Δεν υπάρχει ομοφωνία για την κατάλληλη θεραπευτική δόση.

Για προφύλαξη συνιστάται η δόση που έχει καθοριστεί για προφύλαξη από πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*.

Βρουκέλλωση: Συνιστάται στην αρχή να χρησιμοποιείται υψηλότερη από την κανονική δοσολογία. Η θεραπεία (πάντα σε συνδυασμό με άλλο ή άλλα αντιβιοτικά με αντιβρουκελλική δράση) πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 6 εβδομάδες. Η τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με γενταμικίνη (στα παιδιά) ή με ριφαμπικίνη (στην εγκυμοσύνη - βλέπε επίσης 2.4, κύηση και γαλουχία).

Μελιωείδωση: 8mg/kg/ημέρα τριμεθοπρίμης και 40mg/kg/ημέρα σουλφαμεθοξαζόλης

σε διηρημένες δόσεις, 3 ή 4 φορές την ημέρα για 6 μήνες, χορηγούμενα σε συνδυασμό με κεφαζιδίμη ή κεφοπεραζόνη/σουλμπακτάμη. Αν χορηγείται ενέσιμη μορφή η θεραπεία πρέπει να αλλάζει σε από του στόματος όσο το δυνατόν συντομότερα και να συνεχίζεται για συνολικά 6 μήνες.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία και το σιρόπι είναι προτιμότερο να λαμβάνονται ταυτόχρονα με τη λήψη ποσότητας φαγητού ή με αρκετή ποσότητα υγρού για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα γαστρεντερικών διαταραχών.

Ενδοφλέβια έγχυση

Η παρεντερική χορήγηση της τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης ενδείκνυται στις περιπτώσεις εκείνες που η από του στόματος δοσολογία δεν είναι εφικτή.

Καθιερωμένη δοσολογία

Εάν η από του στόματος χορήγηση δεν είναι δυνατή ή αντενδείκνυται, τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο η φύσιγγα με το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση αφού προηγηθεί η αραιώσή του με το κατάλληλο διάλυμα έγχυσης.

Η καθιερωμένη δοσολογία για ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών είναι: 2 φύσιγγες των 5 ml 2 φορές ημερησίως (10 ml b.i.d.) μετά την κατάλληλη αραιώση.

Υψηλή δοσολογία (σε ιδιαίτερα σοβαρά περιστατικά): 3 φύσιγγες των 5 ml 2 φορές ημερησίως (15 ml b.i.d.).

Παιδιά μέχρι 12 ετών: Βλ. παράγραφο 2.6.1 Ειδικές οδηγίες για τη δοσολογία σε παιδιά.

Διάρκεια θεραπείας

Ως γενικός κανόνας, η μορφή τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης για παρεντερική χορήγηση πρέπει να χορηγείται μόνο όταν η από του στόματος θεραπεία δεν είναι εφικτή. Η καθιερωμένη δοσολογία να μη χορηγείται για περισσότερο από 5 συνεχόμενες ημέρες και η υψηλή δοσολογία να μη χορηγείται για περισσότερο από 3 συνεχόμενες ημέρες.

Τρόπος χορήγησης

Η χορήγηση του ενεσίμου διαλύματος προς έγχυση να γίνεται αποκλειστικά ενδοφλέβια και μόνο μετά από αραιώση.

Η αραιώση πρέπει να γίνεται αμέσως πριν από τη χορήγηση.

Μετά την προσθήκη του φαρμάκου στο διάλυμα έγχυσης ανακινήστε καλά. Εάν εμφανισθεί θολρότητα ή κρυστάλλωση οποιαδήποτε στιγμή πριν ή κατά την έγχυση το μίγμα πρέπει να απορριφθεί.

Συνιστάται το φάρμακο να αραιώνεται ως εξής:

1 φύσιγγα (5 ml) σε 125 ml διαλύματος έγχυσης

2 φύσιγγες (10 ml) σε 250 ml διαλύματος έγχυσης

3 φύσιγγες (15 ml) σε 500 ml διαλύματος έγχυσης

Το φάρμακο είναι γνωστό ότι είναι συμβατό με τα ακόλουθα διαλύματα:

Glucose I.V. Infusion BP (5% W/V & 10% W/V)

Sodium chloride I.V. infusion BP (0,9% W/V)

Sodium chloride (0,18% W/V) & Glucose (4% W/V) I.V. infusion BP

Dextran 70 injection BP (6% W/V) σε Glucose (5% W/V) ή φυσιολογικό ορό

Dextran 40 injection BP (10% W/V) σε Glucose (5% W/V) ή φυσιολογικό ορό

Ringer's solution for injection

Καμία άλλη ουσία δεν πρέπει να αναμιγνύεται με το διάλυμα έγχυσης. Η διάρκεια της έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 1,5 ώρες, αλλά αυτό πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με τις ανάγκες σε υγρά του ασθενούς. Η συνήθης διάρκεια είναι 30-60 λεπτά.

Όταν υπάρχει περιορισμός στη λήψη υγρών το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί σε υψηλότερη συγκέντρωση, δηλ. 5 ml να αραιώνονται με 75 ml διαλύματος γλυκόζης 5% W/V σε νερό.

Το διάλυμα που προκύπτει πρέπει να φαίνεται καθαρό με γυμνό οφθαλμό.

Το διάλυμα που δεν έχει χρησιμοποιηθεί πρέπει να απορρίπτεται.

Πνευμονία από Pneumocystis jiroveci.

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 15-20 mg τριμεθοπρίμης και 75-100 mg σουλφαμεθοξαζόλης, ανά κιλό βάρους και ανά ημέρα, χορηγούμενα σε ίσες διηρημένες δόσεις κάθε 6 ώρες για 21 ημέρες. Σε περίπτωση έναρξης θεραπείας ενδοφλεβίως η χορήγηση πρέπει να μετατραπεί από ενδοφλέβια σε χορήγηση από του στόματος όσο το δυνατόν συντομότερα. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας να είναι 3 εβδομάδες. Ο σκοπός είναι να επιτευχθούν μέγιστα επίπεδα τριμεθοπρίμης στο πλάσμα ή στον ορό 5 μg/ml ή μεγαλύτερα, σε ασθενείς που λαμβάνουν μιας ώρας ενδοφλέβια έγχυση του φαρμάκου (βλέπε Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Ασθενείς με νοκαρδίαση

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση σε ασθενείς με νοκαρδίαση είναι 480-540 mg τριμεθοπρίμης και 2400-3200 mg σουλφαμεθοξαζόλης για τουλάχιστον 3 μήνες. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται στην ηλικία του ασθενή, το σωματικό βάρος, τη νεφρική λειτουργία και τη σοβαρότητα της νόσου. Έχει αναφερθεί διάρκεια θεραπείας 18 μηνών.

2.6.1 Ειδικές οδηγίες δοσολογίας σε παιδιά

Παιδιά ηλικίας 12 ετών και κάτω

Από του στόματος χορήγηση

Καθιερωμένη δοσολογία

| Ηλικία | Σιρόπι κάθε 12 ώρες | Πόσιμο παιδιατρικό εναιώρημα |
|-----------------------|---------------------|------------------------------|
| 6 εβδομάδων - 5 μηνών | 1,25 ml | 2,5 ml |
| 6 μηνών - 5 ετών | 2,5 ml | 5 ml |
| 6 ετών - 12 ετών | 5 ml | 10 ml |

Η δοσολογία αυτή αντιστοιχεί περίπου σε 6 mg τριμεθοπρίμης και 30 mg σουλφαμεθοξαζόλης ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους κάθε 24 ώρες.

Πνευμονία από Pneumocystis jiroveci (θεραπεία προφύλαξης)

Για τα παιδιά η συνιστώμενη δοσολογία είναι 150mg/m²/ημέρα τριμεθοπρίμης και 750mg/m²/ημέρα σουλφαμεθοξαζόλης, χορηγούμενα από του στόματος σε ίσες διηρημένες δόσεις δύο φορές την ημέρα, για 3 συνεχόμενες ημέρες ανά εβδομάδα. Η συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 320mg τριμεθοπρίμης και τα 1600mg σουλφαμεθοξαζόλης.

Στον παρακάτω πίνακα παρέχονται οδηγίες για τη διατήρηση της συνιστώμενης δόσης ανάλογα με το εμβαδό του σώματος για παιδιά για την προφύλαξη από πνευμονία από *Pneumocystis jiroveci*.

Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διατήρηση της συνιστώμενης δόσης σε παιδιά για τη θεραπεία π ροφύλαξης από την πνευμονία από Pneumocystis jiroveci.

| Εμβαδό σώματος (m ²) | Δόση κάθε 12 ώρες | | |
|-------------------------------------|-------------------|--------------------|--------|
| | Σιρόπι | Παιδιατρικό πόσιμο | Δισκία |

Αντιμετώπιση

και καταστολή του μυελού των οστών. Τριμεθοπρίμη περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, ζάλη, κεφαλαλγία, κατάθλιψη, σύγχυση μπορεί να εμφανισθούν. Ζημία και συμπτώματα οξείας νεφροσολογίας με ανκράσιες του αίματος και ίκτερος είναι πιθανά συμπτώματα, από τα τέλευτα που Πυρεξία, αιματοουρία, ανουρία και κρυσταλλουρία μπορεί να εμφανισθούν. υπνηλία, ψυχικές διαταραχές και διαταραχές της όρασης και απώλεια συνείδησης. περιλαμβάνουν ναυρεξία, κοιλικό, ναυτία, έμετο, διάρροια, ίαυλο, ζάλη, κεφαλαλγία, Ζημία και συμπτώματα νεφροσολογίας που αναφέρθηκαν με συχνοαιμιδές είναι άγνωστη ή ανώτερη δόση στον άνθρωπο.

Ενδοφλέβιος άνω των 25 ml (400 mg Trimethoprim και 2000 mg Sulfamethoxazole) Επειδή δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία σε ανθρώπους με εφάπαξ δόση φαριμάκου Ζημία και συμπτώματα οξείας νεφροσολογίας

Πικρό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2.7 Νεφροσολογία - Αντιμετώπιση

Μερίσιες της συγκέντρωσης στο πλάσμα της σουλφαιμεθοξάζολης σε διαστήματα 2-3 ημερών πρέπει να γίνονται σε δείγματα που λαμβάνονται 12 ώρες μετά τη χορήγηση του φαριμάκου. Εάν η συγκέντρωση της συνολικής σουλφαιμεθοξάζολης υπερβαίνει τα 150 µg/ml, τότε η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται μέχρι οι συγκεντρώσεις να πέσουν κάτω από 120 µg/ml. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με φασολογική νεφρική λειτουργία πρέπει να λαμβάνουν τη συνήθη δόσολογία ενήλικων.

Βλέπε επίσης παράγραφο 2.4 "Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση"

| | | |
|------------------------------|-------|-------------------------------------|
| Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min) | >30 | Καθηρωμένη Δοσολογία |
| | 15-30 | Το ήμισυ της καθηρωμένης Δοσολογίας |
| | <15 | Δεν συνιστάται |

Συνιστώμενη δόσολογία για ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία

Ενδοφλέβια έγχυση Καθηρωμένη δόσολογία για παιδιά μέχρι 12 ετών: Η μέση ημερήσια δόση είναι 2 ml/5kg βάρους σώματος την ημέρα, διηρημένα σε 2 ίσες δόσεις. Η συνιστώμενη βασική δόσολογία σε παιδιά είναι 6 mg τριμεθοπρίνης και 30 mg σουλφαιμεθοξάζολης ανά kg βάρους σώματος την ημέρα. Μειωμένη νεφρική λειτουργία Το συνιστώμενο δόσολογικό σχήμα για ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία παρατίθεται στον παρακάτω πίνακα:

| | | | |
|-----------|---------|-------|------|
| εναπόρημα | 1,25 ml | 5ml | 1,06 |
| | 2,5 ml | 2,5ml | 0,53 |
| | 5 ml | 5 ml | 1/4 |
| | 10 ml | 10 ml | 1/2 |

Ανάλογα με τα συμπτώματα, τα ακόλουθα γενικά υποστηρικτικά μέτρα θα πρέπει να εξετάζονται: αποφυγή περαιτέρω απορόφησης, ενίσχυση της νεφρικής απέκκρισης, με εξαναγκασμένη διούρηση.

Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως, εάν η διούρηση είναι μικρή και η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική.

Η οξίνιση των ούρων θα αυξήσει τη νεφρική απέκκριση της τριμεθοπρίμης.

Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά με μέτρηση των εμμόρφων συστατικών του αίματος και τις απαραίτητες αιματολογικές εξετάσεις περιλαμβανομένων των ηλεκτρολυτών.

Εάν συμβεί σημαντική δυσκρασία του αίματος ή ίκτερος πρέπει να δοθεί η ειδική θεραπεία για αυτές τις καταστάσεις.

Η περιτοναϊκή διύλιση δεν είναι αποτελεσματική και η αιμοδιύλιση είναι μέτρια αποτελεσματική στην απομάκρυνση της τριμεθοπρίμης και της σουλφαμεθοξαζόλης.

Σημεία και συμπτώματα χρόνιας υπερδοσολογίας

Η χρήση του φαρμάκου ενδοφλεβίως σε μεγάλες δόσεις και/ή για παρατεταμένες χρονικές περιόδους μπορεί να προκαλέσει καταστολή του μυελού των οστών, που εκδηλώνεται ως θρομβοκυτταροπενία, λευκοπενία και/ή μεγαλοβλαστική αναιμία.

Αντιμετώπιση

Εάν παρουσιασθούν σημεία καταστολής του μυελού των οστών ο ασθενής θα πρέπει να λάβει leucovorin. Από κάποιους ερευνητές συνιστάται ημερήσια δόση 5 έως 15 mg leucovorin.

Τοξικότητα σε ζώα

Η LD₅₀ κοτριμοξαζόλης IV σε ποντικούς είναι 700 mg/kg ή 7,3 ml/kg, σε αρουραίους και κουνέλια είναι >500 mg/kg ή >5,2 ml/kg. Τα σημεία και συμπτώματα που παρατηρήθηκαν στα παραπάνω ζώα σε υψηλές IV δόσεις κοτριμοξαζόλης που χρησιμοποιήθηκαν σε μελέτες οξείας τοξικότητας ήταν αταξία, μειωμένη κινητικότητα, τρόμος ή σπασμοί και/ή αναπνευστική καταστολή.

Μορφές χορηγούμενες από του στόματος

Σημεία και συμπτώματα οξείας υπερδοσολογίας

Η ποσότητα της εφάπαξ δόσης του φαρμάκου που είτε σχετίζεται με συμπτώματα υπερδοσολογίας ή είναι πιθανώς απειλητική για τη ζωή δεν έχει αναφερθεί.

Τα σημεία και τα συμπτώματα υπερδοσολογίας που έχουν αναφερθεί με τις σουλφοναμίδες ή την τριμεθοπρίμη αναφέρονται ανωτέρω (βλ. ενέσιμο διάλυμα για έγχυση).

Αντιμετώπιση

Τα γενικά-υποστηρικτικά μέτρα περιλαμβάνουν: αποφυγή περαιτέρω απορόφησης, χορήγηση υγρών από του στόματος και χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως, εάν η διούρηση είναι μικρή και η νεφρική λειτουργία φυσιολογική.

Η οξίνιση των ούρων θα αυξήσει τη νεφρική απέκκριση της τριμεθοπρίμης. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά όπως περιγράφεται ανωτέρω (βλ. Ενέσιμο διάλυμα για έγχυση).

Σημεία και συμπτώματα χρόνιας υπερδοσολογίας

Όπως στην υπερδοσολογία από ενέσιμο διάλυμα για έγχυση.

συνιστώμενες δόσεις χρησιμοποιήσιμης μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία όταν η του επιπέδου του καλίου στον ορό σε σημειωτικό αριθμό ασθενών. Ακόμα και η αλγώη με τις πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* προκαλούν την προοδευτική αλλά αντιστρέψιμη αύξηση Ψηλάδες δόσεις χρησιμοποιήσιμης όπως αυτές που χορηγούνται σε ασθενείς που πάσχουν από

Πολύ σπάνιας Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Επίσης οξείης πολυσυμπτωτικής, συστηματικής ερυθροματώδης γύκος και άλλες οφθαλμικές, αναφυλαξία, αλλεργική μυοκαρδίτιδα, αγγειοοίδημα και φαρμακευτικός πυρετός. Ζπάνια έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπεραισθησίας και αλλεργικές αντιδράσεις, τύπου επεκτατικής. Αυτά μπορεί να είναι πρώτες

Πολύ σπάνιας Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Ανοσοποιητικού συστήματος, μετεγδαβαστική αναμία, αρθραλγία, αιμοφιλία/αιμορραγία, αιμοφιλία, μετεγδαβαστική αναμία, πανκυτταροπενία με ποφύρα. Το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση σε ασθενείς με ανεπάρκεια του ενζύμου G-6-

Πολύ σπάνιας Διαταραχές του αιματολογικού συστήματος

Ανοσοποιητικού συστήματος, μετεγδαβαστική αναμία, αρθραλγία, αιμοφιλία/αιμορραγία, αιμοφιλία, μετεγδαβαστική αναμία, πανκυτταροπενία με ποφύρα. Το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση σε ασθενείς με ανεπάρκεια του ενζύμου G-6-

Πολύ σπάνιας Διαταραχές του αιματολογικού συστήματος

Εχουν αναφερθεί αιματολογικές μεταβολές. Οι περισσότερες ήταν ήπιες, συμπτωματικές και αναστρέψιμες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι μεταβολές αυτές είναι κυρίως λευκοπενία, ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία. Παρόλο που οι περισσότερες από αυτές τις διαταραχές δεν προκαλούν την εμπόδιση συμπτωμάτων, σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να έχουν σοβαρή εξέλιξη και ειδικά σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας ή σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα φυλάκων. Θάνατοι έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και τέτοιοι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παράγραφο 2.3 “Ανεπιθύμητες”).

Πολύ σπάνιας Διαταραχές του αιματολογικού συστήματος

Αντιψυχημικών του γένους *Candida* είναι πολύ σπάνια.

Πολύ σπάνιας Λοιμώξεις και παροιστίσεις

Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφερθείσες στον γενικό πληθυσμό των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ριμπαφουβίρη και συνάμειθαζόλη.

Πολύ σπάνιας Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο τύπος και η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με το φάρμακο σχετίζονται με την ριμπαφουβίρη και τη συνάμειθαζόλη που περιέχει. Στη συνήθη δόσολογία το φάρμακο είναι καλά ανεκτό. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ελαφρές και είναι συνήθως γαστρεντερικές διαταραχές και δερματικά εξανθήματα. Οι παρακάτω κατηγορίες ανεπιθύμητων ενεργειών κατατάσσονται σύμφωνα με τη συχνότητα εμφάνισής τους: Πόλυ συχνές $\geq 1/10$, συχνές $\geq 1/100$ και $< 1/10$, όχι συχνές $\geq 1/1000$ και $< 1/100$, σπάνιες $\geq 1/10000$ και $< 1/1000$ και πολύ σπάνιας $> 1/10000$.

τριμεθοπρίμη χορηγείται σε ασθενείς με υποκείμενη διαταραχή του μεταβολισμού του καλίου, με νεφρική ανεπάρκεια ή με σύγχρονη χορήγηση ουσιών οι οποίες είναι γνωστό ότι προκαλούν υπερκαλιαιμία. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό. Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις υπονατριαιμίας.

Έχουν σημειωθεί περιπτώσεις υπογλυκαιμίας σε μη διαβητικούς ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη, η οποία παρουσιάζεται συνήθως λίγες ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής. Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική νόσο, ανεπαρκώς διατροφόμενοι ή αυτοί που λαμβάνουν υψηλές δόσεις τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλης θεωρούνται ιδιαίτερα επιρρεπείς προς την κατάσταση αυτή.

Έχει αναφερθεί ανορεξία.

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υπερκαλιαιμία, υπονατριαιμία) αναφέρονται κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς που παίρνουν υψηλές δόσεις φαρμάκου.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Πολύ σπάνιες

Μεμονωμένες περιπτώσεις ψευδαισθήσεων έχουν περιγραφεί.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ σπάνιες

Σπασμοί, νευροπάθεια (που συμπεριλαμβάνει περιφερική νευρίτιδα και παραισθησία), αταξία, ίλιγγος και εμβοές έχουν αναφερθεί.

Υπάρχουν και ορισμένες περιπτώσεις αναφοράς συμπτωμάτων όπως κεφαλαλγία, κατάθλιψη, και ζάλη.

Έχει αναφερθεί επίσης άσηπτη μηνιγγίτιδα ή συμπτώματα που μοιάζουν με μηνιγγίτιδα. Η κατάσταση αυτή ήταν άμεσα αντιστρεπτή με τη διακοπή του φαρμάκου, αλλά επανεμφανίζεται σε μεγάλο αριθμό περιπτώσεων με την επαναχορήγηση τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλης ή μόνο τριμεθοπρίμης.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές

Ναυτία με ή χωρίς έμετο.

Σπάνιες

Διάρροια, γλωσσίτιδα και στοματίτιδα.

Πολύ σπάνιες

Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα.

Σπάνια επίσης έχει αναφερθεί οξεία παγκρεατίτιδα. Αρκετοί από τους ασθενείς αυτούς είχαν σοβαρά υποκείμενα νοσήματα συμπεριλαμβανομένου του AIDS.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ σπάνιες

Έχουν αναφερθεί ηπατικές διαταραχές όπως αύξηση των τρανσαμινασών του ορού και των επιπέδων χολερυθρίνης. Έχουν αναφερθεί ηπατίτιδα, χολοστατικός ίκτερος και ηπατική νέκρωση που μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές

Πολλαπλές διαταραχές του δέρματος έχουν περιγραφεί. Αυτές είναι συνήθως ελαφρές και γρήγορα αναστρέψιμες μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Πολύ σπάνιες

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως αποφολιδωτική δερματίτιδα, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson και σύνδρομο Lyell το οποίο έχει και υψηλή θνητότητα.

Έχει αναφερθεί φωτοευαισθησία και αλλεργική πορφύρα (Henoch Schonlein πορφύρα).

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών

Πολύ σπάνιες

Έχουν αναφερθεί αρθραλγίες και μυαλγίες και μεμονωμένες περιπτώσεις ραβδομύλωσης.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Πολύ σπάνιες

Νεφρική ανεπάρκεια, απότοκος διαμέσου νεφρίτιδος έχει αναφερθεί σπάνια μετά από χορήγηση τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης. Επίσης έχει παρατηρηθεί αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης και τοξική δράση με ολιγουρία, ανουρία και κρυσταλλουρία.

Τα σουλφοναμίδια, συμπεριλαμβανομένης της τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης μπορεί να προκαλέσουν αυξημένη διούρηση ειδικά στους ασθενείς με καρδιακό οίδημα.

Ενδοφλέβια έγχυση μόνο - Τοπικές αντιδράσεις

Ενδοφλέβια έγχυση του φαρμάκου μερικές φορές παρουσίασε τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες με τη μορφή ήπιων ή μέτριων πόνων στις αρτηρίες και φλεβίτιδα.

Ασφάλεια τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης σε ασθενείς με λοίμωξη-HIV.

Ο πληθυσμός με λοίμωξη-HIV είναι παρόμοιος με το γενικό πληθυσμό των ασθενών όσον αφορά στο εύρος των ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορεί να συμβούν.

Εν τούτοις, ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν με μεγαλύτερη συχνότητα και με διαφοροποίηση ως προς την κλινική εικόνα.

Αυτές οι διαφοροποιήσεις αφορούν τις ακόλουθες Κατηγορίες Οργανικών Συστημάτων:

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές

Λευκοπενία, κοκκιοκυτταροπενία και θρομβοπενία

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών

Πολύ σπάνιες

Ραβδομύλωση έχει αναφερθεί σε ασθενείς που είναι θετικοί στον ιό HIV και οι οποίοι λαμβάνουν το φάρμακο για προφύλαξη ή θεραπεία της PJP.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ συχνές

Υπερκαλιαιμία

Όχι συχνές

Υπονατρία, υπογλυκαιμία.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Πολύ συχνές

Ανορεξία, ναυτία με ή χωρίς έμετο, διάρροια.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Αυξημένες τρανσαμινάσες.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ συχνές

Εξάνθημα κηλιδοβατιδώδες, συνήθως με κνησμό.

Τενικές διατρηχέες και καταστάσεις της οδού χορηγησης
Πολύ συχνές

Πυρετός, συνήθως σε συνδυασμό με κηλιδοβατιδώδες εξάνθημα.

Δράσεις σχετιζόμενες με την αντιμετώπιση της πνευμονίας από *Pneumocystis jiroveci*
Πολύ σπάνιες

Ζοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Ταυτόχρονη χορηγηση διφενυδραμίνης ενδοφλέβιας μπορεί να επιτρέψει τη συνεχή έγχυση.

2.9 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής σε περίπτωση που παραλείψει να πάρει κάποια δόση

Εάν πρέπει να λαμβάνετε το φάρμακο συνεχώς και παραλείψετε μια δόση, θα πρέπει να πάρετε τη δόση αυτή το ταχύτερο δυνατόν. Εάν, εν τω μεταξύ, πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, μη λάβετε τη δόση που παραλείψατε, αλλά συνεχίστε κανονικά τη θεραπεία.

Μη διαμαρτυράτε τις δόσεις.

2.10 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής για την ημερομηνία λήξης του προϊόντος

Αναγράφεται στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία.

Σε περίπτωση που η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει, μην το χρησιμοποιήσετε.

2.11 Ιδιαιτερές προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

2.12 Ημερομηνία τελειότητας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών

Το παρόν φύλλο οδηγιών εγκρίθηκε από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων στις *****

3.

ΠΑΡΕΧΟΜΕΣ ΤΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΔΟΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (γενικά)

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δε θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγούμενος να έχετε συμβουλευθεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτήματα γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλέζ το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμηκία του λουτρού, διότι η ζέση και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που ήδη έχουν λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια κρατάτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλέζ μέρος μακριά από τα παιδιά.

4.

ΠΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Χορηγείται με ιατρική συνταγή.

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.

4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η εγκύκλιός μας με αρ.4189/31-1-2003

Κοινοποίηση:

Ε.τ. :

1) ROCHE HELLAS AE
ΑΛΑΜΑΝΑΣ 4 ΚΑΙ ΔΕΛΦΩΝ
15125 ΜΑΡΟΥΣΙ

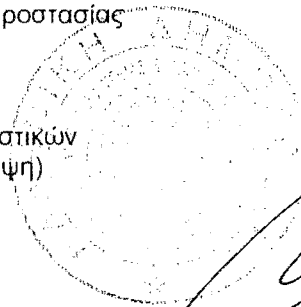
2) GLAXOSMITHKLINE AEBE
ΛΕΩΦ. ΚΗΦΙΣΙΑΣ 266
15232 ΧΑΛΑΝΔΡΙ

Η ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΔΥΕΠ

Αποδέκτες για ενέργεια :

1. ΓΕΕΘΑ/ΔΥΓ
Λ. Μεσογείων 136
155 61 Αθήνα
2. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/νση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών
Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περίθαλψη)
3. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας).
4. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Κορυζή 6, 117 43 Αθήνα
5. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου
118 54 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
6. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
7. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα
8. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περίθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
9. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ.Παλαιολόγου 15
185 35 Πειραιάς
10. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Γλαύστωνος 2 & Πατησίων
106 77 Αθήνα
11. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παιδων "Π. & Α. Κυριακού"
115 27 Γουδί Αθήνα
12. ΣΦΕΕ
Λ. Κηφισίας 280 & Αγρινίου 3
152 32 Χαλάνδρι Αττικής
13. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας

Δρ. Α. ΚΟΥΤΣΟΥΚΗ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΔΥΕΠ

ΕΛΕΝΗ ΚΟΥΤΣΟΥΚΗ

Λάμψα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα

14. Σύλλογο Αντι/πτων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Οδός Τατοΐου
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ ΑΤΤΙΚΗΣ
15. Δελτίο Αγορανομίας
Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
16. ΤΕΒΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Αγ. Κωνσταντίνου 5
103 51 ΑΘΗΝΑ
17. Μη μέλη Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/ση Αξιολόγησης Προϊόντων
 - α) Τμήμα Αξιολόγησης Φαρμακευτικών Προϊόντων
 - β) Γραμματεία Α' τμήματος Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
2. Δ/ση Φαρ/κών Μελετών & Έρευνας
3. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
4. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου

Β/ΕΓΚ ΥΚΛΙΟΙ 2010