

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trimesolphar, (80 mg + 16 mg)/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 80 mg sulfametoksazolu (*Sulfamethoxazolium*) i 16 mg trimetoprimu (*Trimethoprimum*), czyli 96 mg kotrimoksazolu.

Każda ampułka 5 ml koncentratu zawiera 400 mg sulfametoksazolu i 80 mg trimetoprimu, czyli 480 mg kotrimoksazolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sól, etanol, glikol propylenowy.

Każda ampułka 5 ml koncentratu zawiera: 1,5 mmol (34,5 mg) sodu; 500 mg etanolu 96% (alkoholu), 2,1 g glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Bezbarwny lub lekko żółtawy płyn.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Trimesolphar jest wskazany do leczenia poniżej wymienionych zakażeń, wywołanych przez wrażliwe na kotrimoksazol drobnoustroje (patrz punkt 5.1).

Trimesolphar jest przeznaczony do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku powyżej 6 tygodni życia.

Wskazania do stosowania kotrimoksazolu:

- Ciężkie niepowikłane zakażenia dróg moczowych. Zaleca się, aby pierwsze incydenty niepowikłanych zakażeń dróg moczowych leczyć raczej pojedynczym skutecznym lekiem przeciwbakteryjnym, a nie takim lekiem złożonym, jak kotrimoksazol w postaci do infuzji.
- Leczenie i zapobieganie zapaleniu płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (ang. *Pneumocystis jirovecii* pneumonitis – PJP).
- Leczenie i zapobieganie wystąpieniu toksoplazmozy.
- Leczenie nokardiozy.

Wskazania do stosowania kotrimoksazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji są zasadniczo takie same jak dla postaci doustnych.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecenia dotyczące zwykle stosowanego dawkowania w ostrych zakażeniach

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat
2 ampułki (10 ml) co 12 godzin.

Dzieci w wieku 12 lat i poniżej

Zalecane dawkowanie to około 30 mg sulfametoksazolu i 6 mg trimetoprimu na kg mc. na dobę, podawane w 2 równych dawkach podzielonych.

Poniżej zamieszczono schemat dawkowania produktu Trimesolphar z uwzględnieniem wieku dziecka; przed podaniem należy produkt rozcieńczyć - patrz punkt 6.6.

Od 6 tygodni do 5 miesięcy życia (patrz też punkt 4.6): 1,25 ml co 12 godzin.

Od 6 miesięcy życia do 5 lat: 2,5 ml co 12 godzin.

Od 6 lat do 12 lat: 5 ml co 12 godzin.

W leczeniu szczególnie ciężkich zakażeń we wszystkich grupach wiekowych dawki można zwiększyć o 50%.

Leczenie należy prowadzić przez jeszcze 2 dni po ustąpieniu objawów choroby, w większości przypadków konieczne jest leczenie przez co najmniej 5 dni.

Pacjenci w podeszłym wieku

Patrz punkty 4.4 i 5.2.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma danych dotyczących dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz też punkty 4.3 i 4.4 i 5.2).

Zalecenia specjalne dotyczące dawkowania

(Jeśli nie ustalono inaczej, należy stosować zwykle dawkowanie.)

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat (nie ma danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 12 lat) z niewydolnością nerek należy zmodyfikować dawkowanie produktu w zależności od klirensu kreatyniny.

| Klirens kreatyniny [ml/min] | Zalecane dawkowanie |
|------------------------------------|----------------------------|
| Powyżej 30 | zwykła dawka |
| Od 15 do 30 | ½ zwykłej dawki |
| Poniżej 15 | nie zaleca się stosowania |

Zaleca się określanie stężenia sulfametoksazolu w surowicy co 2-3 dni w próbkach pobranych po 12 godzinach od podania produktu Trimesolphar. Jeżeli całkowite stężenie sulfametoksazolu przekracza 150 mikrogramów/ml, leczenie należy przerwać do momentu zmniejszenia się stężenia do wartości poniżej 120 mikrogramów/ml.

Patrz też punkty: 4.3, 4.4 i 5.2.

Zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP)

Leczenie

100 mg sulfametoksazolu i 20 mg trimetoprimu na kg mc. na dobę w 2 lub więcej dawkach podzielonych. Gdy tylko będzie to możliwe, pacjentowi należy podać postać doustną leku i kontynuować leczenie w sumie przez 14 dni. Celem jest osiągnięcie maksymalnego stężenia trimetoprimu w osoczu lub w surowicy większego lub równego 5 mikrogramów/ml (sprawdza się to u pacjenta po podaniu leku w infuzji w ciągu godziny) (patrz punkt 4.8).

Zapobieganie

Zwykłe dawkowanie przez cały okres narażenia na ryzyko.

Nokardioza

Nie ustalono standardowego dawkowania. U dorosłych stosowano od 6 do 8 tabletek na dobę przez okres do 3 miesięcy (jedna tabletkę zawiera 400 mg sulfametoksazolu i 80 mg trimetoprimu).

Toksoplazmoza

Nie ustalono odpowiedniego dawkowania w leczeniu lub zapobieganiu wystąpienia toksoplazmozy. Decyzję należy podjąć na podstawie doświadczenia klinicznego. W zapobieganiu może być odpowiednie dawkowanie takie, jak w celu zapobiegania zapaleniu płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii*.

Sposób podawania

Trimesolpar, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego i przed podaniem należy go rozcieńczyć.

Trimesolpar należy stosować tylko w okresie, gdy pacjent nie może przyjmować leków doustnie, gdy należy natychmiast wdrożyć leczenie lub jeśli pacjent już otrzymuje dożylnie płyny i jednoczesne podanie leku jest wygodne. Mimo że podanie dożylnie kotrimoksazolu jest przydatne u pacjentów w ciężkim stanie, może ono nie przynosić większych terapeutycznych korzyści niż postaci doustne.

W celu zapoznania się z instrukcją dotyczącą rozcieńczania produktu przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną/substancje czynne - sulfonamidy, trimetoprim, kotrimoksazol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie uszkodzenie mięszu wątroby.
- Ciężka niewydolność nerek, gdy nie ma możliwości powtarzania oznaczania stężenia leku w osoczu.
- Polekowa małopłytkowość immunologiczna po zastosowaniu trimetoprimu i (lub) sulfonamidów w wywiadzie.
- Ostra porfiria.
- Kotrimoksazolu nie należy podawać niemowlętom w pierwszych 6 tygodniach życia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Bardzo rzadko zdarzały się zgony pacjentów w wyniku ciężkich działań niepożądanych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka [zespół Lyella], ostra martwica wątroby, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna i inne zaburzenia układu krwiotwórczego i krwi oraz reakcje nadwrażliwości oddechowej.
- Po zastosowaniu kotrimoksazolu obserwowano występowanie zagrażających życiu reakcji skórnych: zespołu Stevensa-Johnsona (SJS – ang. Stevens-Johnson syndrome) oraz toksycznej nekrolizy naskórka [zespół Lyella] (TEN – ang. *toxic epidermal necrolysis*).

- Należy poinformować pacjentów, jakie mogą być objawy tych reakcji skórnych i należy uważnie obserwować, czy się nie pojawiają. Największe ryzyko wystąpienia zmian skórnych związanych z SJS i TEN występuje podczas pierwszych tygodni stosowania produktu.
 - Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe SJS lub TEN (np. postępująca wysypka, często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych), należy zaprzestać stosowania produktu Trimesolphar (patrz punkt 4.8).
 - Jeśli wystąpi SJS lub TEN, najlepsze wyniki leczenia uzyskuje się, gdy szybko postawi się rozpoznanie i natychmiast zaprzestanie stosowania wszelkich produktów podejrzewanych o wywołanie tych objawów. Wczesne rozpoznanie wiąże się z lepszym rokowaniem.
 - Jeśli stwierdzono, że u pacjenta SJS lub TEN rozwinęły się w wyniku stosowania produktu Trimesolphar, nie należy mu nigdy ponownie podawać produktu Trimesolphar.
- U pacjentów z chorobami układu krążenia i układu oddechowego, zwłaszcza po podaniu dużych dawek, może wystąpić nadmierne nawodnienie organizmu.
 - Przez cały czas należy utrzymywać u pacjenta właściwą diurezę. Krystaluria rzadko występuje *in vivo*, aczkolwiek stwierdzano kryształki sulfonamidów w schłodzonym moczu u pacjentów leczonych tymi lekami. U osób niedożywionych ryzyko to zwiększa się.
 - U pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się specjalne postępowanie (patrz punkt 4.2).
 - U pacjentów długotrwale otrzymujących ten produkt, pacjentów z niedoborem folianów, lub w podeszłym wieku, zaleca się regularne, comiesięczne wykonywanie badań laboratoryjnych krwi, ponieważ mogą wystąpić bezobjawowe zmiany hematologiczne związane z niedoborem folianów. Można rozważyć podawanie kwasu foliowego podczas leczenia, jednak należy zachować ostrożność, ze względu na możliwe zaburzenie skuteczności przeciwbakteryjnej produktu (patrz punkt 4.5).
 - Zachowanie szczególnej ostrożności zaleca się zawsze u pacjentów w podeszłym wieku, ponieważ jest to grupa bardziej wrażliwa na działania niepożądane i bardziej narażona na ciężkie działania niepożądane, szczególnie jeśli występują równocześnie inne choroby, np. zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby i (lub) jednocześnie przyjmowane są inne leki.
 - U pacjentów z deficytem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G-6-PD) może wystąpić hemoliza.
 - Trimesolphar należy podawać ostrożnie pacjentom z ciężką atopią lub astmą oskrzelową.
 - Nie należy stosować produktu Trimesolphar w leczeniu zapalenia gardła, wywołanego przez paciorkowce beta-hemolizujące z grupy A. Eradykacja tych bakterii z nosogardzieli jest mniej skuteczna niż po zastosowaniu penicyliny.
 - Odnotowano, że trimetoprim zaburza metabolizm fenyloalaniny, ale nie ma to znaczenia dla pacjentów z fenyloketonurią przestrzegających zaleceń dotyczących właściwej diety.
 - Należy unikać podawania produktu Trimesolphar pacjentom ze stwierdzoną porfirią lub u których występuje ryzyko porfirii. Stosowanie zarówno trimetoprimu, jak i sulfonamidów (choć nie jest to specyficzne dla sulfametoksazolu), wiązało się z zaostrzeniem objawów klinicznych porfirii.
 - Ścisłe kontrolowanie stężenia potasu i sodu w surowicy jest uzasadnione u pacjentów, u których występuje ryzyko hiperkaliemii i hiponatremii.

- Odnotowano związek pomiędzy stosowaniem kotrimoksazolu a występowaniem kwasicy metabolicznej, gdy wykluczono inne przyczyny jej wystąpienia. Jeżeli podejrzewa się wystąpienie kwasicy metabolicznej, zaleca się ścisłą obserwację.
- Produktu nie należy podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami hematologicznymi (patrz punkt 4.8), chyba że pacjent pozostaje pod szczególną kontrolą. U pacjentów otrzymujących leki działające cytotoksycznie kotrimoksazol nie wpływał lub miał nieznaczny wpływ na szpik kostny lub krew obwodową.
- Trimesolpar – produkt złożony z dwóch leków przeciwbakteryjnych – należy stosować tylko wtedy, gdy oceni się, że korzyść z leczenia przeważa nad ryzykiem. Należy wziąć pod uwagę możliwość zastosowania pojedynczego leku przeciwbakteryjnego.

- Działanie toksyczne na układ oddechowy

W trakcie leczenia kotrimoksazolem bardzo rzadko występowały przypadki ciężkiego działania toksycznego na układ oddechowy, czasami przekształcającego się w zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS). Pierwszymi objawami ARDS mogą być takie objawy ze strony płuc, jak kaszel, gorączka i duszności, z jednoczesnymi objawami radiologicznymi wskazującymi na nacieki płucne oraz osłabieniem czynności płuc. W takich okolicznościach należy przerwać leczenie kotrimoksazolem i zastosować odpowiednią terapię.

- Limfohistiocytoza hemofagocytowa

Bardzo rzadko u pacjentów leczonych kotrimoksazolem występowały przypadki limfohistiocytozy hemofagocytowej (ang. haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH). Jest to zagrażający życiu zespół nieprawidłowej aktywacji immunologicznej, charakteryzujący się występowaniem takich klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych, jak nasilone zapalenie uogólnione (np. gorączka, hepatosplenomegalia, hipertriglicydemia, hipofibrynogenemia, duże stężenie ferrytyny w surowicy, cytopenie i hemofagocytoza). Pacjentów z wczesnymi objawami nieprawidłowej aktywacji immunologicznej należy niezwłocznie zdiagnozować. Jeśli rozpozna się HLH, należy przerwać leczenie kotrimoksazolem.

- Produkt leczniczy zawiera 420 mg glikolu propylenowego w każdym 1 ml co odpowiada 2100 mg/5 ml. Jednoczesne podawanie z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takimi jak etanol może powodować działania niepożądane u dzieci w wieku poniżej 5 lat. Chociaż nie wykazano toksycznego wpływu glikolu propylenowego na rozród i rozwój potomstwa, może on przenikać do płodu i do mleka ludzkiego. Dlatego też podanie glikolu propylenowego pacjentce w ciąży lub karmiącej piersią należy rozważyć w każdym przypadku indywidualnie. Patrz punkt 4.6. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby powinni pozostawać pod kontrolą lekarza z powodu różnych działań niepożądanych przypisywanych glikolowi propylenowemu, takich jak zaburzenia czynności nerek (ostra martwica kanalików nerkowych), ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności wątroby.
- Produkt zawiera 500 mg etanolu 96% (alkoholu), w każdych 5 ml, co jest równoznaczne 12 ml piwa, 5 ml wina. Dawka 1,9 ml tego produktu podana dziecku w wieku 6 tygodni i o masie ciała 5 kg spowoduje narażenie na etanol wynoszące 36 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (ang. blood alcohol concentration, BAC) o około 6,1 mg/100 ml. Dawka 15 ml tego produktu podana dorosłemu o masie ciała 70 kg spowoduje narażenie na etanol wynoszące 20,5 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (ang. blood alcohol concentration, BAC) o około 3,4 mg/100 ml. Dla porównania, u osoby dorosłej, pijącej kieliszek wina lub 500 ml piwa, stężenie alkoholu we krwi wyniesie prawdopodobnie około 50 mg/100 ml.

Ilość alkoholu w tym produkcie prawdopodobnie nie będzie miała wpływu na dorosłych i młodzież, a jego działanie u dzieci prawdopodobnie nie będzie zauważalne. Może powodować pewne działanie u młodszych dzieci, na przykład uczucie senności. Alkohol w tym produkcie może zmieniać działanie innych leków. Jednoczesne podawanie z produktami zawierającymi, np. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane, w szczególności u małych dzieci o małej zdolności metabolicznej lub z niedojrzałością metaboliczną.

Należy również wziąć pod uwagę informacje o zawartości alkoholu i glikolu propylenowego w produkcie podczas jego stosowania u osób uzależnionych od alkoholu, przyjmujących inne produkty lecznicze oraz u kobiet w ciąży i karmiących piersią (patrz również punkt 4.6).

- Produkt leczniczy zawiera 34,5 mg sodu w 5 ml co odpowiada 1,73% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.
Produkt podaje się wyłącznie po rozcieńczeniu - patrz punkt 6.6. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ na badania laboratoryjne

Trimetoprim może zmieniać wartości stężeń kreatyniny w surowicy (osoczu krwi), oznaczane z zastosowaniem pikrynianu. Może to prowadzić do zawyżenia zawartości kreatyniny w surowicy (osoczu) o 10%. Klirens kreatyniny zmniejsza się: wydzielanie w kanalikach nerkowych zmniejsza się z 23% do 9%, podczas gdy przesączanie kłębuszkowe pozostaje niezmienione.

Zydowudyna

W niektórych sytuacjach jednoczesne stosowanie kotrimoksazolu i zydowudyny może zwiększać ryzyko zaburzeń hematologicznych, wywoływanych przez kotrimoksazol. Jeżeli jednoczesne leczenie kotrimoksazolem i zydowudyną jest konieczne, należy rozważyć monitorowanie parametrów hematologicznych.

Cyklosporyna

U pacjentów leczonych kotrimoksazolem i cyklosporyną podawaną po przeszczepach nerek, obserwowano przemijające pogorszenie się czynności nerek.

Ryfampicyna

Odnotowano, że podczas jednoczesnego stosowania kotrimoksazolu i ryfampicyny po upływie tygodnia, następowało skrócenie okresu półtrwania trimetoprimu. Nie przypuszcza się, aby miało to znaczenie kliniczne.

Gdy trimetoprim jest podawany z lekami, które tworzą kationy w fizjologicznym pH i są częściowo wydalane przez nerki w mechanizmie czynnego wydzielania (np. prokainamid, amantadyna), może nastąpić kompetycyjne hamowanie tego procesu, powodujące zwiększenie stężenia w osoczu jednego lub obu stosowanych leków.

Leki moczopędne (tiazdy)

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku kotrimoksazolu jednocześnie z niektórymi lekami moczopędnymi, zwłaszcza tiazydami, zwiększa ryzyko trombocytopenii z płamicą lub bez.

Pirymetamina

U pacjentów leczonych kotrimoksazolem i przyjmujących pirymetaminę w zapobieganiu malarii w dawkach większych niż 25 mg na tydzień, odnotowano przypadki wystąpienia niedokrwistości megaloblastycznej. Nie zaleca się stosowania tego typu leczenia skojarzonego.

Warfaryna

Kotrimoksazol może nasilać przeciwzakrzepowe działanie warfaryny poprzez stereoselektywne hamowanie jej metabolizmu. Stwierdzono, że sulfametoksazol może wypierać warfarynę z miejsc wiązania z albuminami osocza *in vitro*. Podczas leczenia produktem Trimesolphar u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe zaleca się ściśle kontrolowanie parametrów krzepliwości.

Fenytoina

Sulfametoksazol i trimetoprim wydłużają okres półtrwania fenytoiny i nasilają jej działanie. W przypadku jednoczesnego stosowania tych leków zaleca się ścisłą obserwację stanu pacjenta oraz oznaczanie stężenia fenytoiny w surowicy.

Digoksyna

U pacjentów w podeszłym wieku przyjmujących jednocześnie trimetoprim i digoksynę może nastąpić zwiększenie stężenia digoksyny w surowicy.

Metotreksat

Kotrimoksazol może zwiększać stężenie wolnej frakcji metotreksatu w osoczu. Jeśli leczenie kotrimoksazolem uznaje się za właściwe u pacjenta, który przyjmuje inny lek z grupy antagonistów kwasu foliowego, jak metotreksat, należy rozważyć podawanie kwasu foliowego (patrz punkt 4.4).

Trimetoprim może wpływać na wyniki oznaczania stopnia konkurencyjnego wiązania się metotreksatu z białkami osocza, gdy jako białka do badań używa się bakteryjnej reduktazy dihydrofoliowej z *Lactobacillus casei*. Nie odnotowuje się wpływu na wyniki, gdy metotreksat jest oznaczany za pomocą testu radioimmunologicznego.

Lamiwudyna

Podawanie sulfametoksazolu z trimetoprimem w dawce 800 mg + 160 mg powoduje 40% zwiększenie ogólnego wpływu lamiwudyny na organizm, z uwagi na zawartość trimetoprimu. Lamiwudyna nie wpływa na farmakokinetykę trimetoprimu ani sulfametoksazolu.

Pochodne sulfonylomocznika

Interakcja z lekami przeciwcukrzycowymi pochodnymi sulfonylomocznika występuje rzadko, jednak odnotowywano nasilenie działania tych leków.

Hiperkaliemia

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jakiegokolwiek inne leki, które mogą wywołać hiperkaliemię, np. inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), blokery receptora angiotensynowego, diuretyki oszczędzające potas takie jak spironolakton. Jednoczesne stosowanie trimetoprimu-sulfametoksazolu (kotrimoksazolu) może powodować klinicznie istotną hiperkaliemię.

Repaglinid

Trimetoprim może zwiększać ekspozycję na repaglinid, co może powodować hipoglikemię.

Kwas foliowy

Wykazano, że suplementacja kwasu foliowego zaburza skuteczność przeciwbakteryjną trimetoprimu-sulfametoksazolu. Zaobserwowano to podczas zapobiegania i leczenia zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii*.

Azatiopryna

Istnieją sprzeczne kliniczne doniesienia o interakcjach pomiędzy azatiopryną i trimetoprimem-sulfametoksazolem, których wynikiem są ciężkie zaburzenia hematologiczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę lub laktację

Ciąża

Trimetoprim i sulfametoksazol przenikają przez łożysko, a ich bezpieczeństwo stosowania u kobiet w ciąży nie zostało ustalone.

Badania kliniczno-kontrolne wykazały, że możliwy jest związek pomiędzy narażeniem na działanie antagonistów kwasu foliowego a występowaniem uszkodzeń płodów u ludzi.

Trimetoprim jest antagonistą kwasu foliowego, a w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach obie substancje czynne wywoływały zaburzenia rozwojowe u płodu (patrz punkt 5.3).

Nie należy stosować kotrimoksazolu w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli konieczne jest jego zastosowanie u pacjentki w ciąży należy rozważyć podawanie kwasu foliowego.

Sulfametoksazol konkuruje z bilirubiną o miejsce wiązania z albuminami osocza. Jeżeli lek podaje się matce krótko przed porodem, znaczące stężenie leku pochodzącego z matczyne go organizmu utrzymuje się przez kilka dni u noworodka i występuje ryzyko wytrącania się bilirubiny lub nasilenia hiperbilirubinemii, z czym wiąże się teoretyczne ryzyko żółtaczki jąder podkorowych mózgu. To teoretyczne ryzyko dotyczy szczególnie niemowląt ze zwiększonym ryzykiem hiperbilirubinemii, zwłaszcza u wcześniaków oraz noworodków z deficytem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.

Patrz również ostrzeżenia dotyczące etanolu i glikolu propylenowego w punkcie 4.4.

Karmienie piersią

Składniki kotrimoksazolu (trimetoprim i sulfametoksazol) przenikają do mleka ludzkiego. Należy unikać podawania kotrimoksazolu pacjentkom w zaawansowanej ciąży oraz u kobiet karmiących piersią, zwłaszcza u matek i niemowląt, u których występuje hiperbilirubinemia lub ryzyko jej rozwoju. Ponadto należy unikać stosowania kotrimoksazolu u niemowląt w wieku poniżej 8 tygodni ze względu na ich skłonność do hiperbilirubinemii.

Patrz również ostrzeżenia dotyczące etanolu i glikolu propylenowego w punkcie 4.4.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań w celu określenia wpływu kotrimoksazolu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Ponadto nie można przewidzieć negatywnego wpływu na wykonywanie tych czynności na podstawie właściwości farmakologicznych. Niemniej jednak należy wziąć pod uwagę stan kliniczny pacjenta oraz profil działań niepożądanych kotrimoksazolu.

4.8 Działania niepożądane

Kotrimoksazol zawiera trimetoprim i sulfonamid, dlatego informacje dotyczące działań niepożądanych, w tym ich rodzaju i częstości występowania, wynikają z doświadczenia związanego z wieloletnim stosowaniem tych leków.

Dane, na podstawie których określono działania niepożądane, jako występujące ‘bardzo często’ do ‘rzadko’, pochodzą z dużych badań klinicznych. Działania niepożądane określone jako występujące ‘bardzo rzadko’ pochodzą ze zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu i dlatego informacja ta odnosi się bardziej do częstości raportowania niż do „prawdziwej” częstości występowania. Dodatkowo, częstość występowania może różnić się w zależności od wskazania.

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zakażenia grzybicze.

Bardzo rzadko: rzekomobłoniaste zapalenie jelit.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: leukopenia, neutropenia, trombocytopenia, agranulocytoza, niedokrwistość megaloblastyczna, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, methemoglobinemia, eozynofilia, plamica, hemoliza u pacjentów nadwrażliwych z deficytem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: zespół choroby posurowiczej, reakcje anafilaktyczne, alergiczne zapalenie mięśnia sercowego, alergiczne zapalenie naczyń przypominające chorobę Schönleina-Henocha, guzkowate zapalenie okołotętnicze, ogólnoustrojowy tocień rumieniowaty. Ciężkie reakcje nadwrażliwości związane z PJP*, pokrzywka, gorączka polekowa, neutropenia, trombocytopenia, zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych, hiperkaliemia, hiponatremia, rabdomioliza.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: hiperkaliemia.

Bardzo rzadko: hipoglikemia, hiponatremia, zmniejszenie apetytu, kwasica metaboliczna.

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko: depresja, omamy.

Nieznana: zaburzenie psychotyczne.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy.

Bardzo rzadko: aseptyczne zapalenie opon mózgowych*, drgawki, zapalenie nerwów obwodowych, ataksja, zawroty głowy.

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko: zapalenie błony naczyniowej oka.

Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo rzadko: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szumy uszne.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej lub śródpiersia

Bardzo rzadko: kaszel*, duszność*, nacieki w płucach*.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, biegunka.

Niezbyt często: wymioty.

Bardzo rzadko: zapalenie języka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: żółtaczką cholestatyczną*, martwica wątroby*, zwiększenie stężenia aminotransferaz w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Często: wysypka.

Bardzo rzadko: reakcja nadwrażliwości na światło, złuszczone zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy, utrzymująca się wysypka polekowa, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona (SJS)*, toksyczna nekroliza naskórka [zespół Lyella] (TEN)*.

Nieznana: ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa (zespół Sweeta).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko: bóle stawów, bóle mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: zaburzenia czynności nerek (czasami odnotowywane jako niewydolność nerek), zespół cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek i błony naczyniowej oka, nerkowa kwasica cewkowa.

* - patrz opis wybranych działań niepożądanych

Opis wybranych działań niepożądanych

Aseptyczne zapalenie opon mózgowych

Aseptyczne zapalenie opon mózgowych szybko przemijało po odstawieniu produktu, lecz w wielu przypadkach występowało po ponownym narażeniu na kotrimoksazol lub sam trimetoprim.

Reakcje nadwrażliwości na układ oddechowy

Kaszel, duszność, nacieki w płucach mogą być wczesnymi objawami nadwrażliwości układu oddechowego, która bardzo rzadko może spowodować zgon.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Żółtaczką cholestatyczną i martwica wątroby mogą spowodować zgon.

Ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCARs)

Zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i toksycznej nekrolizy naskórka (TEN) (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane związane z leczeniem zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii*

Bardzo rzadko: ciężkie reakcje nadwrażliwości, pokrzywka, gorączka, neutropenia, trombocytopenia, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, hiperkaliemia, hiponatremia, rabdomioliza.

Po zastosowaniu dużych dawek w leczeniu PJP odnotowywano reakcje nadwrażliwości o ciężkim przebiegu, powodujące konieczność zaprzestania leczenia produktem. Ciężkie reakcje nadwrażliwości stwierdzano u pacjentów z PJP po ponownym zastosowaniu kotrimoksazolu, czasami po przerwie w podawaniu trwającej kilka dni. Rabdomiolizę notowano u pacjentów ze stwierdzonym dodatnim mianem HIV, otrzymujących kotrimoksazol zapobiegawczo lub w leczeniu PJP.

W przypadku reakcji nadwrażliwości związanych z leczeniem kotrimoksazolem, dożylnie podanie difenhydraminy może pozwolić na kontynuację infuzji, gdy kotrimoksazol jest stosowany w leczeniu PJP.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Maksymalna dawka produktu tolerowana przez człowieka nie jest znana.

Objawy przedawkowania to: nudności, wymioty, zawroty głowy, stan splątania. Po ostrym przedawkowaniu trimetoprimu notowano zahamowanie czynności szpiku.

Leczenie

W zależności od czynności nerek, zaleca się podawanie płynów, zwłaszcza gdy wydalenie moczu jest małe.

Zarówno trimetoprim, jak i czynny sulfametoksazol można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy. Dializa otrzewnowa nie jest skuteczna.

Jeśli stwierdzi się lub podejrzewa, że nastąpiło przedawkowanie, należy natychmiast produkt odstawić.

Zakwaszenie moczu może zwiększyć wydalanie trimetoprimu. Wywołanie diurezy z alkalizacją moczu nasila eliminację sulfametoksazolu. Alkalizacja zmniejsza szybkość eliminacji trimetoprimu. W celu odwrócenia skutków niedoboru kwasu foliowego wywołanych przez wpływ trimetoprimu na szpik kostny zaleca się zastosowanie folinianu wapnia. Zaleca się wdrożenie leczenia wspomagającego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego; połączenia sulfonamidów z trimetoprimem lub jego pochodnymi, kod ATC: J01EE01

Mechanizm działania

Trimisolphar zawiera kotrimoksazol, składający się z dwóch substancji czynnych o działaniu przeciwbakteryjnym – sulfametoksazolu i trimetoprimu. Sulfametoksazol hamuje syntezę kwasu foliowego poprzez konkurencyjny antagonizm z kwasem para-aminobenzoowym (PABA). Jest to działanie bakteriostatyczne. Trimetoprim wiąże się i odwracalnie hamuje bakteryjną reduktazę kwasu dihydrofoliowego (DHFR) i blokuje wytwarzanie tetrahydrofolianu. W zależności od warunków, może działać bakteriobójczo. W ten sposób trimetoprim i sulfametoksazol hamują dwa kolejne etapy w biosyntezie puryn, a zatem kwasów nukleinowych, niezbędnych dla wielu bakterii. Działanie to prowadzi do znaczącego wzajemnego nasilenia aktywności *in vitro* tych dwóch składników.

Trimetoprim wiąże się z plazmidowym enzymem DHFR, jednak mniej ściśle niż z enzymem bakteryjnym. Powinowactwo trimetoprimu do DHFR ssaków jest około 50 000 razy mniejsze niż do enzymu bakteryjnego.

Mechanizm oporności

Badania przeprowadzone *in vitro* wykazały, że oporność bakterii rozwija się wolniej na sulfametoksazol i trimetoprim w skojarzeniu niż na poszczególne składniki oddzielnie.

Oporność na sulfametoksazol może powstać w wyniku różnych mechanizmów. Mutacje bakteryjne powodują zwiększenie stężenia PABA i w konsekwencji wykluczenie sulfametoksazolu z konkurencji, czego wynikiem jest zmniejszenie działania hamującego na syntetazę dihydropterynianową. Inny rodzaj mechanizmu oporności przenoszony za pośrednictwem plazmidu, wynika z wytwarzania zmienionego enzymu syntetazy dihydropterynianowej o zmniejszonym powinowactwie do sulfametoksazolu w porównaniu z enzymem typu „dzikiego”.

Oporność na trimetoprim, przenoszona za pośrednictwem plazmidu, wynika z wytwarzania zmienionego enzymu - reduktazy kwasu dihydrofoliowego (DHFR, ang. dihydrofolate reductase), o zmniejszonym powinowactwie do trimetoprimu w porównaniu z enzymem typu „dzikiego”.

Wiele bakterii chorobotwórczych jest wrażliwych *in vitro* na trimetoprim i sulfametoksazol w stężeniach znacznie niższych od osiąganych we krwi, płynach tkankowych i moczu po podaniu w zalecanych dawkach. Tak jak w przypadku innych leków przeciwbakteryjnych, działanie *in vitro* niekoniecznie świadczy o skuteczności klinicznej i dlatego należy wziąć pod uwagę, że zadowalające testy określające wrażliwość osiąga się tylko po zastosowaniu podłoża bez substancji działających hamująco, szczególnie tymidyny i tyminy.

Wartości graniczne wg EUCAST

EUCAST (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości)

| | |
|--|-------------------|
| <i>Enterobacteriaceae:</i> | S \leq 2; R>4 |
| <i>S. maltophilia:</i> | S \leq 4; R>4 |
| <i>Acinetobacter:</i> | S \leq 2; R>4 |
| <i>Staphylococcus:</i> | S \leq 2; R>4 |
| <i>Streptococcus ABCG:</i> | S \leq 1; R>2 |
| <i>Streptococcus pneumoniae:</i> | S \leq 1; R>2 |
| <i>Haemophilus influenzae:</i> | S \leq 0,5; R>1 |
| <i>Moraxella catarrhalis:</i> | S \leq 0,5; R>1 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> i inne nie zaliczane do <i>Enterobacteriaceae:</i> | S \leq 2* R>4* |

Aktywność trimetoprimu i trimetoprimu z sulfametoksazolem wobec enterokoków jest niepewna, a efektów klinicznych nie da się przewidzieć. Wartość ECOFF służąca do podziału szczepów na typ dziki i „nie-dziki” zarówno dla *E. faecalis*, jak i *E. faecium* wynosi 1 mg/l, a odpowiadająca jej średnica strefy zahamowania wzrostu w metodzie dyfuzyjno-krażkowej wynosi 21 mm dla trimetoprimu i 23 mm dla trimetoprimu z sulfametoksazolem.

Trimetoprim:sulfametoksazol w stosunku 1:19. Wartości graniczne wyrażono jako stężenie trimetoprimu.

S= wrażliwy, R= oporny

*Są to wartości graniczne wg CLSI (ang. Clinical and Laboratory Standards Institute - Instytut ds. Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych), ponieważ aktualnie nie są dla tych bakterii dostępne wartości graniczne wg EUCAST.

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Rozpowszechnienie oporności może być różne w zależności od szerokości geograficznej i zmienia się w czasie dla wybranych gatunków, dlatego pożądane jest uzyskanie lokalnych danych na temat oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. Należy poradzić się eksperta, gdy lokalne występowanie oporności budzi wątpliwość co do przydatności leku w niektórych rodzajach zakażeń. Informacja poniżej daje jedynie przybliżone wskazówki dotyczące prawdopodobieństwa, czy drobnoustroje będą wrażliwe na trimetoprim z sulfametoksazolem, czy nie.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące wrażliwości bakterii na trimetoprim z sulfametoksazolem.

Gatunki zwykle wrażliwe

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Staphylococcus aureus

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus pyogenes

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Enterobacter cloacae
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Salmonella spp.
Stenotrophomonas maltophilia
Yersinia spp.

Gatunki, wśród których może wystąpić oporność nabyta

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Nocardia spp.
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus pneumoniae

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Citrobacter spp.
Enterobacter aerogenes
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Providencia spp.
Serratia marcescens

Gatunki naturalnie odporne

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Pseudomonas aeruginosa
Shigella spp.
Vibrio cholerae

Wiele szczepów *Bacteroides fragilis* jest wrażliwych. Niektóre szczepy *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* i chlamydie są wrażliwe bez potwierdzonej synergii. Niektóre nie-gruźlicze prątki są wrażliwe na sulfametoksazol, ale nie na trimetoprim; mykoplazmy, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium tuberculosis* i *Treponema pallidum* nie są wrażliwe.

Zadawalające wyniki badań wrażliwości osiąga się jedynie przy zalecanych podłożach wolnych od substancji hamujących, zwłaszcza tymidyny i tyminy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie sulfametoksazolu i trimetoprimu oznaczane po godzinie od podania jest większe i występuje szybciej po podaniu dożylnym kotrimoksazolu 80 mg/16 mg w 1 ml niż po podaniu doustnym w równoważnej dawce. Stężenie w osoczu, okres półtrwania oraz stopień wydalania z moczem po podaniu kotrimoksazolu drogą doustną były zasadniczo takie same jak po podaniu drogą dożylną.

Dystrybucja

Okolo 50% trimetoprimu wiąże się z białkami osocza.

Stężenie trimetoprimu w tkankach jest zwykle większe od stężenia stwierdzanego w osoczu, szczególnie duże stężenia występują w płucach i nerkach. Większe niż w osoczu stężenia trimetoprimu stwierdzano w żółci, płynie i tkance gruczołu krokowego, płwocinie i wydzielinie pochwy. Stężenia

trimetoprimu w cieczy wodnistej, mleku kobiecym, płynie mózgowo-rdzeniowym, płynie ucha środkowego, płynie maziowym, płynie tkankowym (śródmiażdżowym) są wystarczające do osiągnięcia działania przeciwbakteryjnego. Trimetoprim przenika do płynu owodniowego i tkanek płodu, osiągając stężenie zbliżone do stężenia stwierdzanego w surowicy matki.

Okolo 66% sulfametoksazolu wiąże się z białkami osocza.

Stężenie postaci czynnej sulfametoksazolu w płynie owodniowym, cieczy wodnistej, żółci, płynie mózgowo-rdzeniowym, płynie ucha środkowego, płwocinie, płynie maziowym, płynie tkankowym (śródmiażdżowym) wynosi od 20% do 50% sulfametoksazolu znajdującego się w osoczu.

Metabolizm

Trimetoprim nie indukuje własnego metabolizmu i dlatego nie jest wymagana modyfikacja dawki podczas długotrwałego leczenia.

Eliminacja

Okres półtrwania trimetoprimu u osób z prawidłową czynnością nerek wynosi od 8,6 do 17 godzin. Jest zwiększony o współczynnik od 1,5 do 3,0, jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 10 ml/min. Nie odnotowano znaczących różnic u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi pacjentami.

Trimetoprim jest wydalany głównie przez nerki - w ciągu 24 godzin jest wydalane około 50% dawki, w postaci niezmienionej. W moczu zidentyfikowano kilka metabolitów trimetoprimu. Stężenie trimetoprimu w moczu jest zmienne.

Okres półtrwania sulfametoksazolu u osób z prawidłową czynnością nerek wynosi od 9 do 11 godzin. Nie stwierdzono zmian wartości okresu półtrwania postaci czynnej sulfametoksazolu u osób ze zmniejszoną czynnością nerek, ale jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 25 ml/minutę, obserwuje się wydłużenie okresu półtrwania głównego, acetylowanego metabolitu.

Sulfametoksazol jest wydalany przede wszystkim przez nerki; od 15% do 30% dawki wydalanej w moczu jest w postaci aktywnej. U pacjentów w podeszłym wieku stwierdzano zmniejszony klirens nerkowy sulfametoksazolu.

Specjalne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Okres półtrwania w fazie eliminacji trimetoprimu jest zwiększony o współczynnik 1,5-3,0, gdy klirens kreatyniny jest mniejszy niż 10 ml/minutę. W przypadku klirensu kreatyniny poniżej 30 ml/min, dawkowane kotrimoksazolu należy zmniejszyć (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkim uszkodzeniem mięszu wątroby, ponieważ mogą być zmiany we wchłanianiu i metabolizmie trimetoprimu i sulfametoksazolu.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym obserwowano niewielkie zmniejszenie klirensu nerkowego sulfametoksazolu, ale nie trimetoprimu.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka obu składników produktu Trimesolpar, trimetoprimu i sulfametoksazolu u dzieci i młodzieży z prawidłową czynnością nerek zależy od wieku. Eliminacja trimetoprimu i sulfametoksazolu jest zmniejszona u noworodków, podczas pierwszych dwóch miesięcy życia, w okresie późniejszym zarówno trimetoprim, jak i sulfametoksazol charakteryzują się większą eliminacją z większym klirensiem i krótszym okresem półtrwania w fazie eliminacji. Różnice są największe u młodszych niemowląt (>1,7 miesięcy do 24 miesięcy) i zmniejszają się wraz z wiekiem,

w porównaniu do małych dzieci (od 1 roku do 3,6 lat), dzieci (7,5 lat do <10 lat) oraz dorosłych (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Trimetoprim i sulfametoksazol, podawane w dawkach wielokrotnie przekraczających dawki stosowane u ludzi, powodowały rozszczep podniebienia i inne nieprawidłowości płodu u szczurów, co jest typowe dla antagonistów kwasu foliowego. Działaniu trimetoprimu zapobiegano poprzez podanie kwasu foliowego w diecie. Po podaniu królikom trimetoprimu w dawkach przekraczających dawki terapeutyczne stosowane u ludzi, stwierdzano utratę płodów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy
Etanol 96%
Etanoloamina
Sodu wodorotlenek
Sodu wodorotlenek 10% (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Przygotowanego roztworu do infuzji produktu Trimesolphar nie należy mieszać z innymi lekami ani z innymi niż wymienione w punkcie 6.6 roztworami do infuzji.

6.3 Okres ważności

2,5 roku

Okres ważności produktu po rozcieńczeniu

Po rozcieńczeniu produktu (patrz punkt 6.6) wykazano chemiczną i fizyczną trwałość przez 6 godzin w 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać ampułki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki ze szkła bezbarwnego w tekturowym pudełku.
10 ampulek po 5 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Trimesolphar, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego i przed podaniem należy go rozcieńczyć.

Produkt Trimesolphar należy rozcieńczyć bezpośrednio przed użyciem. Po dodaniu produktu Trimesolphar do roztworu do infuzji, należy sporządzoną mieszaninę silnie wstrząsnąć w celu

dokładnego wymieszania. W przypadku stwierdzenia strąków lub pojawienia się kryształów przed zmieszaniem lub podczas infuzji, mieszaninę należy zniszczyć i sporządzić nową.

Zaleca się następujący schemat rozcieńczania produktu Trimesolphar:

- 1 ampulka (5 ml) produktu Trimesolphar w 125 ml roztworu do infuzji
- 2 ampułki (10 ml) produktu Trimesolphar w 250 ml roztworu do infuzji
- 3 ampułki (15 ml) produktu Trimesolphar w 500 ml roztworu do infuzji

Dopuszcza się stosowanie następujących roztworów do infuzji w celu rozcieńczenia produktu Trimesolphar:

- 5% i 10% roztwór glukozy,
- 0,9% roztwór NaCl,
- roztwór Ringera,
- 0,45% roztwór NaCl z 2,5% roztworem glukozy.

Przygotowanego roztworu do infuzji produktu Trimesolphar nie należy mieszać z innymi lekami ani z innymi niż wyżej wymienione, roztworami do infuzji.

Infuzję należy podawać w ciągu około 60 do 90 minut; czas trwania infuzji zależy od stopnia nawodnienia pacjenta.

Jeżeli pacjentowi nie można podać dużych ilości płynów, dopuszcza się zastosowanie większego stężenia kotrimoksazolu – 5 ml w 75 ml 5% glukozy. Sporządzony roztwór należy podawać w infuzji w czasie nie dłuższym niż godzina.

Okres ważności rozcieńczonego produktu po rozcieńczeniu – patrz punkt 6.3.

Instrukcja otwierania ampulki

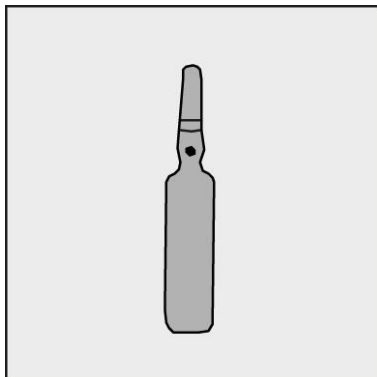
Przed otwarciem ampulki należy upewnić się, że cały roztwór znajduje się w dolnej części ampulki. Można delikatnie potrząsnąć ampulką lub postukać w nią palcem, aby ułatwić spłynięcie roztworu. Na każdej ampulce umieszczono kolorową kropkę (patrz rysunek 1.) jako oznaczenie znajdującego się poniżej niej punktu nacięcia.

- Aby otworzyć ampulkę należy trzymać ją pionowo, w obu dłoniach, kolorową kropką do siebie - patrz rysunek 2. Górną część ampulki należy uchwycić w taki sposób, aby kciuk znajdował się powyżej kolorowej kropki.

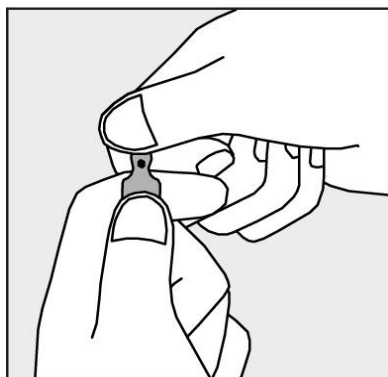
- Nacisnąć zgodnie ze strzałką umieszczoną na rysunku 3.

Ampułki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku, należy je otwierać bezpośrednio przed użyciem. Pozostałą zawartość niez użytkego produktu należy zniszczyć zgodnie z obowiązującymi przepisami.

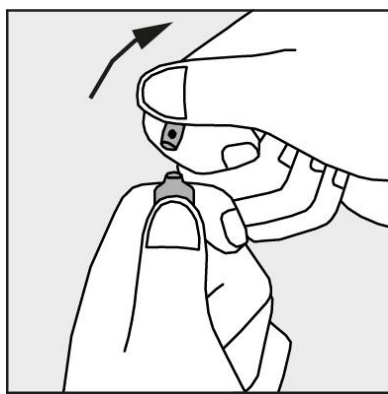
Rysunek 1.



Rysunek 2.



Rysunek 3.



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pełpińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1086

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.09.1984 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.03.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO