

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
СУМЕТРОЛІМ®
(SUMETROLIM®)

Склад:

діючі речовини:

1 мл сиропу містить 25 мг сульфаметоксазолу та 5 мг триметоприму;

допоміжні речовини: сахароза, ксантанова камедь, спирт анісовий, сахарин натрію, метилпарагідроксибензоат (Е 218), пунцовий 4R (Е 124), вода очищена.

Лікарська форма. Суспензія оральна.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування.

Код АТС J01E E01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції ЛОР-органів та дихальних шляхів: гострий і хронічний бронхіт, бронхоектази, пневмонія (в тому числі спричинена *Pneumocystis carinii*), фарингіт, ангіна (при інфекціях, спричинених β -гемолітичними стрептококами групи А, частота ерадикації не цілком достатня), синусит, середній отит.

Інфекції нирок і сечовивідних шляхів: гострий і хронічний цистит, пієлонефрит, уретрит, простатит, м'який шанкр.

Інфекції травного тракту: черевний тиф і паратиф, шигельози (спричинені чутливими штамми *Shigella flexneri* і *Shigella sonnei*, якщо показана антибактеріальна терапія), діарея «мандрівника», спричинена ентеротоксичними штамми *Escherichia coli*, холера.

Інші бактеріальні інфекції: гострий і хронічний остеомієліт, бруцельоз, нокардіоз, актиномікоз, токсоплазмоз, південноамериканський бластомікоз.

Противоказання.

Підвищена чутливість до триметоприму і сульфаметоксазолу (включаючи сульфаніламідні похідні, протидіабетичні засоби типу сульфонілсечовини, а також тіазидні діуретики) та інших компонентів препарату.

Гострий гепатит, порушення функції печінки, порфірія.

Захворювання крові, порушення гемопоєзу, анемія, викликана дефіцитом фолієвої кислоти, дефіцит глюкози-6-фосфатдегідрогенази.

Ниркова недостатність, яка характеризується кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв (за винятком випадків проведення гемодіалізу).

Недоношені діти до 1 року, а також доношені діти до 6 тижнів життя; лікування цим препаратом дітей до 3 місяців можна проводити лише після ретельного зважування користі та ризику для дитини.

Період вагітності та годування груддю.

Пацієнтам, які проходять курс хіміотерапії.

Не можна призначати в комбінації з дофетилідом.

Спосіб застосування та дози.

Суспензію слід приймати з достатньою кількістю води 2 рази на добу (вранці і ввечері), бажано після їжі. Дозування проводиться за допомогою 5 мл мірної ємкості з 1 мл позначками, яка додається.

Дорослі і діти віком від 12 років.

Звичайна початкова доза становить 32 мл Суметроліму®, розподілена на 2 прийоми (вранці і ввечері). Препарат слід приймати після їжі і запивати великою кількістю рідини. Пацієнтам, які страждають від серйозних інфекцій, можна призначати більшу дозу, при цьому максимальна разова доза не повинна перевищувати 48 мл, розподілена на 2 прийоми. За необхідності проведення підтримуючої терапії протягом 14 днів і більше рекомендується застосовувати добову дозу 16 мл, розподілену на 2 прийоми.

Діти.

Рекомендована добова доза для дітей в основному становить 6 мг триметоприму і 30 мг сульфаметоксазолу на кг маси тіла, яку застосовують в два прийоми. Рекомендується така схема лікування:

Вік дитини	Доза застосування (кожні 12 годин) мл суспензії
6 тижнів – 6 місяців	2 - 4 мл
6 місяців – 2 роки	4 - 8 мл
Від 2 років до 6 років	8 - 12 мл
Від 6 років до 12 років	12 - 16 мл

Тривалість лікування.

При гострих інфекціях рекомендується мінімум 5-денний курс лікування. Можна також продовжувати лікування до зникнення симптомів захворювання, а після цього ще протягом не менше 2 днів. Для жінок з неускладненим гострим циститом може бути достатнім 3-денне лікування, тоді як для дітей з таким самим захворюванням краще проводити лікування протягом 5 - 7 днів. При таких захворюваннях, як простатит і гострий бруцельоз, курс лікування повинен тривати не менше 4 тижнів, а при нокардіозі лікування має тривати ще довше.

Неускладнена гонорея: лікування може проводитися протягом 1 дня при застосуванні дози 80 мл, розподіленої на 2 прийоми (вранці та ввечері). Можна також провести 2-денне лікування за допомогою дози 64 мл, розподіленої на 2 прийоми. Для таких схем лікування більш практичним може бути застосування таблеток.

При пневмонії, спричиненій *Pneumocystis carinii*, рекомендується застосовувати 20 мг триметоприму і 100 мг сульфаметоксазолу на кг маси тіла на добу. Цю дозу слід ділити на 4 прийоми на добу, а лікування має тривати протягом 14 - 21 дня.

Для профілактики інфекції, спричиненої *Pneumocystis carinii*, дорослим рекомендується призначати добову дозу 32 мл або 32 мл суспензії через день або по 32 мл двічі на добу протягом періоду з високим ризиком інфекції. Для профілактичного лікування дітей дозу необхідно підбирати, враховуючи вік дитини і масу тіла, а також схему лікування – введення препарату 1 раз на добу або лікування протягом 3 послідовних днів. При такому лікуванні застосовується доза, яка еквівалентна 150 мг триметоприму і 750 мг сульфаметоксазолу на 1 м² поверхні тіла на добу. Для пацієнтів з порушенням функції нирок дозу можна підбирати за такою схемою:

Рівень креатиніну у сироватці крові		Добова доза (% від звичайної дози)	Частота застосування
Кліренс креатиніну, мл/хв.	Кліренс креатиніну, ммоль/л		
> 25	Чоловіки: < 265 Жінки: < 175	100	Через кожні 12 годин
15 - 25	Чоловіки: 265 - 620 Жінки: 175 - 400	50	Через кожні 12 або 24 години
< 15	Чоловіки: > 620 Жінки: > 400	Препарат не рекомендується застосовувати *	

* Крім випадків, коли проводиться гемодіаліз.

Пацієнтам, яким проводиться гемодіаліз, можна застосовувати половину від звичайної дози перед гемодіалізом. Після закінчення цієї процедури можна ввести 50 % від раніше застосованої дози. Гемодіаліз триває 4 години, протягом яких з організму виводиться 44 % триметоприму і 57 % сульфаметоксазолу. Суметролім® не рекомендується застосовувати у дні, коли гемодіаліз не проводиться.

Побічні реакції.

З боку травного тракту: часто виникають нудота, блювання, діарея та анорексія. Іноді розвивається стоматит і глосит, а дуже рідко – панкреатит і псевдомембранозний коліт. Лікування Суметролімом® може призвести до збільшення рівня білірубіну і трансаміназ у сироватці крові. Гепатит і холестаз розвиваються рідко.

З боку шкіри та підшкірних тканин: часто з'являються висипання. Може виникнути фоточутливість, а в деяких випадках – ексфолюативний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла (токсичний епідермальний некроліз), пурпура Шенлейн-Геноха.

Алергічні реакції: у поодиноких випадках відзначали такі небажані ефекти, як підвищення температури, алергічний міокардит, сироваткова хвороба, ангіоневротичний набряк, вузликовий періартеріт, червоний системний вовчак. Дуже рідко може з'явитись алергічний еозинофільний альвеоліт, який є потенційно небезпечним для життя. Сильні алергічні реакції виникають дуже рідко, але вони також можуть становити загрозу для життя. Тому при появі еритродермії, висипу, свербіжів і перших ознак розладу дихання рекомендується припинити лікування Суметролімом®.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, стомленість, безсоння. Іноді з'являється дзвін у вухах, атаксія, судоми, периферичний неврит, галюцинації, депресія, апатія. Як один з нечастих і транзиторних побічних ефектів відзначався асептичний менінгіт, який зникав після припинення лікування Суметролімом®.

З боку системи крові: може виникати тромбозопенія, нейтропенія та лейкопенія. Іноді з'являється агранулоцитоз, мегалобластична анемія та метгемоглобінемія. У пацієнтів з дефіцитом глюкози-6-фосфатдегідрогенази Суметролім® може спричинити гемолітичну анемію. При дефіциті фолієвої кислоти та вітаміну В₁₂ збільшується ймовірність розвитку анемії, мегалобластичного стану або нейтропенії.

З боку нирок та сечовиділення: в поодиноких випадках – порушення функції нирок, інтерстиціальний нефрит, збільшення концентрації сечовини і/або креатиніну, кристалурія.

Метаболічні порушення: у людей літнього віку і при застосуванні високих доз Суметроліму може розвиватись гіперкаліємія та гіпернатріємія.

З боку опорно-рухового апарату: може виникати біль у суглобах та/або м'язах, описані рідкі випадки рабдоміолізу.

У хворих на СНІД, які застосовують Суметролім® у високій дозі, можуть з'являтися нейтропенія, висипи, збільшуватись рівень креатиніну та ферментів печінки у сироватці крові.

Передозування.

Симптоми: головний біль, нудота, блювання, анорексія, коліки, порушення зору, сплутаність свідомості, підвищення температури, петехії, пурпура, жовтяниця, пригнічення функції кісткового мозку. Зміни з боку системи кровотворення здебільшого виникають пізніше. Може з'являтися гематурія, кристалурія та анурія.

Рекомендується симптоматичне лікування, промивання шлунка, форсований діурез. У виведенні сульфаметоксазолу може допомогти алкалізація сечі, але при цьому зменшується виділення триметоприму. Гемодіаліз дозволяє лише частково вивести з організму обидва компоненти Суметроліму®, а перитонеальний діаліз взагалі не впливає на виділення препарату. Реакції підвищеної чутливості можна усунути за допомогою стероїдних препаратів.

У разі пригнічення функції кісткового мозку, спричиненого довготривалим застосуванням вищих доз Суметроліму, призначають 5-15 мг лейковорину на добу до нормалізації гемопоезу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат не застосовують в період вагітності та годування груддю, оскільки досвід його застосування недостатній.

Діти. Препарат не слід застосовувати недоношеним дітям до 1 року, а також доношеним дітям до 6 тижнів життя. Лікування Суметролімом дітей до 3 місяців можна проводити лише після ретельного зважування користі та ризику для дитини.

Особливості застосування.

Досить рідко під час лікування можуть виникати серйозні побічні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла (токсичний, епідермальний некроліз), фульмінантний некроз печінки, агранулоцитоз, апластична анемія, дискразії крові, тяжкі реакції гіперчутливості. Застосування Суметроліму слід негайно припинити у випадку появи висипання на шкірі або ранніх симптомів наведених тяжких реакцій (біль у горлі, гарячка, біль у суглобах, блідість шкіри, пурпура або жовтяниця, які не можна пояснити іншими причинами). Кашель, задишка і розвиток легеневої інфільтрації також можуть бути ознакою реакції гіперчутливості.

Призначення препарату вимагає особливої обережності також за наявності випадків тяжкої алергії або бронхіальної астми в анамнезі.

Слід бути особливо обережними при застосуванні Суметроліму у літніх пацієнтів, при ураженні нирок або печінки або прийомі супутніх препаратів. Найпоширенішими побічними ефектами є тяжкі шкірні реакції, пригнічення кісткового мозку і тромбоцитопенія. Літні пацієнти, які отримують лікування діуретиками, особливо ті, які приймають ті азиди та схильні до розвитку тромбоцитопенічної пурпури.

Пацієнтам з порушенням функції нирок рекомендується застосовувати знижені дози. Тому у таких пацієнтів бажано визначати концентрацію препарату у плазмі крові.

У літніх пацієнтів на фоні дефіциту фолієвої кислоти можуть виникати гемопоетичні побічні ефекти, характерні для дефіциту фолієвої кислоти. В осіб літнього віку, а також у пацієнтів з високою імовірністю дефіциту фолієвої кислоти (хронічний алкоголізм, прийом протисудомної терапії, мальабсорбція, ниркова недостатність) необхідно розглянути додаткове призначення фолієвої кислоти. Частота виникнення побічних ефектів також підвищується у пацієнтів хворих на СНІД, з іншими хронічними захворюваннями (наприклад, печінкова або ниркова недостатність).

Компонент Суметроліму - триметоприм може спричинити гіперкаліємію у пацієнтів, які використовують інші препарати, які підвищують рівень калію або в яких порушений метаболізм калію (наприклад, при хронічній нирковій недостатності). У таких випадках може бути необхідним регулярний контроль електролітів або припинення лікування, якщо спостерігається гіперкаліємія.

Переважно в перші декілька днів лікування препарат може індукувати гіпоглікемію, навіть у пацієнтів без діабету. Пацієнти із захворюваннями печінки або нирок, з недостатнім харчуванням при застосуванні високих доз особливо схильні до розвитку гіпоглікемії.

Під час лікування для уникнення кристалурії потрібно забезпечити адекватний прийом рідини, принаймні 1,5 л. Ризик кристалурії збільшується при недостатньому харчуванні.

При тривалому застосуванні потрібно регулярно контролювати показники формули крові, тромбоцитів, функції нирок і печінки та осаду сечі. Для послаблення гематологічних ефектів під час лікування можна додавати фолієву кислоту без ризику будь-якого зменшення антибактеріальних ефектів препарату.

При дефіциті глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази Суметролім може провокувати гемоліз.

При тонзилофарингіті, викликаному бета-гемолітичним стрептококом-А, повинні обиратися препарати, які містять пеніцилін, оскільки комбінація не забезпечує ерадикацію бактерій і тому не може запобігти виникненню ускладнень, наприклад ревматичної гарячки.

Якщо під час лікування Суметролімом® у пацієнта з'явилася сильна або стійка діарея, необхідно розглянути можливість появи псевдомембранозного коліту. У такому разі лікування препаратом слід припинити і застосувати перорально метронідозол, а при його неефективності – ванкоміцин. Лікування Суметролімом у пацієнтів з порфірією або захворюванням щитоподібної залози потребує особливої обережності, оскільки і триметоприм, і сульфаметоксазол можуть індукувати рецидив або загострення цих захворювань.

Оскільки Суметролім здатний зумовити розвиток фоточутливості, пацієнтам потрібно радити уникати прямого сонячного світла або використовувати захисний одяг і/або фотозахисні препарати під час лікування.

Слід бути обережними призначаючи Суметролім пацієнтам з ментальним сповільненням, пов'язаним з Х-хромосою, оскільки дефіцит фолієвої кислоти може призвести до загострення психомоторних розладів.

100 мл суспензії містить 53 мг цукру. Цю кількість необхідно враховувати при успадкованій непереносимості фруктози, синдромі порушеної абсорбції глюкози і дефіциті сахарози/ізомальтази, а також при лікуванні пацієнтів з цукровим діабетом.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Немає клінічних даних які свідчать, що Суметролім® впливає на здатність керувати автотранспортом та працювати зі складними механічними засобами.

Якщо під час лікування розвиваються побічні ефекти з боку нервової системи, слід уникати керувати автотранспортом та працювати зі складними механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Щодо хімічної структури, похідні сульфонаміду тісно пов'язані з діуретиками (наприклад, ацетазоламідом, тіазідами) і пероральними протидіабетичними засобами. Існує можливість виникнення перехресної гіперчутливості цих складових. Рідко у пацієнтів, які отримують сульфонаміди, виникає посилення діурезу і/або гіпоглікемія.

У хворих літнього віку, що приймали водночас деякі діуретики (в основному, тіазиди), спостерігалася підвищена частота тромбоцитопенії.

Суметролім® посилює ефект пероральних антикоагулянтів (кумаринів). Відповідно, при застосуванні препарату в пацієнтів, які отримують пероральні антикоагулянти, потрібно ретельніше моніторувати протромбіновий час і, у разі необхідності, коригувати дозу антикоагулянта.

При одночасному застосуванні Суметролім® збільшує періоду напіввиведення фенітоїну на 39 % і зменшує його метаболічний кліренс на 27 %, що може призвести до токсичності фенітоїну. При одночасному призначенні двох препаратів рекомендують ретельний контроль клінічних симптомів та рівня фенітоїну в крові.

Сульфаніламід конкурентно гальмують зв'язування метотрексату з білками плазми, що призводить до збільшення концентрації цього препарату в плазмі крові, яка досягає токсичного рівня метотрексату.

Додаткове застосування фолієвої кислоти може розглядатися для зменшення ризику гемопоетичних побічних ефектів.

У хворих після трансплантації нирки, що водночас одержували триметоприм та сульфаметоксазол і циклоспорин, спостерігалася оборотне погіршення ниркової функції.

Переважно в літніх пацієнтів одночасне застосування Суметроліму® і дигоксину може призвести до підвищення концентрації останнього препарату в сироватці. Тому може виявитися необхідним моніторування рівнів дигоксину в сироватці.

Індометацин та інші нестероїдні протизапальні засоби можуть підвищувати концентрацію сульфонамідного компонента.

Окремі повідомлення дозволяють припускати, що при одночасному призначенні Суметроліму[®] хворим, що одержують піриметамін для профілактики малярії в дозах понад 25 мг на тиждень, у них може розвинутися мегалобластна анемія.

Суметролім[®] може знижувати ефективність трициклічних антидепресантів.

Подібно до інших сульфонамідів, Суметролім[®] також підвищує ефективність пероральних протидіабетичних засобів. Тому під час призначення Суметроліму[®] слід ретельніше контролювати метаболізм вуглеводів.

Одночасне призначення триметоприму і препаратів (наприклад, амантадину і прокаїнаміду), які є катіонами при фізіологічній рН і частково елімінуються шляхом каналцевої секреції, може призвести до підвищення концентрації кожної з одночасно призначених речовин.

Лабораторні тести

Триметоприм може впливати на визначення метотрексату, якщо редуктаза дигідрофолієвої кислоти використовується для конкурентного протеїн-зв'язуючого тесту.

Суметролім[®] може впливати на визначення креатиніну, яке виконується реакцією лужного пікрату Джаффе. Цей вплив веде до підвищення показників тесту на приблизно 10%.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Суметролім[®] містить дві активні речовини, які мають синергічну дію, блокуючи два ферменти, що каталізують послідовні стадії біосинтезу фолієвої кислоти в мікроорганізмах. Завдяки цьому механізму бактерицидна дія *in vitro* досягається звичайно вже при таких концентраціях, в яких окремі компоненти виявляють лише бактериостатичний ефект. Крім того, Суметролім[®] часто буває ефективний проти збудників, стійких до одного з його компонентів. Комбінація компонентів Суметроліму[®] зменшує ризик розвитку резистентності.

In vitro антибактеріальна дія Суметроліму[®] охоплює широкий спектр грампозитивних і грамнегативних патогенних, а також протозойних мікроорганізмів.

Грампозитивні мікроорганізми: *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus* (в 90 %), коагулазо-негативні *staphylococcus*;

грамнегативні мікроорганізми: *Aeromonas spp.*, *Bartonella henselae*, *Bordetella pertussis*, *Chlamydia trachomatis*, *Escherichia coli* (у 70 %), *Haemophilus ducrey*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus spp.*, *Burkholderia(Pseudomonas) cepacia* (*Burkholderia(Pseudomonas) pseudomallei*, *Salmonella spp.*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi* (у 90 %), *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica* (у 90 %), *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*;

протозойні збудники: *Isospora belli*, *Plasmodium spp.*, *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*;

частково чутливі мікроорганізми: *Brucella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Serratia marcescens*, *Shigella spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*;

резистентні мікроорганізми: *Mycoplasma spp* *Mycobacterium tuberculosis*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Treponema pallidum*.

Фармакокінетика. При прийомі внутрішньо обидва компоненти швидко і практично повністю всмоктуються в кишково-шлунковому тракті. Максимальна концентрація в крові досягається через 1 - 4 години, антибактеріальна концентрація зберігається протягом 7 годин; через 24 години після одноразового прийому в плазмі виявляються невеликі кількості. 42 - 46 % триметоприму і 66 % сульфаметоксазолу зв'язуються з білками плазми. Обидві речовини біотрансформуються в печінці (ацетилювання) з утворенням неактивних метаболітів.

Однаковою мірою розподіляються в організмі, проходять через гістогематичні бар'єри, утворюють у легенях і сечі концентрації, які перевищують вміст у плазмі; в інших органах і тканинах накопичуються меншою мірою. Мають однакову швидкість елімінації, час напіввиведення у дорослих – 10 - 11 годин. У дітей час напіввиведення значно коротший і залежить від віку: до 1-го року – 7 - 8 годин, 1 - 10 років – 5 - 6 годин. В осіб літнього віку і

пацієнтів з порушенням функції нирок час напіввиведення підвищується. Виводиться нирками у вигляді метаболітів і в незмінному вигляді (80 % триметоприму і 30 % сульфаметоксазолу) шляхом гломерулярної фільтрації і канальцевої секреції.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: густа суспензія без грудочок, лілово-рожевого кольору, солодкувата на смак з гіркуватим присмаком, з запахом анісу.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 15 °С у захищеному від світла місці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 100 мл суспензії у флаконах з коричневого скла з алюмінієвою кришечкою та 5 мл мірною ємкістю у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробники.

ВАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

Місцезнаходження.

EGIS Pharmaceuticals PLC, 1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38, HUNGARY/ ВАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, 1106 м. Будапешт, вул. Керестурі, 30-38, Угорщина