

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Trimezol 80/400 mg töflur.

### 2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver tafla inniheldur: 400 mg af súlfametoxazóli og 80 mg af trímétóprími .

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Töflur.

Hvítar, kringlóttar, flatar töflur með skáa á báðum hliðum og deiliskoru á annarri hliðinni, 13 mm í þvermál.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Trimezol ætti aðeins að nota þegar ávinningur af meðferðinni vegur þyngra en hugsanleg áhætta að mati læknisins. Ef unnt er á að nota eitt sýklalyf.

Næmi baktería gagnvart sýklalyfjum *in vitro* er breytilegt eftir landsvæðum og tíma. Alltaf á að hafa í huga aðstæður á hverjum stað við val á sýklalyfjameðferð.

- 1) Meðferð og fyrirbyggjandi meðferð (frum- og framhaldsmeðferð) gegn *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) hjá fullorðnum og börnum.
- 2) Meðferð og fyrirbyggjandi meðferð gegn bogfrymlasótt (toxoplasmosis), meðferð við nókardíusýki (nocardiosis).
- 3) Meðferð við þvagfærasýkingum og bráð versnun á langvinnri berkjubólgu, þegar staðfest hefur verið að um bakteríur er að ræða sem eru nærmar fyrir Trimezol og góð ástæða liggur fyrir vali þessarar samsetningar fram yfir stakt sýklalyf.
- 4) Meðferð við bráðri miðeyrnabólgu þegar góð ástæða liggur fyrir vali þessarar samsetningar fram yfir eitt sýklalyf.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal haldið áfram þar til sjúklingur hefur verið einkennalaus í tvo daga. Flestir þurfa meðferð í að minnsta kosti 5 daga. Ef klínískur bati hefur ekki komið fram eftir 7 daga meðferð, skal endurmeta sjúklinginn.

Venjulegur skammtur hjá fullorðnum og börnum 12 ára og eldri: 2 töflur tvisvar á dag.

*Börn:* Nota skal lyfjaform sem hentar betur.

6 vikna - 5 mánaða: 120 mg tvisvar á dag

6 mánaða til 5 ára: 240 mg tvisvar á dag

6 ára - 11 ára: 480 mg tvisvar á dag

*Aldraðir:* Sami skammtur og fyrir fullorðna. Gæta skal varúðar þar sem aldraðir eru viðkvæmari fyrir aukaverkunum og meiri líkur eru á að þeir verði fyrir alvarlegum áhrifum einkum þegar til staðar eru

aðstæður sem gera meðferðina erfiðari viðfangs, t.d. skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi og/eða samhliða notkun annarra lyfja.

*Meðferð við Pneumocystis jiroveci (P. carinii) sýkingu:* Venjulegur skammtur er 20 mg af trímétóprími og 100 mg af súlfametoxazóli á hvert kg líkamsþyngdar á dag í 2 eða fleiri skömmtum. *Til varnar gegn sýkingum af völdum Pneumocystis jiroveci (P. carinii):* Eftirfarandi meðferðaráætlanir hafa verið notaðar;

Tvær töflur á dag í sjö daga eða  
tvær töflur á dag þrisvar í viku, annan hvern dag eða  
tvær töflur tvisvar á dag þrisvar í viku, annan hvern dag.

*Meðferð við nókardíusýki (nocardiosis):* Sex til átta töflur á dag í allt að 3 mánuði.

*Meðferð við og til varnar gegn bogfrymlasótt (toxoplasmosis):* Eins og meðferð til varnar gegn *Pneumocystis jiroveci (P. carinii)*.

Eftirfarandi meðferðaráætlanir eru ráðlagðar hjá sjúklingum 12 ára og eldri með skerta nýrnastarfsemi:

Kreatínínúthreinsun (ml/mín.)	Ráðlagður skammtur
>30	Venjulegur skammtur
15 til 30	Helmingur af venjulegum skammti
<15	Notkun ekki ráðlögð

Ráðlagt er að mæla þétni súlfametoxazóls í plasma með tveggja til þriggja daga millibili í sýnum sem tekin eru 12 klst. eftir gjöf. Ef þétni súlfametoxazóls fer yfir 150 míkróg/ml, skal gera hlé á meðferð þar til gildið hefur lækkað niður fyrir 120 míkróg/ml.

Æskilegt gæti verið að taka Trimezol með mat eða drykk til að lágmarka líkur á meltingartruflunum.

*Lyfjagjöf*  
Til inntöku.

### 4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir trímétóprími, súlfónamíðum eða einhverju hjálparefnanna í töflunni.
- Þungun - einkum á tímabilinu rétt fyrir fæðingu (sjá kafla 4.6).
- Alvarleg lifrabilun eða greinileg starfsvefjarskemmd (parenchymal), gula.
- Alvarlegar truflanir á blóðhag og porfýría.
- Alvarlega skert nýrnastarfsemi þegar ekki er hægt að gera endurteknar mælingar á þétni í plasma.
- Ekki ætti að gefa nýburum Trimezol á fyrstu 6 vikunum, nema við meðferð/til varnar gegn *Pneumocystis jiroveci (P. carinii)* hjá ungbörnum 4 vikna gömlum eða eldri.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Dauðsföll hafa orðið vegna alvarlegra húð-, lifrar- og blóðsjúkdóma, vanmyndunarblóðleysis og ofnæmis í öndunarvegi. Hætta á notkun Trimezol strax ef útbrot í húð koma fram.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með alvarlegt ofnæmi og astma.

Ekki ætti að nota Trimezol við meðferð gegn *Str. pyogens*.

Gæta skal varúðar þar sem aldraðir eru viðkvæmari fyrir aukaverkunum og líklegri að áhrifin geti orðið alvarleg, einkum þegar til staðar eru aðstæður sem gera meðferðina erfiðari viðfangs, t.d. skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi og/eða samhliða notkun annarra lyfja.

Trímétóprím hefur reynst skerða umbrot fenýlalaníns, en þetta skiptir sjúklinga með fenýlketónmigu, á viðeigandi sérfaði, engu máli.

Gera skal blóðtalningu hjá sjúklingum í langvinnri meðferð mánaðarlega. Eins og á við um öll súlfónamíð eru blóðmeini hugsanleg, einkum hjá öldruðum sjúklingum. Trimezol gæti valdið blóðlýsu

hjá næmum sjúklingum sem skortir glúkósa-6-fosfat dehydrógenasa. Fylgjast skal nákvæmlega með kalíumgildum hjá sjúklingum sem eiga blóðkalíumhækkun á hættu.

Ef um er að ræða skerta nýrnastarfsemi er breytt meðferðaráætlun ráðlögð, samfara mælingum á þéttni í plasma. Þvagmagni skal alltaf viðhaldið, hætta á kristalmigu er aukin hjá vannærðum sjúklingum. Uppbótarmeðferð með fólati getur verið nauðsynleg hjá sjúklingum sem hætt er við fólatskortni svo sem öldruðum, eða þegar stórir skammtar af Trimezol eru gefnir í langan tíma. Greint hefur verið frá aukningu á risakímfrumum (megaloblasts) við langvinna meðferð, sem hafa gengið tilbaka við meðferð með fólínsýru.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Gæta skal varúðar þegar Trimezol er gefið sjúklingum sem fá:

- ACE-hemla: hætta á alvarlegri blóðkalíumhækkun.
- Svæfinga- og deyfingalyf: aukin hætta á methemóglóbíndreyra þegar súlfonamíð eru gefin ásamt prílókaíni.
- Lyf gegn hjartsláttartruflunum: aukin hætta á hjartsláttartruflunum í sleglum með amíódaróni. Þéttni dofetilíðs jókst verulega í plasma við samhliða gjöf Trimezol sem leiddi til aukinnar lengingar á QT bili af völdum dofetilíðs og hættu á hjartsláttartruflunum.
- Sýklalyf: þéttni dapsóns og Trimezol í sermi er hugsanlega hækkuð þegar bæði lyfin eru til staðar. Verið viðbúin methemóglóbíndreyra af völdum dapsón eitrunar. Aukin hætta er á kristalmigu þegar súlfonamíð eru gefin ásamt metenamíni. Samhliða gjöf Trimezol og rífampicíns gæti valdið hækkun á rífampicíngildum í sermi og stýtt helmingunartíma trímétópríms í plasma.
- Segavarnarlyf: áhrif acenokúmaróls og warfaríns aukast.
- Sykursýkislyf: áhrif súlfónýlúrealyfja aukast.
- Flogaveikilyf: Trimezol lengir helmingunartíma fenýtóíns og samhliða gjöf gæti leitt til of mikilla áhrifa fenýtóíns. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með ástandi sjúklings og þéttni fenýtóíns í sermi.
- Andfólöt: ef meðferðin er talin viðeigandi hjá sjúklingum sem taka andfólöt, skal íhuga uppbótarmeðferð með fólati.
- Lyf gegn malaríu: hætta á risakímfrumublóðleysi við skammta af pírimetamíni sem eru stærri en 25 mg á viku.
- Veirulyf: þéttni lamivúdíns í plasma eykst - forðist samhliða notkun stórra skammta af Trimezol. Samhliða notkun með zídóvúdíni gæti aukið hættuna á aukaverkunum af völdum Trimezol á blóðhag. Þéttni zalcitabíns í plasma hækkar hugsanlega af völdum Trimezol.
- Katjónir við lífeðlisfræðilegt pH: þéttni trímétópríms og/eða prókaínamíðs og/eða amantadíns í plasma getur aukist einhliða eða tvíhliða.
- Klózapín: forðist samhliða gjöf; aukin hætta á banvænu kyrningahrapi.
- Frumueyðandi lyf: aukin hætta á eitursáhrifum í blóði með merkaptópúríni og azatíópríni. Trimezol eykur andfólát áhrif metótrexats (forðist samhliða gjöf).
- Digoxín: aukin þéttni digoxíns hjá hluta aldraðra sjúklinga.
- Þvagræsilyf: hjá öldruðum sjúklingum sem taka þvagræsilyf samhliða, einkum tíazíð, er aukin hætta á blóðflagnafæð, með eða án purpura.
- Ónæmisbælandi lyf: afturkræf versnun nýrnastarfsemi hefur komið fram hjá sjúklingum í meðferð með Trimezol og ciklósporíni eftir nýrnaígræðslu.
- Kalíumamínóbenzóat: Hamlar áhrifum súlfonamíða.
- Rannsóknaniðurstöður: trímétóprím og súlfonamíð hafa reynst trufla greiningarpróf, þ.m.t. á gildum metótrexats í sermi og kreatíníns í sermi, einnig próf fyrir þvagefni, glúkósa í þvagi og úróbilínógeni.

## 4.6 Meðganga og brjóstagjöf

### Meðganga:

Trimezol ætti ekki að nota á meðgöngu þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi notkunar þess á meðgöngu. Trimezol truflar umbrot fólats og getur haft fósturskemmandi áhrif ef það er gefið á fyrsta þriðjungi meðgöngu.

Trimezol getur valdið blóðlýsu og methemóglóbíndreyra hjá nýburum við notkun á síðasta þriðjungi meðgöngu, gulufárstaugakvelli (kernicterus) gæti komið fram ef það er gefið stuttu fyrir fæðingu vegna losunar bilirúbíns frá próteinum. Önnur eituráhrif sem gætu komið fram í nýburum eru m.a. gula og blóðlýsublóðleysi. Hætta á gulufárstaugakvelli er meiri hjá ungbörnum sem hætt er við bilirúbínhækkun í blóði, svo sem ef ungbarnið er veikt, er undir álagi eða hefur fæðst fyrir tímann eða er með glúkósa-6-fosfat dehydrógenasaskort.

### Brjóstagjöf:

Trimezol kemur fram í brjóstamjólki í hverfandi magni og áhættan virðist vera lítil. Hins vegar er hætta á gulufárstaugakvelli ef hætta á bilirúbínhækkun í blóði hjá ungbarninu er aukin.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Þar sem Trimezol getur valdið sundli, syfju, eyrnasuði, svefnleysi og ofskynjunum þurfa sjúklingar að ganga úr skugga um að þeir finni ekki fyrir þessum áhrifum áður en þeir aka eða stjórna vélum.

## 4.8 Aukaverkanir

- *Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra:* Hvítsveppasýkingar eru algengar.
- *Blóð og eitlar:* Blóðmeið geta komið fram ásamt vanmyndunarblóðleysi, blóðlýsublóðleysi, methemóglóbíndreyra, risakímfrumublóðleysi, blóðflagnafæð, purpura, hvítornafæð, eósínfíklafjöld, daufkyrningafæð, mjög sjaldan kyrningahrapi og mergbælingu, einkum hjá öldruðum. Þessar breytingar hafa gengið til baka þegar meðferð með lyfinu er hætt. Aldraðir, sjúklingar með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi eða lélegan fólaförða eru næmari fyrir þessum áhrifum. Trimezol gæti valdið blóðlýsu hjá ákveðnum næmum sjúklingum sem skortir glúkósa-6-fosfat dehydrógenasa.
- *Ónæmiskerfi:* Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum, þau eru m.a. sermissótt, bráðaofnæmi, ofnæmisbólga í hjartavöðva, ofsabjúgur, lyfjahiti, hnúttótt slagæðarhýðisbólga (peri-arthritis nodosa), rauðir úlfar, heilahimnubólga án sýkingar (gengur tilbaka þegar meðferð er hætt), alvarleg næmisviðbrögð í húð svo sem regnbogaroði með blóðrum (Stevens Johnson heilkenni) og drep í húðþekju (Lyell heilkenni) hafa sjaldan komið fram og mjög sjaldan valdið dauðsföllum. Meðferð skal strax hætt.
- *Efnaskipti og næring:* Truflanir í saltbúskap, efnaskiptablóðsýring, blóðkalíumhækkun og blóðnatríumlækkun, einkum hjá öldruðum og við stóra skammta.
- *Taugakerfi:* Í fáum tilvikum hefur verið greint frá einstaklingsbundnum áhrifum svo sem höfuðverk, þunglyndi, sundli og ofskynjunum (þó ekki hafi verið sýnt fram á að það tengdist lyfinu). Aðrar aukaverkanir á taugar eru m.a. krampar, úttaugabólga, hreyfiglöp, syfja, þreyta og svefnleysi.
- *Eyru og vöndarhús:* Svimi og eyrnasuð.
- *Öndunarferi, brjósthol og miðmæti:* Hósti, mæði, lungnaíferð, sem bendir til ofnæmis.
- *Meltingarferi:* Ógleði, uppköst, niðurgangur, sár í munni, lystarleysi, tungubólga, munnbólga, mjög sjaldan sýndarhimnuristibólga.
- *Lifur og gall:* Gula, hækkaðir transamínasar, mjög sjaldan drep í lifur og brisbólga.
- *Húð og undirhúð:* Útbrot í húð geta komið fram og ljósnæmi, einnig hefur verið greint frá endurteknum, staðbundnum lyfjaútpotum, Henoch-Schonlein purpura og skinnflagningsbólgu.
- *Stoðkerfi og stoðvefur:* Liðverkir og vöðvaverkir.
- *Nýru og þvagfæri:* Skert nýrnastarfsemi, mjög sjaldan millilífsmýrnabólga og kristalmiga, sem er hægt að forðast með nægilegri inntöku vökva.
- *Aðrar:* Nauðsynlegt getur verið að stöðva meðferð með stærri skömmtunum sem notaðir eru við meðferð gegn *Pneumocystis jiroveci (P. carinii)* hjá sjúklingum með alnæmi ef áhrif svo sem

útbrot, hiti, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, hækkuð gildi lifrarensíma, blóðkalíumhækkun og blóðnatríumlækkun koma fram. Ef einkenni beinmergsbælingar koma fram skal gefa 5 til 10 mg/dag af kalsíumfólínati. Alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fram hjá alnæmissjúklingum við útsetningu fyrir Trimezol að nýju, jafnvel eftir nokkurra daga skammtahlé.

#### 4.9 Ofskömmtnun

Einkenni ofskömmtnunar geta verið m.a. sundl, ógleði, uppköst, útbrot, höfuðverkur, hreyfiglöp, syfja, þvagtrengða, bólga í andliti, máttleysi og rugl. Greint hefur verið frá beinmergsbælingu við bráða ofskömmtnun trímétópríms.

Meðferð fer eftir einkennum. Hafa á sjúkling undir eftirliti í að minnsta kosti fjórar klukkustundir og fylgjast með þvagefni og söltum og heildarblóðfrumutalningu hjá sjúklingum með einkennum. Gefa á vökva til að viðhalda góðu útstreymi þvags, aukin vökvainntaka mun hraða brotthvarfi súlfametoxazóls, en draga úr brotthvarfi trímétópríms. Kalsíumleukóvírín 5-10 mg á dag munu vinna gegn aukaverkunum af völdum trímétópríms á beinmerg eða kalsíumfólínat 3-6 mg í 5-7 daga til inntöku eða í vöðva. Önnur meðferð í samræmi við klínískt ástand sjúklings.

### 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

#### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Súlfónamíðar og trímétóprím og afleiður þeirra í blöndum.  
ATC flokkur: J 01 E E 01.

Trímétóprím er sýklalyf.  
Súlfametoxazól er súlfónamíð.

Súlfametoxazól hindrar með samkeppni nýtingu para-amínóbenzóínsýru í bakteríuveggnum við nýmyndun tvíhýdrófólats sem veldur bakteríuheftingu. Trímétóprím hamlar með afturkræfum hætti tvíhýdrófólatredúktasa (DHFR) í bakteríunni, ensím sem er virkt í efnaferlum fólats við breytingu tvíhýdrófólats í tetrahýdrófólat. Það ræðst af aðstæðum hvort áhrifin eru bakteríudrepandi. Trímétóprím og súlfametoxazól hamla því tvö samliggjandi skref við nýmyndun púrína og þar með kjarnsýra sem eru nauðsynlegar mörgum bakteríum. Þessi verkun veldur verulegum samlegðaráhrifum á milli lyfjanna tveggja *in vitro*.

Trímétóprím binst DHFR í samfrumungum (plasmodial), en ekki eins fast og ensími bakteríanna. Sækni þess í DHFR hjá spendýrum er um 50.000 sinnum það sem það er í samsvarandi bakteríuensím.

Margar af algengum sjúkdómsvaldandi bakteríum eru nærmar *in vitro* fyrir trímétóprími og súlfametoxazóli í þéttni sem er mun lægri en þéttni sem næst í blóði, vökvum í vefjum og þvagi eftir gjöf ráðlagðra skammta. Eins og á við um önnur sýklalyf er *in vitro* virkni ekki endilega vísbending um að sýnt hafi verið fram á klíníska verkun og því ber að veita athygli að aðeins er hægt að fá fullnægjandi næmisprófun með því að nota ráðlagt æti sem er laust við hindrandi efni, einkum tímídín og tímín.

#### 5.2 Lyfjahvörf

Við inntöku frásogast súlfametoxazól og trímétóprím hratt og allt að 90%. Hámarkspéttni í blóði næst innan 2 til 4 klst.

Eftir inntöku 10 mg/kg súlfametoxazóli og 2 mg/kg af trímétóprími í einum skammti, var hámarkspéttni í blóði 35 til 40 µg/ml af súlfametoxazóli og 0,5 til 1,0 µg/ml af trímétóprími. Helmingunartími súlfametoxazóls er 9-11 klst. og helmingunartími trímétópríms er 10-12 klst. Helmingunartími beggja efnanna er styttri hjá börnum. Virku efnin dreifast hratt inn í vefi og vökva líkamans – heila og mænuvökvi, miðeyra, hálskirtla og munnvatn, lungu og berkjuseyti, blöðruhálskirtil og sæðisvökva, útferð frá leggöngum og bein.

Plasma próteinbinding sulfametoxazóls er 66% og trímétópríms 45%. Sulfametoxazol finnst óbreytt og umbrotið (u.þ.b. 85%) í blóði og þvagi; umbrotsefnin eru óvirk á bakteríur.

Trímétóprím finnst aðallega sem óumbrotið efni (75%); sum umbrotsefnin virka á bakteríur.

Trimezol skilst aðallega út með þvagi (80% af skammtinum sem gefinn er skilst út innan 72 klst.) sem umbrotsefni eða óbreytt (20% af sulfametoxazóli og 50% af trímétóprími). Það er að hluta til skilið út með galli, þar sem styrkur þess er svipaður og í blóði; þar sem lyfið er aftur tekið upp í smáþörmunum, skilst aðeins hluti af trímétóprími (4%) út með hægðum.

Hægt er að fjarlægja bæði virku efnin með blóðskilun.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Klínískar rannsóknir á stökkbreytileika hafa ekki verið framkvæmdar á þessari samsetningu. Sýnt hefur verið fram á að trímétóprím hafi enga stökkbreytilega eiginleika. Engar litningaskemmdir komu fram á eggjastokksfrumum kínverskra hamstra við 500 falda hærri plasmabéttni en í mönnum. Ekki hefur komið fram nein skerðing á frjósemi í rottum sem fengu skammta sem voru yfir 70 mg/kg/24 klst. af trímétóprími og 350 mg/kg/24 klst. af sulfametoxazóli.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Hveitisterkja, örkristallaður sellulósi, magnesíumsterat, hýdroxýprópýl sellulósi, hreinsað vatn.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki þekktur.

### **6.3 Geymsluþol**

Þrjú ár frá framleiðsludegi.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

20 töflur af Trimezol 480 mg í gegnsæjum, appelsínugulum PVC/Ál þynnupakkningum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Á ekki við.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis EAD  
29, Atanas Dukov –str.  
1407 Sofia, Búlgaríá

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/09/161/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

6. nóvember 2009.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

4. janúar 2011.