Trimesolphar *(Sulfamethoxazolum, Trimethoprimum)*. **Skład i postać:** Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Bezbarwny lub lekko żółtawy płyn. Każdy ml koncentratu zawiera 80 mg sulfametoksazolu i 16 mg trimetoprimu, czyli 96 mg ko-trimoksazolu. Każda ampułka 5 ml koncentratu zawiera 400 mg sulfametoksazolu i 80 mg trimetoprimu, czyli 480 mg ko-trimoksazolu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sód, etanol, glikol propylenowy. Każda ampułka 5 ml koncentratu zawiera: 1,45 mmol (32,8 mg) sodu; 12,4% v/v etanolu (alkoholu), 2,1 g glikolu propylenowego. **Wskazania:** Trimesolphar jest wskazany do leczenia poniżej wymienionych zakażeń, wywołanych przez wrażliwe na ko-trimoksazol drobnoustroje. Trimesolphar jest przeznaczony do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku powyżej 6 tygodni życia. Wskazania do stosowania ko-trimoksazolu: 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 ko-trimoksazol w postaci do infuzji. Leczenie i zapobieganie zapaleniu płuc wywołanego przez Pneumocystis jirovecii (dawniej P. carinii; ang. Pneumocystis carinii pneumonitis – PCP). Leczenie i zapobieganie wystąpieniu toksoplazmozy. Leczenie nokardiozy. Wskazania do stosowania ko-trimoksazolu 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. **Dawkowanie i sposób podawania:** 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. Od 6 tygodni do 5 miesięcy życia: 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 punkt 'Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania'. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby - nie ma danych dotyczących dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zalecenia specjalne dotyczące dawkowania - jeśli nie ustalono inaczej, należy stosować zwykłe 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, odpowiednio: 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. Zapalenie płuc wywołane przez Pneumocystis jirovecii (PCP). 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). 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 tabletka 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. Trimesolphar, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego i przed podaniem należy go rozcieńczyć. Trimesolphar 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 dożylne ko-trimoksazolu jest przydatne u pacjentów w ciężkim stanie, może ono nie przynosić większych terapeutycznych korzyści niż postaci doustne. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na sulfonamidy, trimetoprim, ko-trimoksazol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Znaczne uszkodzenie miąższu wątroby. Ciężka niewydolność nerek, gdy nie ma możliwości oznaczania stężenia leku w osoczu. Ko-trimoksazolu nie należy podawać niemowlętom w pierwszych 6 tygodniach życia. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Bardzo rzadko zdarzały się zgony pacjentów w wyniku ciężkich działań niepożądanych, takich jak ostra martwica wątroby, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna i inne zaburzenia układu krwiotwórczego i krwi oraz reakcje nadwrażliwości oddechowej. Po zastosowaniu sulfametoksazolu obserwowano występowanie zagrażających życiu reakcji skórnych: zespołu Stevensa-Johnsona (SJS – ang. Stevens-Johnson Syndrome) oraz toksycznej nekrolizy naskórka (TEN – ang. toxic epidermal necrolysis). Należy poinformować pacjenta, 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. 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 sulfametoksazolu. 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 kryształy 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. 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. Zmiany te można odwrócić podając kwas foliowy (5 do 10 mg na dobę), co nie wpływa na działanie przeciwbakteryjne produktu. Zachowanie szczególnej ostrożności zaleca się 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) jednoczesne przyjmowanie innych leków. U pacjentów z deficytem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (G-6-PD) może wystąpić hemoliza. Trimesolphar należy podawać ostrożnie pacjentom z ciężką alergią 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 fenylolaniny, 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 ciężkiej 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. Produktu nie należy podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami hematologicznymi, chyba że pacjent pozostaje pod szczególnym nadzorem. U pacjentów

otrzymujących leki działające cytotoksycznie ko-trimoksazol nie wpływał lub miał nieznaczny wpływ na szpik kostny lub krew obwodową. Trimesolphar – 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. Ze względu na zawartość glikolu propylenowego (2,1 g w 5 ml), produkt może powodować objawy jak po spożyciu alkoholu. Produkt zawiera 12,4% v/v etanolu (alkoholu), tzn. do 500 mg na dawkę, co jest równoznaczne 11,88 ml piwa, 4,95 ml wina na dawkę. Jest to szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową. Zawartość alkoholu należy wziąć pod uwagę podczas stosowania u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią, dzieci i u osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub z padaczką. Produkt zawiera 1,45 mmol/5 ml (32,8 mg/5 ml) sodu, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie. **Działania niepożądane:** Ko-trimoksazol 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 (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000). Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: często - kandydoza. 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 glukozo-6-fosforanowej. Zaburzenia układu immunologicznego: bardzo rzadko - zespół choroby posurowiczej, anafilaksja, alergiczne zapalenie mięśnia sercowego, obrzęk naczynioruchowy, gorączka polekowa, alergiczne zapalenie naczyń przypominające chorobę Schönleina-Henocha, guzkowate zapalenie okołotętnicze, ogólnoustrojowy toczeń rumieniowaty. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: bardzo często – hiperkaliemia; bardzo rzadko - hipoglikemia, hiponatremia, jadłowstręt. Zaburzenia psychiczne: bardzo rzadko - depresja, omamy. Zaburzenia układu nerwowego: często - ból głowy; bardzo rzadko - aseptyczne zapalenie opon mózgowych, drgawki, zapalenie nerwów obwodowych, ataksja, szumy uszne, zawroty głowy, w tym pochodzenia błędnikowego. Aseptyczne zapalenie opon mózgowych szybko przemijało po odstawieniu leku, lecz w wielu przypadkach występowało po ponownym narażeniu na ko-trimoksazol lub sam trimetoprim. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej lub śródpiersia: bardzo rzadko - kaszel, spłycenie oddechu, nacieki w płucach. Kaszel, spłycenie oddechu, nacieki w płucach mogą być wczesnymi objawami nadwrażliwości układu oddechowego, która bardzo rzadko może spowodować zgon. Zaburzenia żołądka i jelit: często - nudności, biegunka; niezbyt często – wymioty; bardzo rzadko - zapalenie języka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, rzekomobłoniaste zapalenie jelit, zapalenie trzustki. Zaburzenia oka: bardzo rzadko - zapalenie błony naczyniowej oka. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: bardzo rzadko - zwiększenie stężenia aminotransferaz w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny, żółtaczka cholestatyczna, martwica wątroby. Żółtaczka cholestatyczna i martwica wątroby mogą spowodować zgon. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: często - wysypka skórna; bardzo rzadko - nadwrażliwość na światło, złuszczające się zapalenie skóry, utrzymująca się wysypka polekowa, rumień wielopostaciowy, ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCARSs ang. severe cutaneous adverse reactions): zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczna nekroliza naskórka (TEN). 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), śródmiąższowe zapalenie nerek. Działania niepożądane związane z leczeniem zapalenia płuc wywołanego przez Pneumocystis jirovecii. Bardzo rzadko - ciężkie reakcje nadwrażliwości, pokrzywka, wysypka, gorączka, neutropenia, trombocytopenia, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, hiperkaliemia, hiponatremia, rabdomioliza. Po zastosowaniu dużych dawek w leczeniu PCP odnotowywano reakcje nadwrażliwości o ciężkim przebiegu, powodujące konieczność zaprzestania leczenia produktem. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy zahamowania czynności szpiku kostnego, należy mu podać sól wapniową kwasu foliowego w dawce 5 do 10 mg na dobę. Ciężkie reakcje nadwrażliwości stwierdzano u pacjentów z PCP po ponownym zastosowaniu ko-trimoksazolu, czasami po przerwie w podawaniu trwającej kilka dni. Rabdomiolizę notowano u pacjentów ze stwierdzonym dodatnim mianem HIV, otrzymujących ko-trimoksazol zapobiegawczo lub w leczeniu PCP. 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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr: R/1086 wydane przez MZ. Dodatkowych informacji o leku udziela: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa; tel.: +48 22 364 61 00; faks: +48 22 364 61 02; www.polpharma.pl. Produkt leczniczy stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym – Lz. ChPL: 2017.08.23.