

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Primotren 80 mg/400 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 tableta vsebuje 80 mg trimetoprima in 400 mg sulfametoksazola.

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza, natrij.

Ena tableta vsebuje 26,8 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela okrogla ravna tableta z rahlo posnetimi robovi, z zarezo na eni strani in vtisom LEK na drugi strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo se uporablja pri odraslih in otrocih, starih 5 let in več.

Z zdravilom Primotren **zdravimo** naslednje okužbe, ki jih povzročajo zanj občutljive bakterije:

- nezapletene okužbe sečil (akutne, kronične, ponavljajoče),
- nezapleteno gonorejo žrela,
- okužbe dihal (akutna poslabšanja kroničnega bronhitisa, pljučnica povzročena s *Pneumocystis jiroveci*),
- okužbe prebavil (salmoneloze, šigeloze, odpravljanje bacilonoštva šigele, driska na potovanjih),
- endokarditis,
- akutna bruceloza (skupaj z rifampicinom),
- kolera,
- nokardioza,
- toksoplazmoza.

Zdravilo Primotren se **preventivno uporablja** v naslednjih indikacijah:

- potovalna driska,
- ponavljajoče se okužbe sečil,

- pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jiroveci* pri bolnikih s HIV okužbo ali pri bolnikih z zmanjšano imunsko obrambo,
- toksoplazmoza pri bolnikih, okuženih s HIV.

Upoštevati je treba uradne smernice glede pravilne uporabe protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za **odrasle in otroke, starejše od 12 let**, je 2 tableti po 80 mg/400 mg vsakih 12 ur.

Pri hudo potekajočih okužbah povečamo odmerek na 3 tablete po 80 mg/400 mg vsakih 12 ur.

Za zdravljenje kroničnega bronhitisa ali okužbe sečil zadošča 1 tableta po 80 mg/400 mg vsakih 12 ur.

Za zdravljenje pljučnice, ki jo povzroča *Pneumocystis jiroveci* so potrebni večji odmerki in sicer 15 do 20 mg trimetoprima in 75 do 100 mg sulfametoksazola na kg telesne mase na dan, t.j. za 70 kg težkega bolnika 4 tablete po 80 mg/400 mg vsakih 6 ur.

Otroci stari od 5 do 12 let dobivajo 40 do 80 mg trimetoprima in 200 do 400 mg sulfametoksazola (1/2 do 1 tableta 80 mg/400 mg) vsakih 12 ur.

Odmerjanje pri otrocih glede na telesno maso: Odmerjanje pri otrocih je ekvivalentno približno 6 mg trimetoprima in 30 mg sulfametoksazola na kg telesne mase na dan.

Odmerjanje pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem

| Očistek kreatinina | Odmerek |
|------------------------------------|--|
| > 0,5 ml/s (> 30 ml/min) | običajen odmerek |
| 0,25 do 0,5 ml/s (15 do 30 ml/min) | polovico običajnega odmerka |
| < 0,25 ml/s (< 15 ml/min) | uporaba ni priporočljiva, če ni možno redno sledenje serumskih koncentracij sulfametoksazola |

V časovnih presledkih 2 do 3 dni so priporočljiva merjenja koncentracije sulfametoksazola v plazmi v vzorcih, ki so bili odvzeti 12 ur po zaužitju zdravila Primotren. V primeru, da koncentracija skupnega sulfametoksazola presega 150 µg/ml, je treba z zdravljenjem prenehati dokler se ta vrednost ne zmanjša pod 120 µg/ml.

Shema odmerjanja za bolnike na hemodializi (obe zdravili se s hemodializo odstranjujeta iz plazme).

| Indikacija | Odmerjanje |
|-------------------|---|
| preprečevanje PCP | 5 mg/kg* ob zaključku dialize |
| zdravljenje PCP | 15-20 mg/kg* pred dializo in 7-10 mg/kg* ob zaključku dialize |
| druge indikacije | polovica običajnega odmerka ob zaključku dialize |

* se nanaša na trimetoprim

Uporaba zdravila pri starejših bolnikih

Pri starejših bolnikih je lahko prisotno večje tveganje za pojav hudih neželenih učinkov, predvsem pri že prisotnih hudih ali kompliciranih stanjih, npr. zmanjšano delovanje ledvic in/ali jeter, možen primanjkljaj folata, ali sočasna uporaba drugih zdravil.

Pri bolnikih s **cistično fibrozo** je razpolovni čas izločanja krajši in plazemski očistek večji, zato dajemo v tem primeru večje odmerke ali skrajšamo čas med posameznimi odmerki.

Način uporabe

Zdravilo lahko bolnik jemlje pred jedjo ali po njej z velikim kozarcem vode. Tudi preko dneva je potrebno piti dovolj tekočine.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini (trimetoprim in sulfametoksazol), sulfonamide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Primotren je kontraindicirano tudi:

- pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manj kot 0,25 ml/s), če ni mogoče spremljati koncentracije zdravila v plazmi;
- pri bolnikih z megaloblastno anemijo, ki je posledica pomanjkanja folata;
- v prvem in zadnjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.6);
- pri nedonošenčkih in dojenčkih mlajših od 6 tednov;
- pri bolnikih z eksudativnim multififormnim eritemom (tudi v anamnezi);
- pri bolnikih z bolezensko spremenjeno krvno sliko (trombocitopenija, granulocitopenija, megaloblastna anemija);
- pri novorojenčkih s hiperbilirubinemijo ali primanjkljajem glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze v eritrocitih.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo morajo previdno jemati bolniki, ki so že imeli alergijske reakcije na druge snovi ali zdravila in bolniki z astmo.

Zaradi uporabe zdravila Primotren poročajo o življenje ogrožajočih reakcijah na koži (Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN)). Bolnike je potrebno opozoriti in jim svetovati glede znakov in simptomov ter jih natančno spremljati zaradi morebitnega pojava kožnih reakcij.

Največje tveganje za pojav SJS ali TEN je v prvih tednih zdravljenja. Če se pojavijo simptomi ali znaki SJS ali TEN (kot so npr. progresiven kožni izpuščaj, pogosto z mehurji ali lezijami sluznice), se mora zdravljenje z zdravilom Primotren prekiniti.

Najboljši rezultati pri obvladovanju SJS ali TEN so doseženi z zgodnjim diagnosticiranjem in takojšnjim prenehanjem zdravljenja s katero koli sumljivo učinkovino. Zgodnja prekinitvev zdravljenja v tem primeru zagotavlja boljšo prognozo. Če se pri bolniku pojavita SJS ali TEN zaradi zdravljenja z zdravilom Primotren, se to zdravilo istemu bolniku ne sme nikoli več predpisati.

Ker se trimetoprim, sulfametoksazol in njuni presnovki večinoma izločajo preko ledvic, je zaradi možnosti kopičenja zdravila v telesu potrebna previdnost pri

zdravljenju bolnikov z ledvično okvaro. Dajati je potrebno manjše odmerke ali pa podaljšati presledke med jemanjem zdravila (glejte poglavje 4.2). Pri hudi ledvični okvari je potrebno merjenje koncentracije zdravila v plazmi.

Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov z jetrno okvaro, saj je pri njih presnova zdravila manjša in zato več zdravila ostane v aktivni obliki.

Spremembe v krvi zaradi zdravljenja z zdravilom Primotren se pojavljajo pogosteje pri bolnikih, ki imajo izčrpane zaloge folne kisline: starejši, podhranjeni, oslabei, alkoholiki, nosečnice, bolniki, ki sočasno dobivajo folatne antimetabolite (npr. fenitoin) ali diuretike (tiazidne diuretike, furosemid), bolniki s hemolizo, okvarjenim ledvičnim delovanjem, malabsorpcijskim sindromom. Pojavljanje je večje tudi pri bolnikih, ki imajo AIDS in pri tistih, ki dobivajo druga zdravila, ki delujejo zaviralno na hematopoezo (npr. pirimetamin, citostatiki, antikonvulzivi). Pri teh bolnikih in pri tistih, ki so na dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom Primotren ali prejemajo velike odmerke, je treba pogosto preverjati krvno sliko.

Zdravilo lahko sproži hemolitično epizodo pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dihidrogenaze, zato je tudi pri teh bolnikih priporočljivo pogosto preverjanje krvne slike.

Skrbno je potrebno spremljati zdravljenje bolnikov, ki imajo AIDS, saj se pri njih neželeni učinki pojavljajo pogosteje (v tej populaciji, ki prejema velike odmerke zdravila Primotren za zdravljenje pljučnice, povzročene s *Pneumocystis jiroveci*, se pojavljajo zelo pogosto (50 do 60 %)).

Pri bolnikih s cistično fibrozo je razpolovni čas izločanja krajši, očistek iz plazme pa večji, zato so pri teh bolnikih potrebni večji odmerki ali krajši časovni presledki med posameznimi odmerki.

Izčrpanje zalog folne kisline lahko pri otrocih s fragilnim kromosomom X in mentalno zaostalostjo poslabša psihomotorično regresijo, zato je potrebno zdravilo pri teh otrocih uporabljati previdno.

Zdravilo jemljemo z večjo količino tekočine, da preprečimo možnost nastanka ledvičnih kamnov in kristalurije.

Izogibamo se dajanju zdravila bolnikom s porfirijo, saj zdravilo lahko sproži akutni zagon bolezni.

Med zdravljenjem se morajo bolniki izogibati pitju alkoholnih pijač, ker lahko pride do reakcije z rdečico, potenjem, palpitacijami in zaspanostjo.

Za ublažitev in zmanjšanje pogostnosti pojavljanja nekaterih sprememb v krvi lahko bolnikom med zdravljenjem z zdravilom Primotren dajemo folno kislino. Med daljšim zdravljenjem in pri znakih zavore kostnega mozga (zlasti pri megaloplastni anemiji, nevtropeniji in trombocitopeniji) priporočamo dajanje pripravkov folinske kisline (levkovorina), do izboljšanja.

Zdravilo Primotren vsebuje laktozo in natrij.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo poveča antikoagulantni učinek *varfarina* s stereo-selektivnim zaviranjem njegove presnove in izrivanjem varfarina z vezavnih mest na beljakovinah plazme. Zato je potrebno med sočasnim zdravljenjem z zdravilom Primotren pogostejše preverjanje učinkov antikoagulantnega zdravljenja.

Zdravilo Primotren lahko poveča tudi učinek *sulfonamidnih antidiabetikov*.

Sočasno dajanje z *ACE zaviralci* lahko povzroči posebej pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo hudo hiperkaliemijo.

Trimetoprim kompetitivno zavre izločanje (tubulno sekrecijo) *prokainamida* in *amantadina*, zato se zviša nivo obeh zdravil v serumu in lahko se pojavijo znaki neželenih učinkov amantadina na osrednje živčevje.

Ob sočasnem zdravljenju z *dapsonom* se zveča koncentracija obeh zdravil v serumu.

Kombinacija s *ciklosporinom* poveča možnost nastanka sicer reverzibilne okvare ledvic, ki ni odvisna od odmerka obeh zdravil.

Zdravilo zmanjša izločanje *digoksina* pri starejših bolnikih in tako poviša nivo digoksina tudi do 50 %.

Zdravilo podaljša razpolovno dobo *fenitoina*, kar privede do povečanja učinkov fenitoina.

Sulfametoksazol izriva *metotreksat* z vezavnih mest na beljakovinah plazme in zmanjša njegovo izločanje skozi ledvice, zato sočasno jemanje obeh zdravil poveča število neželenih učinkov metotreksata na kostni mozeg.

Tiazidni diuretiki, skupaj z zdravilom povečajo možnost nastanka trombocitopenije.

Previdnost je potrebna pri sočasnem jemanju *antikonvulzivov* in preparatov, ki vsebujejo *zaviralce folne kisline*, npr. antimalarikov, ki vsebujejo pirimetamin.

Ob sočasni uporabi *zidovudina* se zmanjša njegovo izločanje in izločanje njegovega glukuronidnega presnovka, verjetno zaradi kompetitivnega zaviranja izločanja. Pojavijo se lahko neželeni učinki zidovudina (prebavne motnje, glavobol, utrujenost) in kombinacije trimetoprima s sulfametoksazolom (predvsem spremembe v krvi).

Sočasna uporaba zdravila Primotren in *amiodarona* ima lahko za posledico povečano tveganje za pojav kardiotoksičnosti.

Vpliv na laboratorijske preiskave

Sulfametoksazol lahko vpliva na določanje teofilina in povzroči lažno visoke vrednosti teofilina (HPLC metode, pogostnost pojavljanja 3,8 %).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Sulfametoksazol in trimetoprim prehajata preko posteljice v zarodek oziroma plod, kombinacija pa je bila dokazano teratogena v raziskavah na živalih (glejte poglavje 5.3). Ni zadostnih podatkov o uporabi trimetoprima/sulfametoksazola pri nosečnicah. Možno tveganje za ljudi ni znano.

Trimetoprim je antagonist folne kisline in lahko ob uporabi v prvem trimesečju povzroči nepravilnosti v razvoju nevrnalne cevi pri zarodku. Sulfametoksazol pa lahko ob uporabi v zadnjem mesecu nosečnosti izriva bilirubin z vezavnih mest na plazemskih albuminih in povzroči nastanek zlatenice in kernikterusa pri novorojenčku. Zdravila Primotren se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Sulfametoksazol in trimetoprim prehajata v materino mleko v takem obsegu, da je verjetno, da bo to vplivalo na dojene novorojenčke/dojenčke. Treba se je odločiti za prenehanje dojenja ali za prenehanje jemanja zdravila Primotren, pri čemer je treba upoštevati koristnost dojenja za otroka in koristnost zdravljenja za žensko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendarle pa sta prehodna kratkovidnost ali akutna psihoza zelo redka neželena učinka, do katerih lahko pride med zdravljenjem z zdravilom Primotren; zato je sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji lahko zmanjšana.

4.8 Neželeni učinki

Pri razvrstitvi pojavljanja neželenih učinkov je bila uporabljena naslednja terminologija (po MedDRA):

| | |
|--------------|--|
| Zelo pogosti | ≥ 1/10 |
| Pogosti | ≥ 1/100 do < 1/10 |
| Občasni | ≥ 1/1.000 do < 1/100 |
| Redki | ≥ 1/10.000 do < 1/1.000 |
| Zelo redki | < 1/10.000 |
| Neznana | ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov |

Infekcijske in parazitske bolezni

Zelo redki: kandidoza.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redki: levkopenija, nevtropenija, methemoglobinemija, trombocitopenija, agranulocitoza, megaloplastna anemija, aplastična anemija, hemolitična anemija, eozinofilija, purpura, akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza (Sweetov sindrom), pancitopenija.

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: serumska bolezen, anafilaktična reakcija, anafilaktičen šok, alergijski miokarditis, mrzlica zaradi zdravil, sistemski eritematozni lupus, nodozni periarteritis.

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: hiperkaliemija.

Zelo redki: hipoglikemija, hiponatriemija, anoreksija, metabolna acidoza.

Psihiatrične motnje

Zelo redki: depresija, halucinacije, akutna psihoza, zmedenost, zaskrbljenost.

Bolezni živčevja

Občasni: glavobol.

Zelo redki: aseptičen meningitis, konvulzije, periferen nevritis, ataksija, omotica, tinitus, vrtoglavica, tresenje, parkinsonizem, parestezije spodnjih okončin.

Očesne bolezni

Zelo redki: kratkovidnost, uveitis.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: kašelj, pljučni infiltrati, dihalna stiska, dispneja.

Bolezni prebavil

Pogosti: navzea, driska.

Občasni: bruhanje.

Zelo redki: vnetje jezika, vnetje ustne sluznice, psevdomembranski kolitis, napenjanje, vnetje dlesni, motnje v zaznavanju okusa, vnetje trebušne slinavke.

Bolezni jeter žolčnika in žolčevodov

Zelo redki: holestatska zlatenica, jetrna nekroza.

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: kožni izpuščaji.

Zelo redki: hude oblike neželenih kožnih reakcij: Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN, Lyellov sindrom) (glejte poglavje 4.4), angioedem, eksfoliativni dermatitis, multiformni eritem, preobčutljivostna reakcija na svetlobo, toksični izpuščaji na koži, alergijski vaskulitis, ki je podoben Henoch-Schoenleinovi purpuri, Henoch-Schoenleinova purpura, petehije.

Neznana pogostnost: akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza (Sweetov sindrom).

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Zelo redki: artralgija, mialgija, akuten revmatoidni artritis.

Bolezni sečil

Zelo redki: zmanjšano delovanje ledvic, intersticijski nefritis, kristalurija, ledvični kamni (nefrolitiazia).

Preiskave

Zelo redki: povečanje ravni transaminaz, povečanje koncentracije bilirubina v krvi, podaljšanje Q-T intervala na elektrokardiogramu (možnost pojava *torsade de pointes*).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki prevelikega odmerjanja sulfonamidov, ki lahko nastanejo, so izguba apetita, slabost, bruhanje, krči v trebuhu, glavobol, zaspanost in nezavest. Lahko pride do zvišane temperature, intersticijskega nefritisa, hematurije in kristalurije in tudi ledvične odpovedi. Preveliki odmerki trimetoprima povzročajo slabost, bruhanje, glavobol, zmedenost in zavoro kostnega mozga.

Po enkratnem odmerku 720 mg trimetoprima in 3600 mg sulfametoksazola (9 tablet) neželenih učinkov niso opazili. Po enkratnem odmerku 960 mg trimetoprima in 4800 mg sulfametoksazola (12 tablet) pa je prišlo do slabega počutja, glavobola, prehodne oligurije in kristalurije.

Če je od zaužitja večje količine tablet minilo malo časa, izperemo želodec in po potrebi okrepimo diurezo z intravenskimi infuzijami. Z znižanjem pH urina povečamo izločanje trimetoprima.

Peritonealna dializa ni uspešna pri odpravljanju zdravila iz telesa, bolj uporabna je hemodializa.

Pri kroničnem odmerjanju lahko nastopi zavora kostnega mozga, ki se kaže s trombocitopenijo, levkopenijo ali megaloblastno anemijo. V teh primerih je uspešen levkovorin 5 do 15 mg dnevno, dajemo ga do izboljšanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Sulfonamidi in trimetoprim, kombinacije sulfonamidov in trimetoprima ter njegovih derivatov, oznaka ATC: J01EE01.

Mehanizem delovanja

Kombinacija sulfametoksazola in trimetoprima deluje na dveh ravneh sinteze tetrahidrofolne kisline (aktivne oblike folne kisline), ki sodeluje v biosintezi purinov in s tem v biosintezi nukleinskih kislin bakterij. Sulfonamidna sestavina, ki ima podobno strukturo kot para-aminobenzojeva kislina, kompetitivno zavira njeno pretvorbo v dihidrofolno kislino. Trimetoprim pa z zaviranjem encima dihidrofolatne reduktaze (DHFR) preprečuje redukcijo dihidrofolne v tetrahidrofolno kislino. Kombinacija obeh sestavin deluje sinergistično, zato je njeno delovanje ponavadi baktericidno. Optimalno sinergistično protimikrobno delovanje trimetoprima in sulfametoksazola je *in vitro* doseženo pri razmerju 1:20. Čeprav je razmerje v fiksni kombinaciji zdravila 1:5, je zaradi farmakokinetičnih lastnosti obeh zdravil v serumu doseženo približno optimalno razmerje, v tkivih pa nekoliko manjše razmerje. Ljudje ne sintetizirajo sami folne kisline ampak dihidrofolno kislino dobijo s hrano. Poleg tega je afiniteta trimetoprima za DHFR v človeških celicah izredno majhna, zato kombinacija ne zavira sinteze purinov v človekovem telesu. Kombinacija sulfametoksazola in trimetoprima deluje *in vitro* sinergistično na mnoge po Gramu pozitivne aerobne bakterije, posebno na stafilokoke, na mnoge enterobakterije in *Haemophilus influenzae* in *Neisseria* sp. Kombinacija obeh zdravil je učinkovita tudi proti nekaterim neznačilnim glivicam *Pneumocystis jiroveci* in določenim praživalim kot sta *Plasmodium falciparum* in *Toxoplasma gondii*.

Razmerje med PK/PD

Uspeh zdravljenja se doseže, kadar je koncentracija trimetoprima večja od najmanjše baktericidne ali najmanjše inhibitorne koncentracije (MIC) za mikroorganizem, ki okužbo povzroča. Zato pri značilnem izolatu *Escherichia coli* MIC za trimetoprim znaša 0 - 3 mg/l v primerjavi s 3 mg/l pri sulfametoksazolu. Kadar se dva antibiotika mešata v razmerju 1:20, se MIC za trimetoprim zmanjša na 0,05 mg/l.

Mehanizem(mi) odpornosti

In vitro se odpornost na zdravilo Primotren razvije počasneje kot na samostojno uporabljena trimetoprim ali sulfametoksazol. Vendar pa se pri zdravljenju z zdravilom Primotren število bakterij, odpornih na trimetoprim/sulfametoksazol, po vsem svetu neprestano povečuje, pri čemer obstajajo razlike med posameznimi zemljepisnimi področji.

Pri odpornosti Gram-negativnih bakterij na sulfametoksazol sodelujejo plazmidi. Pri številnih mikroorganizmih točkovne mutacije na ohranjenih delih dihidropteroat sintaze (DHPS), ključnem encimu za biosintezo folata, povzročijo odpornost na sulfonamide. Dokazali so, da do odpornosti na trimetoprim pride po več mehanizmih, pri katerih najpogosteje sodelujejo kromosomi, vendar pa so redko vključene tudi mutacije bakterij v od timidina odvisne seve, ali s plazmidi povzročena odpornost, ki vključuje spremenjeno tvorbo ali občutljivost bakterijske dihidrofolat reduktaze. Znana je navzkrižna odpornost sulfametoksazola in drugih sulfonamidov.

Mejne koncentracije

Najmanjša inhibitorna mejna koncentracija (MIC), ki jo je ugotovil Evropski odbor za preverjanje protimikrobne občutljivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)):

| | Občutljive* | Odporne* |
|--------------------------------|-------------|----------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | ≤2 mg/L | >4 mg/L |
| <i>Pseudomonas maltophilia</i> | ≤4 mg/L | >4 mg/L |

| | | |
|---|-------------|----------------------|
| <i>Acinetobacter</i> | ≤2 mg/L | >4 mg/L |
| <i>Staphylococcus</i> | ≤2 mg/L | >4 mg/L |
| <i>Enterococcus</i> | ≤0.032 mg/L | >1 ^A mg/L |
| <i>Streptococcus</i> | ≤1 mg/L | >2 mg/L |
| <i>S.pneumoniae</i> | ≤1 mg/L | >2 mg/L |
| <i>H.influenzae</i> <i>M.catarrhalis</i> | ≤0.5 mg/L | >1 mg/L |

* Trimetoprim:sulfametoksazol v razmerju 1:19. Mejne koncentracije so izražene s koncentracijo trimetoprima.

^A Aktivnost trimetoprima je proti enterokokom negotova. Zato je populacija divje vrste razvrščena kot vmesna.

Občutljivost

Pogostnost pojavljanja pridobljene odpornosti se za izbrane vrste lahko spreminja z zemljepisnim položajem in s časom, zato je zaželena lokalna informacija glede odpornosti, še posebno kadar gre za zdravljenje hudih okužb. Če je potrebno, je treba pridobiti nasvet izvedenca, kadar je lokalna pogostnost pojavljanja odpornosti taka, da je koristnost zdravila pri vsaj nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

Bakterije, ki so občutljive: stafilokoki (tudi proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus*), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus milleri*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium pseudodiphthericum*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Acinetobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp., *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Serratia* sp., *Providencia* sp., *Hafnia* sp., *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Haemophilus ducreyi*, *Brucella* spp., *Legionella* sp., *Vibrio cholerae* (klasični in El-Tor biotip), *Nocardia* spp., *Actinomyces* spp., *Calymmatobacterium granulomatis*, *Chlamydia* spp.

Vrste, pri katerih bi pridobljena odpornost utegnila predstavljati težavo:

Enterokoki, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Clostridium perfringens*, *Pseudomonas pseudomallei*.

Naravno odporni mikroorganizmi

Clostridium spp. (*Clostridium perfringens* je lahko občutljiv ali odporen), *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Treponema* spp., *Leptospira* spp., *Borrelia* spp., *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma* spp., *Rickettsia* spp.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Serumski biološki razpolovni dobi sulfametoksazola in trimetoprima sta zelo podobni, zato ju lahko damo hkrati v fiksni kombinaciji.

Farmakokinetika obeh komponent zdravila Primotren (trimetoprima in sulfametoksazola) je pri **pediatričnih bolnikih** z normalno ledvično funkcijo odvisna od starosti otroka. Izločanje trimetoprima in sulfametoksazola je počasnejše pri novorojenčkih v prvih dveh mesecih življenja, nato pa se trimetoprim in

sulfametoksazol izločata hitreje z večjim telesnim očistkom in krajšo razpolovno dobo izločanja. Razlike so najbolj izrazite pri mlajših dojenčkih (> 1,7 meseca do 24 mesecev), zmanjšujejo pa se s starostjo - v primerjavi z majhnimi otroci (1 leto do 3,6 let), otroci (7,5 let in <10 let) in odraslimi (glejte poglavje 4.2).

Absorpcija

Zdravilo se po peroralnem dajanju hitro in skoraj popolno absorbira. Hrana nima večjega vpliva na absorpcijo zdravila.

Porazdelitev

Po enkratnem peroralnem odmerku 160 mg/800 mg pri zdravih prostovoljcih je 1 do 4 ure po zaužitju dosežena največja serumska koncentracija in sicer 40 do 60 mg/l prostega sulfametoksazola in 1 do 2 mg/l trimetoprima. Po enakih večkratnih peroralnih odmerkih je največja serumska koncentracija obeh sestavin približno 50 % večja kot po enkratnem odmerku. Razmerje srednjih ravnotežnih serumskih koncentracij trimetoprima in sulfametoksazola je po peroralni aplikaciji fiksne kombinacije približno 1:20.

Na beljakovine plazme se veže 42 do 46 % trimetoprima in 50 do 70 % sulfametoksazola. Volumen porazdelitve trimetoprima je 2,0 l/kg, sulfametoksazola pa 360 ml/kg.

Obe sestavini zdravila dobro prehajata v tkiva in tkivne tekočine (v očesno tekočino, slino, znoj, tekočino srednjega ušesa, pljuča, plevralno tekočino, bronhialne izločke, sinovialno tekočino, prostato in njene izločke, izločke nožnice, jetra, žolč, peritonealno tekočino, ledvice, seč, likvor, materino mleko, skozi posteljico v plod), kjer trimetoprim doseže večinoma večje koncentracije kot v serumu, sulfametoksazol pa koncentracije, ki so 20 do 50 % serumske koncentracije:

| tkivo/tkivna tekočina | koncentracija [% serumske koncentracije] | |
|--------------------------|--|-----------------|
| | trimetoprim | sulfametoksazol |
| tekočina srednjega ušesa | 75 | 20 |
| likvor | 50 | 40 |
| prostatična tekočina | 200 | 35 |
| vaginalni izločki | 160 | np |
| amnionska tekočina | 80 | 50 |
| materino mleko | 125 | 10 |
| seč | 10.000 | 300 |
| žolč | 100 | np |

np – ni podatka

Biotransformacija

Obe sestavini zdravila se presnavljata v jetrih, sulfametoksazol v acetilirane in glukuronirane, trimetoprim pa v oksidne in hidrosilirane presnovke, ki nimajo pomembne protimikrobne aktivnosti. Presnovi se 60 do 70 % sulfametoksazola in 10 do 20 % trimetoprima. Acetiliran sulfametoksazolov presnovek se izloča skozi ledvice, njegov očistek je podoben očistku kreatinina. Preko ledvic se večinoma izločajo tudi ostali presnovki. Pri bolnikih z ledvično okvaro se presnavljanje poveča, pri bolnikih z jetrno okvaro pa zmanjša.

Izločanje

Sulfametoksazol se večinoma (80 do 100 %) izloča s sečem, 60 do 70 % v obliki presnovkov, ostalo pa nespremenjen.

Tudi trimetoprim se večinoma izloča s sečem, 60 do 75 % v nespremenjeni obliki, 10 % pa v obliki presnovkov. Izloča se z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo, katere obseg je odvisen od pH seča. Le minimalne količine se izločijo preko žolča z blatom. Razmerje med trimetoprimom in sulfametoksazolom v seču je odvisno od pH seča in se giblje med 1:1 in 1:5. V kislem seču se poveča izločanje trimetoprime, izločanje sulfametoksazola pa se bistveno ne spremeni (razmerje 1:1). V alkalnem seču se izločanje trimetoprime zmanjša, izločanje sulfametoksazola pa poveča (razmerje 1:5).

Razpolovna doba izločanja je 6 do 17 ur za trimetoprim in 8 do 11 ur za sulfametoksazol. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic se razpolovni čas podaljša na 20 do 30 ur ali več, zato je potrebno odmerek prilagoditi stopnji okvare.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

V raziskavah na živalih so določili peroralno LD₅₀ 5350 mg/kg za podgane in 3740 mg/kg za miši.

Toksičnost po večkratni uporabi

V *in vitro* raziskavah so dokazali, da idiosinkratske reakcije (toksičen vpliv na jetra, agranulocitoza) povzročata trimetoprim, ki se oksidira v jetrnih mikrosomih ali aktiviranih nevtrofilcih. Raziskave na kulturah človeških celic kostnega mozga so potrdile zaviralni učinek trimetoprime na presnovo folatov.

Hude preobčutljivostne reakcije povzročajo reaktivni presnovki sulfametoksazola. *In vitro* raziskave so pokazale, da sulfametoksazol-hidroksilamin povzroči limfocitno toksičnost in prepreči proliferacijo. Druge raziskave so potrdile, da presnovki sulfametoksazola povzročajo tudi kožne neželene učinke.

Vpliv na plodnost

Kombinacija trimetoprime in sulfametoksazola ne vpliva na plodnost podgan v odmerkih do 70 mg/kg pri samcih in 14 mg/kg pri samicah.

Zdravilo prav tako ne vpliva na kvaliteto semena, prostornino testisov, učinkovitost tvorbe semena, erekcijo ali libido pri konjih, lahko pa spremeni obliko paritve, gibčnost, vzorec in moč ejakulacije.

Teratogenost

Sulfametoksazol in trimetoprim, ki so ju dajali brejim podganam v odmerkih, večjih od običajnih odmerkov pri človeku, sta povzročila nastanek razklanega neba in druge fetalne okvare.

V drugi raziskavi so brejim zajkljam dajali trimetoprim v odmerkih, večjih od terapevtskih odmerkov za ljudi, kar je povzročilo izgubo ploda.

Breje kobile, ki so bile zdravljene s kombinacijo, so skotile slabotna žrebeta s kožnimi lezijami, ki so bili tudi anemični, azotemični, hiponatriemični in hiperkaliemični.

Mutagenost

Ustreznih raziskav s kombinacijo trimetoprime in sulfametoksazola ni. Raziskave s trimetoprimom niso pokazale mutagenih učinkov.

Kancerogenost

Ustreznih raziskav s kombinacijo trimetoprima in sulfametoksazola ni. Raziskave s sulfametoksazolom niso pokazale kancerogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Brezvodni koloidni silicijev dioksid,
mikrokristalna celuloza (E460),
koruzni škrob,
laktoza,
magnezijev stearat (E470b),
povidon,
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A),
stearinska kislina,
predgelirani škrob.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Zdravilo Primotren je na voljo v škatli z 20 tabletami (2 pretisna omota (Alu/PVC folija) po 10 tablet).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/01286/002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 22. 10. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 18. 03. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 7. 2021