

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cotrimoxazol AL forte 800 mg/160 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje: 800 mg sulfamethoxazolu a 160 mg trimethoprimu.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

Popis přípravku:

Bílé podlouhlé bikonvexní tablety 22x8 mm s půlicí rýhou na obou stranách. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek je určený k perorální léčbě infekcí, které jsou způsobeny infekčními původci citlivými na trimethoprim a sulfamethoxazol:

- infekce horních a dolních cest dýchacích
- pneumonie způsobená patogenem *Pneumocystis jirovecii* u imunosuprimovaných pacientů a u pacientů, u nichž se předpokládá zvýšené riziko vzniku tohoto onemocnění, včetně pacientů s AIDS.
- infekce ušní, krční a nosní (kromě streptokokové infekce - anginy)
- infekce ledvin a močových cest včetně krátkodobé terapie i dlouhodobé profylaxe recidiv,
- infekce ženských i mužských genitálií včetně zánětů prostaty, gonokokové uretritidy, onemocnění ulcus molle a granuloma inguinale (tento léčivý přípravek není účinný na léčbu syfilidy)
- infekce gastrointestinálního traktu: tyfus, paratyfus A a B, shigelóza, cestovatelský průjem, bacilonosičství tyfu
- salmonelová enteritida u imunodeficitních pacientů
- brucelóza
- nokardióza
- infekce kůže a měkkých tkání
- léčba jiných infekcí vyvolaných mikroorganismy citlivými na kombinaci trimethoprimu a sulfamethoxazolu

Upozornění:

Gastroenteritidy, které jsou způsobeny bakteriemi *Salmonella enteritidis*, nemají být zpravidla léčeny antibiotiky, protože taková léčba neovlivňuje onemocnění a doba vylučování se dokonce prodlužuje (výjimky viz výše).

Přípravek je indikován u dospělých a dospívajících ve věku od 13 let.

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení týkající se správného použití antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Standardní dávkování:

Dospělým a dospívajícím starším 13 let se podává 1 tableta přípravku Cotrimoxazol AL forte 2krát denně.

Dlouhodobá profylaxe recidiv infekcí močových cest:

Dospělí a dospívající starší 13 let:

1 tableta přípravku Cotrimoxazol AL forte jednou denně večer

Pneumonie způsobená patogenem *Pneumocystis jirovecii*:

Může být předepsán až 5násobek standardní dávky (denně 100 mg sulfamethoxazolu/kg tělesné hmotnosti a 20 mg trimethoprimu/kg tělesné hmotnosti). Na počátku léčby má být, přinejmenším během prvních 48 hodin, podávána léčba intravenózně.

Jednodenní léčba gonorey

Pacienti užijí dvakrát 2 ½ tablety přípravku Cotrimoxazol AL forte po 12 hodinách.

Dvoudenní nebo třídní léčba gonorey

- dvakrát denně 2 tablety přípravku Cotrimoxazol AL forte po 12 hodinách po dobu dvou po sobě následujících dnů

Zvláštní dávkování:

Ulcus molle (kankroid):

1 tableta přípravku Cotrimoxazol AL forte dvakrát denně po dobu 7 dní. Pokud po 7 dnech nedojde k úplnému uzdravení, ale je pozorovatelné zlepšení zdravotního stavu, může léčba pokračovat dalších 7 dní.

Granuloma inguinale:

1 tableta přípravku Cotrimoxazol AL forte dvakrát denně zpravidla po období 2 týdnů.

Nokardióza:

1 tableta přípravku Cotrimoxazol AL forte třikrát denně po dobu 8–10 týdnů.

Na počátku léčby nokardiózy má být, přinejmenším během prvních 5–7 dní, léčba podávána intravenózně. Denní dávka je 2400 mg sulfamethoxazolu a 480 mg trimethoprimu.

Dávkování při poruše funkce ledvin

Clearance kreatininu	Dávka
přes 30 ml/min	standardní dávka
15 až 30 ml/min	polovina standardní dávky
pod 15 ml/min	podání kontraindikováno

Při omezené funkci ledvin se provádí kontrolní stanovení plazmatické koncentrace sulfamethoxazolu. Odběr se provádí 12 hodin od podání poslední dávky každý třetí den léčby. Léčba má být přerušena, pokud plazmatická koncentrace celkového sulfamethoxazolu překročí hladinu 150 µg/ml. Klesne-li, např. po hemodialýze, plazmatická koncentrace celkového sulfamethoxazolu pod hladinu 120 µg/ml, může další léčba pokračovat.

Dávkování při poruchách funkce jater

Pacienti s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater mohou užívat stejné dávky jaké jsou určeny pro běžnou populaci.

Cotrimoxazol AL forte je kontraindikován u pacientů s akutní hepatitidou a těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Starší pacienti

Použití přípravku Cotrimoxazol AL forte u starších pacientů vyžaduje zvláštní opatrnost, protože u nich jsou nežádoucí účinky častější, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebo se současnou další

medikací (viz body 4.4, 4.5, 4.8, 5.2).

Pediatrická populace

Dětem a dospívajícím do 13 let není přípravek Cotrimoxazol AL forte určen vzhledem k vysokému obsahu léčivých látek v tomto přípravku. Pro tuto věkovou skupinu jsou k dispozici přípravky s nižším obsahem léčivých látek.

Cotrimoxazol AL forte se nesmí podávat předčasně narozeným dětem do 1 roku a novorozencům a kojencům během prvních 6 týdnů života (viz bod 4.3).

Upozornění

Při těžkém průběhu onemocnění se upřednostňuje parenterální aplikace, zejména intravenózní podávání.

Délka léčby

Délka léčby závisí na typu onemocnění a jeho průběhu. Jako ukazatele délky léčby slouží následující údaje: Při bakteriálním infekčním onemocnění je léčba závislá na jeho průběhu. Obvyklá dostatečná délka léčby bývá 5–8 dní. V zájmu úspěšné léčby má být Cotrimoxazol AL forte podáván ještě 2–3 dny po odeznění příznaků onemocnění.

V léčbě pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* je vhodné v zájmu úspěchu léčby pokračovat minimálně po dobu 14 dnů.

Délka profylaxe recidiv infekcí močových cest se pohybuje v rozmezí 3 až 12 měsíců, a pokud je třeba, i déle.

Způsob podání

Perorální podání. Tablety se užívají po jídle, nerozkousávají se a dostatečně se zapíjejí tekutinou.

4.3 Kontraindikace

Cotrimoxazol AL forte se nesmí podávat při:

- hypersenzitivitě na sulfonamidy, na trimethoprim a podobné látky (analoga trimethoprimu, jako např. tetroxoprim) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- erythema multiforme (rovněž v anamnéze)
- patologické změně krevního obrazu (trombocytopenie, granulocytopenie, megaloblastická anémie)
- vrozeném nedostatku glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy v erytrocytech, anomálii hemoglobinu jako Hb Köln a Hb Zürich
- poruchách funkce ledvin nebo těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 15 ml/min)
- akutní hepatitidě a těžké poruše funkce jater
- akutní porfyrii
- polékové imunitní trombocytopenii po podání sulfonamidů a/nebo trimethoprimu v anamnéze
- předčasně narozeným dětem do 1 roku a novorozencům a kojencům během prvních 6 týdnů života

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Život ohrožující nežádoucí účinky

I když jsou velmi vzácné, mohou se během léčby vyskytnout závažné, potenciálně fatální nežádoucí účinky, jako je fulminantní nekróza jater, agranulocytóza, aplastická anémie, krevní dyskrázie a závažné hypersenzitivní reakce.

Závažné kožní reakce

Při užívání sulfamethoxazolu/trimethoprimu byly velmi vzácně hlášeny závažné, život ohrožující nebo fatální kožní reakce, jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP).

Pacienti mají být poučeni, aby rozpoznali případné známky a příznaky těchto závažných kožních nežádoucích reakcí a mají být pečlivě sledováni pro případný výskyt kožních reakcí. Vyskytnou-li se známky a příznaky SJS/TEN (např. progresivní kožní vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi), DRESS (např. horečka, eozinofilie, vyrážka, lymfadenopatie, abnormální výsledky krve/jaterních testů a/nebo orgánové poruchy) nebo AGEP (např. výskyt generalizovaného febrilního erytému s pustulami), musí být léčba přípravkem Cotrimoxazol AL forte zastavena, je nutné zvážit alternativní léčbu a zahájit léčbu závažné kožní reakce. Nejlepších výsledků bývá dosaženo při včasné diagnóze a při okamžitém zastavení léčby lékem, u něž se předpokládá, že závažnou kožní reakci vyvolal. Pokud se u pacienta vyskytne SJS, TEN, DRESS anebo AGEP po podání kombinace sulfamethoxazol/trimethoprim, nesmí být již nikdy takovému pacientovi tato kombinace podána.

Cotrimoxazol AL forte má být podáván s opatrností:

- při lehčí poruše funkce ledvin a jater
- při poruchách funkce štítné žlázy
- při hypersenzitivitě na deriváty sulfonylmočoviny - antidiabetika a diuretika na bázi sulfonamidů
- při možném deficitu kyseliny listové
- při kombinaci fragilního chromozómu X s duševní retardací u dětí

Ačkoli trimethoprim (léčivá látka přípravku Cotrimoxazol AL forte) ovlivňuje metabolismus fenylalaninu, Cotrimoxazol AL forte mohou užívat i pacienti s fenylketonurií za předpokladu, že tito pacienti přísně dodržují dietu s nízkým příjmem fenylalaninu.

Při výskytu symptomů chřipky, faryngitidy nebo horečky je nutné bezodkladně provést kontrolu krevního obrazu.

*Pacienti s infekcí HIV a patogenem *Pneumocystis jirovecii**

U pacientů s AIDS bývá frekvence nežádoucích účinků neobvykle vysoká (zejména kožní alergické reakce rozdílného stupně závažnosti) zvláště při podávání vysokých dávek při léčbě pneumonie způsobené patogenem *Pneumocystis jirovecii*. U těchto pacientů je třeba sledovat hladiny léčivé látky, protože renální clearance léčivých látek obsažených v přípravku Cotrimoxazol AL forte by mohla být, vzhledem ke krystalurii, významně snížena oproti běžné clearance kreatininu. Ojedinele se vyskytuje také nebezpečí život ohrožující hyperkalemie v souvislosti s těžkou hyponatremií, a proto se několik dní po zahájení léčby provádí stanovení natremie a kalemie v séru.

Hyperkalemie a hyponatremie

Léčba vysokými dávkami může způsobit hyperkalemii nebo hyponatremii. Hyperkalemie se může také objevit u pacientů s poruchou metabolismu draslíku (např. chronická renální insuficience), pacientů s pneumonií vyvolanou patogenem *Pneumocystis jirovecii* nebo u pacientů, kteří současně užívají léky zvyšující hladinu draslíku (viz bod 4.5) po použití běžných dávek.

U těchto pacientů je doporučeno sledovat sérové hodnoty draslíku a sodíku.

Krystalurie

Během léčby přípravkem Cotrimoxazol AL forte je nutné dbát na dostatečný příjem tekutin (dospělý pacient má vyloučit minimálně 1200 ml moče za den) jako prevenci krystalurie a tvorby ledvinových kamenů.

Fotosenzitivita

Po podání přípravku Cotrimoxazol AL forte může dojít k fotosenzibilizaci. K tomu dochází především při silné sluneční expozici nebo expozici UV zářením obecně.

Starší pacienti

Použití přípravku Cotrimoxazol AL forte vyžaduje zvláštní opatrnost u starších pacientů, protože u nich jsou nežádoucí účinky častější, zejména u pacientů s postižením ledvin nebo jater nebo se současnou další

medikací. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou závažné kožní reakce, útlum kostní dřeně a trombocytopenie. Starší pacienti léčení diuretiky, zvláště thiazidy, jsou ke vzniku trombocytopenické purpury náchylnější (viz bod 4.5).

U starších pacientů a pacientů s nedostatkem kyseliny listové stejně jako při podávání vysokých dávek přípravku Cotrimoxazol AL forte má být zvaženo podání kyseliny listové.

Pediatrická populace

Dětem a dospívajícím do 13 let není přípravek Cotrimoxazol AL forte určen vzhledem k vysokému obsahu léčivých látek v tomto přípravku (viz body 4.2) Cotrimoxazol AL forte se nesmí podávat předčasně narozeným dětem do 1 roku a novorozencům a kojencům během prvních 6 týdnů života (viz bod 4.3).

Metabolická acidóza

Sulfamethoxazol/trimethoprim byl spojován výskytem metabolické acidózy v případech, ve kterých byly vyloučeny jiné možné základní příčiny. Při zvýšeném riziku vzniku metabolické acidózy, zejména při léčbě vysokými dávkami nebo dlouhodobém podávání, se doporučuje pečlivé sledování odpovídajících sérových hodnot.

Respirační toxicita

Během léčby kotrimoxazolem byly hlášeny velmi vzácně závažné případy respirační toxicity, které se někdy rozvinuly do syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Známkou předcházející syndromu akutní respirační tísně může být nástup plicních příznaků, jako jsou kašel, horečka a dyspnoe, ve spojení s radiologickými známkami plicních infiltrátů a zhoršením funkce plic. V takovém případě je třeba léčbu kotrimoxazolem přerušit a podat odpovídající léčbu.

Hemofagocytární lymfohistiocytóza (HLH)

U pacientů léčených kotrimoxazolem byly velmi vzácně hlášeny případy hemofagocytární lymfohistiocytózy. Hemofagocytární lymfohistiocytóza je život ohrožující syndrom patologické imunitní aktivity, který je charakterizován klinickými známkami a příznaky rozsáhlého systémového zánětu (jako jsou horečka, hepatosplenomegalie, hypertriacylglycerolemie, hypofibrinogenemie, vysoká hladina feritinu v séru, cytopenie a hemofagocytóza). Pacienty, u nichž se objeví časně projevy patologické imunitní aktivity, je třeba okamžitě vyšetřit. Je-li diagnostikována hemofagocytární lymfohistiocytóza, je třeba léčbu kotrimoxazolem ukončit.

Hypoglykemie

Zejména během prvních několika dnů léčby může tento léčivý přípravek vyvolat hypoglykémii, dokonce u nediabetických pacientů. Ke vzniku hypoglykemie jsou zvláště náchylní pacienti s poruchou funkce jater nebo ledvin nebo podvyživení pacienti a rovněž pacienti užívající vysoké dávky.

Dlouhodobá léčba nebo léčba vysokými dávkami

Při léčbě kotrimoxazolem trvající déle než 14 dnů se provádějí pravidelné kontroly krevního obrazu (zejména počet trombocytů), renální a jaterní funkce a močového sedimentu.

K zmírnění hematologických účinků lze během léčby podávat kyselinu listovou (v dávkách dostatečných pro daný věk). Tyto nežádoucí účinky mají vyšší incidenci rovněž u pacientů s AIDS, stejně jako při jiných chronických chorobách, jako je porucha funkce jater.

Pseudomembranózní kolitida

Výskyt těžkých, neustávajících průjmů, někdy s příměsí krve a hlenů, křečovitých bolestí břicha během léčby nebo po léčbě kotrimoxazolem může ukazovat na pseudomembranózní enterokolitidu způsobenou bakterií *Clostridioides difficile*, kterou je třeba bezprostředně začít léčit. Toto střevní onemocnění, jež bývá způsobeno léčbou antibiotiky, může být život ohrožující.

Sekundární infekce/přerůstání necitlivých bakterií

Dlouhodobé a/nebo opakované užívání kotrimoxazolu může vést k nové nebo sekundární infekci

trimethoprim/sulfamethoxazol rezistentními bakteriemi nebo plísněmi, například blastomycetami. Je třeba poučit pacienta, aby sledoval případné příznaky možné sekundární infekce. Sekundární infekce musí být léčeny odpovídajícím způsobem. Každé použití antibiotik může vést k rozmnožení mikrobiálních původců, kteří mohou být k léčivému přípravku rezistentní.

Vrozený deficit glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy

Při vrozeném deficitu glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy erytrocytů nebo u anomálie hemoglobinu jako Hb Köln a Hb Curych může dojít k cyanóze na základě sulfo- nebo methemoglobinemie. U pacientů s deficitem glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy může nezávisle na podané dávce dojít k indukci hemolýzy.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pokud jde o chemickou strukturu, jsou sulfonamidové deriváty blízké příbuzné strumigenním látkám, diuretikům (např. acetazolamidu, thiazidům) a perorálním antidiabetikům. Mezi těmito sloučeninami existuje možnost zkřížených hypersenzitivních reakcí. Vzácně se u pacientů léčených sulfonamidy může vyskytnout zvýšená diuréza a/nebo hypoglykemie (viz bod 4.4).

Draslík šetřící léčivé látky

Opatrnosti je třeba u pacientů užívajících jakékoli jiné léčivé přípravky, které mohou způsobit hyperkalemii, například inhibitory ACE, blokátory receptorů angiotenzinu a kalium šetřící diuretika, jako je spironolakton. Jejich současné užívání s kotrimoxazolem může vést ke klinicky významné hyperkalemii.

Vliv jiných léčivých přípravků na léčbu přípravkem Cotrimoxazol AL forte

Lokální anestetika: Je vhodné se vyvarovat současného použití lokálního anestetika (derivátů kyseliny paraaminobenzoové), např. benzokainu, prokainu, butakainu nebo tetrakainu prokainamidu (antiarytmikum), neboť tyto léčivé přípravky snižují účinek kotrimoxazolu.

Paraldehyd: účinek kotrimoxazolu se sníží při podávání paraldehydu.

Probenecid, sulfipyrazon, indomethacin, fenylobutazon, salicyláty: zvyšují účinek kotrimoxazolu.

Kyselina aminosalicyllová, barbituráty, primidon: při současném podávání se zvyšuje toxicita kotrimoxazolu.

Methenamin: při současném podávání methenaminu nebo např. methenaminmandelátu, který podporuje okyselení moči, se zvyšuje riziko vzniku krystalurie.

Pyrimethaminová antiparazitika: při současném podávání s dávkou vyšší než 25 mg za týden může dojít ke změně krevního obrazu.

Methotrexát: při současném podávání jiných přípravků působících jako antagonisté kyseliny listové (např. methotrexát) se může objevit zvyšování výskytu deficitu kyseliny listové.

Karbimazol, pyrazolony a thiouracil: zvyšují toxicitu kotrimoxazolu na krvetvorbu.

Kyselina folinová: Bylo prokázáno, že současné podávání kyseliny folinové interferuje s antimikrobiální účinností sulfamethoxazolu/trimethoprimu. To bylo pozorováno při profylaxi a léčbě pneumonie způsobené

Pneumocystis jirovecii.

Zidovudin: V některých případech může současná léčba zidovudinem zvýšit riziko nežádoucích hematologických účinků přípravku Cotrimoxazol AL forte. Je-li současná léčba nezbytná, je třeba zvážit sledování hematologických parametrů.

Azathioprin: Existují klinické zprávy o interakcích mezi azathioprinem a sulfamethoxazolem/trimethoprimem, které vedly k závažným hematologickým abnormalitám.

Vliv přípravku Cotrimoxazol AL forte na léčbu jinými léčivými přípravky:

Prokainamid, amantadin: U léčivých přípravků, které jsou také vylučovány aktivně ledvinami (např. prokainamid, amantadin), existuje možnost vzniku kompetitivní inhibice, což vede k nárůstu plazmatické koncentrace jedné nebo obou léčivých látek.

Cyklosporin: při současném podávání cyklosporinu se může objevit reverzibilní zhoršení funkce ledvin.

Merkaptopurin: kotrimoxazol může ovlivňovat absorpci, a tím i antileukemické působení merkaptopurinu.

Perorální antikoagulancia: kotrimoxazol může zvyšovat účinek perorálních antikoagulancií (zvýšení hypoprotrombinemického účinku kumarinů).

Perorální antidiabetika: kotrimoxazol může zesílit účinek perorálních antidiabetik ze skupiny derivátů sulfonylmočoviny, což zvyšuje riziko hypoglykemie.

Fenytoin a methotrexát: kotrimoxazol může zesílit působení difenylhydantoinu (fenytoinu) a methotrexátu.

Intravenózně podávané barbituráty: kotrimoxazol může zesílit působení krátkodobě účinkujících, intravenózně podávaných barbiturátů (např. thiopentalu).

Digoxin: kotrimoxazol může vyvolat zvýšení hladiny digoxinu u starších pacientů.

Diuretika: současné užívání kotrimoxazolu a diuretik, zejména thiazidových, zvyšuje u velmi starých pacientů riziko vzniku trombocytopenie.

Rifampicin: Současné užívání kotrimoxazolu a rifampicinu může vést ke snížení clearance rifampicinu (následně se zvyšuje koncentrace rifampicinu v séru a AUC rifampicinu).

Lamivudin: Trimethoprim inhibuje renální eliminaci a zvyšuje hladinu lamivudinu v krvi. Lamivudin nemá žádný účinek na farmakokinetiku trimethoprimu nebo sulfamethoxazolu.

Repaglinid: jako slabý CYP2C8 inhibitor, kotrimoxazol inhibuje metabolismus repaglinidu a zvyšuje tak jeho koncentraci v séru, což může vést k hypoglykémii. Pacienty s touto kombinací je potřeba pečlivě sledovat.

Laboratorní testy

Trimethoprimová složka kombinace může interferovat s měřením hladiny methotrexátu v séru, pokud se při stanovení kompetitivní vazby na proteiny používá dihydrofolátreduktáza z *Lactobacillus casei*.

Trimethoprim může interferovat se stanovením kreatininu prováděným Jaffeho alkalickou pikrátovou reakcí. Tato interference zvyšuje hodnoty testu přibližně o 10 %.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Sulfamethoxazol a trimethoprim procházejí placentou a nebyla stanovena jejich bezpečnost u těhotných žen. Případové studie prokázaly, že může existovat souvislost mezi expozicí antagonistům folátů a vrozenými vadami u člověka. Trimethoprim je antagonist folátů a ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že obě látky způsobují abnormality plodu (viz bod 5.3).

Vzhledem k tomu, že obě složky léčivého přípravku působí na metabolismus kyseliny listové, je třeba se podávání přípravku Cotrimoxazol AL forte vyvarovat během celého těhotenství, ledaže by se mělo za to, že očekávané přínosy léčby převáží riziko poškození plodu. Je-li podávání přípravku Cotrimoxazol AL forte nezbytné, je třeba zvážit doplnění folátů.

Sulfamethoxazol soupeří s bilirubinem o vazebná místa na plazmatickém albuminu. Pokud je Cotrimoxazol AL forte podáván matce před porodem, významná koncentrace léku z matčina organismu se udržuje po několik dnů u novorozence a existuje riziko vyvolání nebo zhoršení hyperbilirubinemie, teoreticky s možností vzniku jádrového ikteru. Teoretické riziko vzniku jádrového ikteru je obzvláště závažné u kojenců se zvýšeným rizikem výskytu hyperbilirubinemie, zvláště u kojenců předčasně narozených a u kojenců narozených s deficitem glukoso-6-fosfát dehydrogenázy (viz bod 4.3)

Kojení

Obě složky přípravku Cotrimoxazol AL forte se vylučují do mateřského mléka. Matkám při kojení nemá být přípravek Cotrimoxazol AL forte podáván, zvláště pokud je u novorozence vyšší riziko vzniku hyperbilirubinemie. Podávání přípravku Cotrimoxazol AL forte matce je dále třeba se vyhnout u kojenců mladších šesti týdnů kvůli predispozici malých kojenců k hyperbilirubinemii (viz bod 4.3.). Pokud musí být matka léčena, je vhodné v takových případech kojení přerušit.

Fertilita

U mužů užívajících tento léčivý přípravek více než jeden měsíc byly pozorovány známky poruchy spermatogeneze.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Výjimečně může při léčbě kotrimoxazolem dojít k dočasné myopii nebo akutní psychóze, čímž může být narušena schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Cotrimoxazol AL je při použití doporučených dávek obvykle dobře snášen. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou gastrointestinální obtíže, pruritus, bolest hlavy, přerůstání kvasinek a hyperkalemie. Vzácně nebo velmi vzácně byly hlášeny závažné, potenciálně fatální nežádoucí účinky, jako je Stevensův-Johnsonův syndrom, Lyellův syndrom (toxická epidermální nekrolýza), fulminantní nekróza jater, selhání ledvin, agranulocytóza, aplastická anémie, těžké hypersenzitivní reakce a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS).

Kotrimoxazol může způsobit následující nežádoucí účinky, rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Typ nežádoucího účinku
Infekce a infestace	časté	přerůstání kvasinek

Poruchy krve a lymfatického systému	velmi vzácné	trombocytopenie, leukocytopenie, neutropenie, eozinofilie, agranulocytóza, aplastická anémie, akutní hemolytická anémie, akutní megaloblastická anémie, hypoprotrombinemie, methemoglobinemie, hemolýza u pacientů s deficitem G-6-P- dehydrogenázy
Poruchy imunitního systému	vzácné	generalizované alergické reakce
	velmi vzácné	akutní projevy hypersenzitivity s anafylaktickým šokem, sérová nemoc, periarteriitis nodosa, lupus-like syndrom
Poruchy metabolismu a výživy	velmi časté	hyperkalemie
	velmi vzácné	hypoglykemie, metabolická acidóza, hyponatremie
Psychiatrické poruchy	velmi vzácné	apatie, nervozita, insomnie, deprese, halucinace
	není známo	akutní psychóza
Poruchy nervového systému	časté	bolest hlavy
	velmi vzácné	aseptická meningitida, třes ¹ , periferní neuritida, ataxie, dysdiadochokineze, křeče, závrať
Poruchy oka	vzácné	tranzitorní myopie
	velmi vzácné	uveitida
Poruchy ucha a labyrintu	velmi vzácné	tinitus, vertigo
Srdeční poruchy	velmi vzácné	alergická myokarditida
Cévní poruchy	není známo	oběhový šok
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	velmi vzácné	alergické pulmonální reakce ¹ (plicní infiltráty, intersticiální a eozinofilní pneumonie, respirační insuficience, kašel, dyspnoe)
Gastrointestinální poruchy	časté	nauzea, bolest v epigastriu, nechutenství, průjem, gingivitida, abnormální chutě
	méně časté	zvracení
	velmi vzácné	anorexie, pseudomembranózní enterokolitida, akutní pankreatitida, glositida, stomatitida
Poruchy jater a žlučových cest	velmi vzácné	cholestatická hepatitida ³ , cholestatický ikterus fokální nebo difúzní nekróza jater ³
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	pruritus
	méně časté	alergické reakce jako exantém (urtikární, erytematózní, makulózní, makulopapulózní, morbiliformní), erythema nodosum, purpura, fotosenzitivita a fotodermatózy
	vzácné	exfoliativní dermatitida, závažné kožní reakce jako Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza – viz bod 4.4.
	velmi vzácné	angioneurotický edém, petechie, Henochova-Schönleinova purpura, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) – viz bod 4.4

		erythema multiforme, fixní lékový exantém
	není známo	akutní febrilní neutrofilní dermatóza (Sweetův syndrom), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) – viz bod 4.4
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	velmi vzácné	bolest kloubů a svalů, rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest	velmi vzácné	krystalurie ² , akutní intersticiální nefritida, akutní selhání ledvin, toxický nefrotický syndrom s oligurií nebo anurií, zvýšení diurézy, renální tubulární acidóza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	méně časté	slabost, únava
	velmi vzácné	horečka
Vyšetření	velmi vzácné	vzestup hladin aminotransferáz, bilirubinu, kreatininu a močoviny

¹ Pacienti s AIDS představují rizikovou skupinu právě pro tyto komplikace.

² Především u kachektických pacientů.

³ Cholestatická žloutenka a nekróza jater mohou být fatální.

Nežádoucí účinky na krvevorný systém a kožní nežádoucí účinky vedly v některých případech až k úmrtí.

Závažné a život ohrožující nežádoucí účinky se častěji vyskytují u starších pacientů (nad 60 let).

Pseudomembranózní kolitida

V těchto případech připadá v úvahu ukončení léčby kotrimoxazolem v závislosti na indikaci a, pokud je to nutné, okamžité zahájení odpovídající léčby (např. podávání specifických antibiotik/chemoterapeutik, jejichž účinnost je klinicky prokázána). Léčivé přípravky omezující střevní peristaltiku se nesmí podávat.

Závažná akutní hypersenzitivní reakce (např. anafylaxe)

V takovém případě se musí ihned ukončit léčba kotrimoxazolem a zahájit odpovídající opatření (např. podávání antihistaminik, kortikosteroidů, sympatomimetik a popř. umělá plicní ventilace).

Oběhový šok

V souvislosti se sulfamethoxazolem a trimethoprimem byly hlášeny případy oběhového šoku, často doprovázeného horečkou a nereagujícího na standardní léčbu hypersenzitivity, a to zejména u imunokompromitovaných pacientů.

U pacientů s AIDS je výskyt nežádoucích účinků neobyčejně vysoký, což je podmíněno nevyhnutelně vysokými dávkami při léčbě pneumonie vyvolané *Pneumocystis jirovecii*. U těchto pacientů je nutné sledování hladiny léčivých látek v séru, neboť i při normální hodnotě clearance kreatininu může být clearance kotrimoxazolu omezená a jako následek dochází ke krystalurii.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili

podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

a) Příznaky předávkování

Příznaky předávkování zahrnují krystalurii, oligurii, anurii, zvracení, průjem, bolest hlavy, závratě.

b) Léčba předávkování

Podle závažnosti předávkování se zahajují následující opatření: výplach žaludku. Dále je vhodné urychlení vylučování moči (forsírovaná diuréza) podáváním tekutin perorálně, hemodialýza a podávání kyseliny listové. Mimo to je nutné provádět kontroly krevního obrazu. Neexistuje specifické antidotum. Obě léčivé látky jsou pouze omezeně hemodialyzovatelné. Peritoneální dialýza je neúčinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, kombinace sulfonamidů a trimethoprimu, včetně derivátů.

ATC kód: J01EE01

Mechanismus účinku

Sulfamethoxazol je chemoterapeutikum ze skupiny sulfonamidů se střednědobým účinkem v kombinaci s trimethoprimem. Mechanismus účinku této kombinace spočívá v následném dvojitém blokování syntézy kyseliny listové u bakterií oběma látkami.

Mechanismus rezistence

Rezistence k trimethoprimu/sulfamethoxazolu může být založena na jednom z následujících mechanismů:

- Hlavním mechanismem rezistence je vytvoření změněných cílových enzymů (dihydropteroát syntetázy a dihydrofolát reduktázy), se sníženou afinitou k léčivým látkám (sulfamethoxazolu a trimethoprimu). Změna cílových enzymů vzniká jako výsledek různých mutací nebo může být zprostředkována plasmidy.
- Nadprodukce nemodifikovaných cílových enzymů může taktéž vést k rezistenci.
- Může docházet ke snížení schopnosti penetrace do bakteriální buňky (snížení permeability cílových bakteriálních buněk).

Hraniční hodnoty testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) kotrimoxazolu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Antibakteriální spektrum

Běžně citlivé druhy

- *Grampozitivní mikroorganismy:*

Listeria monocytogenes
Nocardia asteroides
Staphylococcus aureus (v 90 %), koaguláza negativní stafylokoky.

- Gramnegativní mikroorganismy:
Aeromonas spp.
Bordetella pertussis
Escherichia coli (v 70 %)
Klebsiella spp.
Morganella morganii
Proteus spp.
Burkholderia (dříve *Pseudomonas*) *cepacia*, *Burkholderia* (dříve *Pseudomonas*) *pseudomallei*
Vibrio cholerae
Yersinia enterocolitica (v 90 %)
Stenotrophomonas (dříve *Xanthomonas*) *maltophilia*
- Ostatní mikroorganismy:
Isospora belli
Plasmodium spp.
Pneumocystis jirovecii
Toxoplasma gondii

Druhy, u kterých může být problémem získaná rezistence:

- Grampozitivní mikroorganismy:
Streptokoky včetně *Streptococcus pneumoniae*
Streptococcus pyogenes
- Gramnegativní mikroorganismy:
Brucella spp.
Enterobacter spp.
Haemophilus ducrey
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Serratia marcescens
Shigella spp.

Rezistentní mikroorganismy:

- Grampozitivní mikroorganismy:
Mycobacterium tuberculosis
Enterococcus faecalis
- Gramnegativní mikroorganismy:
Bartonella henselae
Chlamydia trachomatis
Mycoplasma spp.
Pseudomonas aeruginosa,
Treponema pallidum.

Tato kombinace je jen málo účinná proti anaerobním bakteriím a není účinná proti anaerobním druhům normální střevní flóry.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Kombinace těchto dvou léčivých látek se po perorálním podání rychle a téměř úplně vstřebává v horní části

gastrointestinálního traktu.

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny činí pro sulfamethoxazol přibližně 65 % a pro trimethoprim 40 %. Po perorálním podání bývá vrchol plazmatické koncentrace dosažen po 2–4 hodinách. Plazmatické koncentrace dosažené po perorálním podání jsou téměř shodné s hladinami dosaženými po intravenózním nebo intramuskulárním podání.

Biotransformace

Obě léčivé látky se metabolizují v játrech: sulfamethoxazol podléhá především acetylaci a glukuronidaci, zatímco trimethoprim se přeměňuje oxidacemi (např. O-demethylací, N-oxidací a hydroxylací). Metabolizuje se přibližně 80 % sulfamethoxazolu. Jen 15 % – 20 % sulfamethoxazolu se vylučuje jako nezměněná léčivá látka. Hlavní metabolit, N4-acetyl-sulfamethoxazol, činí 61 % z celkového sulfamethoxazolu a 15 % sulfamethoxazolu se metabolizuje N1-glukuronidací. Stupeň metabolizace trimethoprimu činí zhruba 20 %. Jak metabolizovaný trimethoprim, tak trimethoprim vázaný na plazmatické bílkoviny jsou antibakteriálně neúčinné.

Eliminace

Vylučování obou léčivých látek probíhá primárně ledvinami a v menší míře také hepatobiliárně.

Pediatrická populace

Farmakokinetika obou léčivých látek přípravku Cotrimoxazol AL forte, trimethoprimu a sulfamethoxazolu, je u pediatrické populace s normální funkcí ledvin závislá na věku.

Eliminace trimethoprimu a sulfamethoxazolu je snížena u novorozenců a během prvních dvou měsíců života, poté obě látky, trimethoprim a sulfamethoxazol, vykazují vyšší eliminaci s vyšší tělesnou clearance a kratším eliminačním poločasem. Rozdíly jsou nejvýraznější u malých dětí (> 1,7 měsíce – 24 měsíců) a klesají s přibývajícím věkem v porovnání s malými dětmi (1 rok – 3,6 let), většími dětmi (7,5 roku – <10 let) a dospělými.

Starší pacienti

U starších pacientů bylo pozorováno snížení renální clearance sulfamethoxazolu.

Porucha funkce ledvin

I když je možné upravit dávky kotrimoxazolu u pacientů s renální insuficiencí, dochází k akumulaci účinného trimethoprimu ve srovnání s účinným sulfamethoxazolem, ale bez dosažení toxického limitu. Nicméně navzdory úpravě dávkování se metabolity sulfamethoxazolu (především N-acetyl-derivát), vzhledem k jejich dlouhému poločasu hromadí relativně rychle, což má za následek nežádoucí vysoké koncentrace celkového sulfamethoxazolu.

Acetylderiváty sulfamethoxazolu jsou hůře rozpustné ve vodě než původní nezměněná léčivá látka. Alkalizace zvyšuje jejich rozpustnost.

U pacientů se selháním ledvin v terminální fázi se léčivé látky vylučují extrarenálními mechanismy a dochází k významnému zvýšení eliminačních poločasů. Avšak metabolity sulfamethoxazolu se nevyklučují ledvinami ani extrarenálně.

Sulfamethoxazol je mírně dialyzovatelný (hemodialýzou), peritoneální dialýza je neúčinná.

Trimethoprim je mírně dialyzovatelný hemodialýzou, peritoneální dialýza je v tomto případě neúčinná.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Chronická toxicita / subchronická toxicita

Trimethoprim

Ve studiích chronické toxicity byl podáváno potkanům a opicím až 50násobek terapeutické dávky po dobu

více než 3 měsíců nebo 12 nebo 24násobek maximální terapeutické dávky po dobu více než 1 roku. Žádné významné symptomy toxicity trimethoprimu nebyly pozorovány.

Naproti tomu psi reagovali na trimethoprim citlivěji. Po perorální dávce odpovídající zhruba 25násobku terapeutické dávky podávané po dobu více než 3 měsíců se objevily u psů závažné toxické projevy jako úbytek tělesné hmotnosti až následné úmrtí, inhibice krvevorbny a (v ojedinělých případech) selhání jater.

Sulfamethoxazol

Potkani nevykazují žádné změny při dávkách do 600 mg/kg tělesné hmotnosti. Opice snášely sulfamethoxazol v dávce 200 mg/kg tělesné hmotnosti (7násobná denní dávka) velmi dobře.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Během studie trvající 90 dní bylo mladým potkanům podáváno 258 mg sulfamethoxazolu a 129 mg trimethoprimu na kg tělesné hmotnosti denně. Přírůstek tělesné hmotnosti byl oproti kontrole opožděn. Krevní obraz zůstal beze změny. Histologický nálezn odhalil zvýšenou tvorbu mikrofolikulů ve štítné žláze a hypoplazii hematopoetické tkáně v kostní dřeni. Zvolená dávka odpovídala přibližně 15násobku terapeutické denní dávky trimethoprimu/sulfamethoxazolu.

Mutagenní a karcinogenní potenciál

Trimethoprim

Odborná literatura uvádí u trimethoprimu negativní zjištění i důkazy možného mutagenního působení. Trimethoprim patří do skupiny antagonistů kyseliny listové; význam klastogenního působení pozorovaného *in vitro* při vysokých koncentracích nebyl hodnocen *in vivo*. Protože neexistují dlouhodobé studie na zvířatech, kromě neprokázaného mutagenního působení připadá v úvahu i karcinogenní působení.

Sulfamethoxazol

Mutagenní působení sulfamethoxazolu nebylo zatím studováno.

Sulfamethoxazol způsobuje u potkanů karcinom štítné žlázy. Zdá se, že toto zjištění je druhově specifické a pravděpodobně není klinicky významné u člověka.

Reprodukční toxicita

Trimethoprim a sulfamethoxazol podávané ve vyšších než terapeutických dávkách způsobily u potkanů rozštěp patra a jiné malformace plodu charakteristické pro antagonisty kyseliny listové. Těmto účinkům trimethoprimu lze zabránit suplementací kyseliny listové potravou. U králíků způsobily dávky trimethoprimu zvýšené ztráty plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokryalická celuloza, krospondon, magnesium-stearát, sodná sůl karboxymethylškrobu, povidon, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl dokusátu.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr, krabička

Velikost balení: 10 nebo 20 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

42/286/93-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7.4.1993

Datum posledního prodloužení registrace: 18.1.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 9. 2025