

TRIMOXOL®

Trimethoprim + Sulfamethoxazole

Tablets and Suspension

Composition

Each tablet contains 20 mg trimethoprim BP and 100 mg Sulfamethoxazole BP
Each tablet contains 80 mg trimethoprim BP and 400 mg Sulfamethoxazole BP
Each caplet contains 160 mg trimethoprim BP and 800 mg Sulfamethoxazole BP.
Each teaspoonful (5 ml) of oral suspension contains 40 mg trimethoprim BP and 200 mg Sulfamethoxazole BP

Pharmacology

Sulfamethoxazole and other sulfonamides have a similar structure to p-aminobenzoic acid and interfere with the synthesis of nucleic acids in sensitive micro-organisms by blocking the conversion of p-aminobenzoic acid to the coenzyme dihydrofolic acid, a reduced form of folic acid; in man, dihydrofolic acid is obtained from dietary folic acid so sulfonamides do not affect human cells. Their action is primarily bacteriostatic, although they may be bactericidal where concentrations of thymine are low in the surrounding medium. Trimethoprim is a dihydrofolate reductase inhibitor. It inhibits the conversion of bacterial dihydrofolic acid to tetrahydrofolic acid which is necessary for the synthesis of certain amino acids, purines, thymidine, and ultimately DNA. It acts in the same metabolic pathway as the sulfonamides. It exerts its selective action because of a far greater affinity for the bacterial than the mammalian enzyme. Because trimethoprim and Sulfamethoxazole act at different points of the folate metabolic pathway, a potent synergy exists between them with an increase of up to about 10-fold in antibacterial activity, and a frequently bactericidal action where the components individually are generally bacteriostatic. The spectrum of action includes Gram-negative and Gram-positive strains, such as: *Escherichia coli*, *Klebsiella-Aerobacter*, *Proteus Vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio cholerae*, *Brucella*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*. The exception is *Pseudomonas aeruginosa* which is not affected by this drug.

Pharmacokinetics

Sulfamethoxazole is readily absorbed from the gastrointestinal tract and peak plasma concentrations are reached after about 2 hours. Following a single 2-q dose by mouth, blood concentrations of up to 100 micrograms/mL are achieved. About 70% is bound to plasma proteins. The plasma half-life is about 6 to 12 hours; it is prolonged in patients with severe renal impairment. Sulfamethoxazole, like most sulfonamides, diffuses freely throughout the body tissues and may be detected in the urine, saliva, sweat, and bile, in the cerebrospinal, peritoneal, ocular, and synovial fluids, and in pleural and other effusions. It crosses the placenta into the fetal circulation and low concentrations have been detected in breast milk. Sulfamethoxazole undergoes conjugation mainly in the liver, chiefly to the inactive N4-acetyl derivative; this metabolite represents about 15% of the total amount of sulfamethoxazole in the blood. Metabolism is increased in patients with renal impairment and decreased in those with hepatic impairment. Elimination in the urine is dependent on pH. About 80 to 100% of a dose is excreted in the urine, of which about 60% is in the form of the acetyl derivative, with the remainder as unchanged drug and glucuronide. Trimethoprim is rapidly and almost completely absorbed from the gastrointestinal tract and peak concentrations in the circulation occur about 1 to 4 hours after an oral dose; peak plasma concentrations of about 1 microgram/mL have been reported after a single dose of 100 mg. About 45% is bound to plasma proteins. Trimethoprim is widely distributed to various tissues and fluids including kidneys, liver, lung and bronchial secretions, saliva, aqueous humour, prostatic tissue and fluid, and vaginal secretions; concentrations in many of these tissues are reported to be higher than serum concentrations but concentrations in the CSF are about one-quarter to one-half of those in serum. Trimethoprim readily crosses the placenta and it appears in breast milk. The half-life is about 8 to 10 hours in adults and somewhat less in children, but is prolonged in severe renal impairment and in neonates, whose renal function is immature. Trimethoprim is excreted primarily by the kidneys through glomerular filtration and tubular secretion. About 10 to 20% of trimethoprim is metabolised in the liver and small amounts are excreted in the faeces via the bile, but most, about 40 to 60% of a dose, is excreted in urine, predominantly as unchanged drug, within 24 hours. Trimethoprim is removed from the blood by haemodialysis to some extent. When the preparation is administered by mouth, plasma concentrations of trimethoprim and sulfamethoxazole are generally around the optimal ratio of 1:20, although they may vary from 1:2 to 1:30 or more. The ratio of the two drugs is usually much lower in the tissues (often around 1:2 to 1:5) since trimethoprim, the more lipophilic drug, penetrates many tissues better than sulfamethoxazole and has a much larger volume of distribution. In urine the ratio may vary from 1:1 to 1:5 depending on the pH.

Indications

The preparation has been used in a wide variety of infections due to susceptible organisms, particularly those of the urinary, respiratory, and gastrointestinal tracts. Pneumocystis carinii pneumonia, toxoplasmosis, and nocardiosis. Its other uses have included the treatment of acne, biliary-tract infections, brucellosis (generally in combination with other drugs), cat scratch disease, chancroid, *Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*) infections in cystic fibrosis, some forms of AIDS-associated diarrhoea such as the protozoal infection isosporiasis, gonorrhoea, granuloma inguinale, listeriosis, melioidosis, mycetoma, otitis media, pertussis, typhoid and paratyphoid fever, and Whipple's disease. It has also been used for the prophylaxis of infections in immunocompromised patients.

Dosage and Administration

Adults and Children aged over 12 years: average dosage is 960 mg twice daily (morning and evening) after meals. For prolonged treatment (over 14 days) the dosage is 480 mg two to three times daily after meals.

Children aged 6 weeks-6 months: half 5ml spoonful (2.5 ml) of suspension twice daily after feeding.

Children aged 6 months-2 years: half to one 5ml spoonful (2.5-5 ml) of suspension twice daily after meals.

Children aged 2 years-6 years: one 5ml spoonful (5 ml) of suspension twice daily after meals.

Children aged 6 years-12 years: two 5ml spoonfuls (10 ml) of suspension or 480 mg twice daily after meals.

Higher doses of up to 120 mg/kg daily given in 2 to 4 divided doses for 14 to 21 days are used in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in adults and children over 4 weeks of age; serum concentrations should be monitored and folate supplementation possibly considered. For prophylaxis in adults with AIDS, the standard dose of 960 mg twice daily may be given, but has been associated with a high incidence of adverse effects. Alternatively the following dose regimens may be used: 960 mg daily (7 days each week); 960 mg daily on alternate days (3 days each week); or 960 mg twice daily on alternate days (3 days each week). Children may be given standard doses for prophylaxis; doses are given on 3 consecutive days per week or for 7 days per week.

Adverse Effects

Gastrointestinal disturbances (mainly nausea and vomiting) and skin reactions are the most common adverse effects. There have been occasional deaths, especially in elderly patients, mainly due to blood disorders, hepatic necrosis, or severe skin reactions. A high incidence of adverse effects has been reported in AIDS patients; desensitisation may sometimes be considered. Lumbar pain, haematuria, oliguria, and anuria may also occur due to crystallisation in the urine of sulfamethoxazole or its less soluble acetylated metabolite. The risk of crystalluria can be reduced by giving fluids to maintain a high urine output. If necessary, alkalinisation of the urine with sodium bicarbonate may increase solubility and aid the elimination of sulfonamides. Blood disorders have occasionally occurred during treatment with the sulfonamides including sulfamethoxazole, and include agranulocytosis, aplastic anaemia, thrombocytopenia, leucopenia, hypoproteinaemia, and eosinophilia. Many of these effects on the blood may result from hypersensitivity reactions. Sulfonamides may rarely cause cyanosis due to methaemoglobinemia. Acute haemolytic anaemia is a rare complication which may be associated with G6PD deficiency. Other adverse reactions that have been reported after sulfamethoxazole or other sulfonamides include hypoglycaemia, hypothyroidism, neurological reactions including aseptic meningitis, ataxia, benign intracranial hypertension, convulsions, dizziness, drowsiness, fatigue, headache, insomnia, mental depression, peripheral or optic neuropathies, psychoses, tinnitus, vertigo, and pancreatitis. Sulfonamides may displace serum-bound bilirubin, resulting in kernicterus in premature neonates. Trimethoprim may cause a depression of haematopoiesis due to interference of the drug in the metabolism of folic acid, particularly when given over a prolonged period or in high doses. This may manifest as megaloblastic anaemia, or as thrombocytopenia and leucopenia; methaemoglobinemia has also been seen. Calcium folinate 5 to 15 mg daily by mouth may be given to counter this effect.

Precautions and Contraindications

Trimethoprim + Sulfamethoxazole should not be given to patients with a history of hypersensitivity to it or to the sulfonamides or trimethoprim. It should be discontinued at the first appearance of skin rash, or if blood disorders develop. It should be avoided in patients with severe hepatic impairment and used with caution in patients with lesser degrees of impairment. The preparation should be used with caution in renal impairment, and dosage adjustment may be necessary; it should not be used in severe renal impairment without monitoring of plasma drug concentrations. An adequate fluid intake should be maintained to reduce the risk of crystalluria, but alkalinisation of the urine, although it increases urinary excretion of the sulfamethoxazole component, decreases urinary trimethoprim excretion. Regular blood counts and urinalyses and renal-function tests should be carried out in patients receiving prolonged treatment. Elderly patients may be more susceptible to adverse effects. Folate supplementation may be necessary in patients predisposed to folate deficiency, such as elderly patients and when high doses are given for a prolonged period. The preparation is contra-indicated in patients with megaloblastic anaemia due to folate deficiency.

Distribution Category

POM

Storage instructions

Store below 30°C and protect from light.

Keep out of reach of children.

Presentation

500's or 1000's tablets/Caplets in HDPE jars

Tablets/caplets in blisters of 10x10.

50ml, 80ml and 100ml suspension.

Manufactured by:



DAWA Limited, Plot No. 7879/8, Baba Dogo Road, Ruaraka
P. O. Box 16633 – 00620, Nairobi, Kenya.

Ref. TR/LL/02/19

Date of issue: February 2019

TRIMOXOL®

Triméthoprim + Sulfaméthoxazole

Comprimés et Suspension

Composition.

Chaque comprimé contient 20 mg de triméthoprim et 100mg de sulfaméthoxazole,
Chaque comprimé contient 80 mg de triméthoprim et 400mg de sulfaméthoxazole,
Chaque Caplet contient 160mg de triméthoprim et 800mg de sulfaméthoxazole
Chaque cuillerée à café (5ml) de suspension orale contient 40mg de triméthoprim et 200mg de sulfaméthoxazole.

Pharmacologie

Sulfaméthoxazole et d'autres sulfonamides ont une structure semblable à l'acide p-aminobenzoïque et interfèrent la synthèse des acides nucléiques dans les micro-organismes sensibles en bloquant la conversion de l'acide p-aminobenzoïque en coenzyme acide dihydrofolique, une forme réduite d'acide folique ; chez l'homme, l'acide dihydrofolique est obtenu à partir de l'acide folique diététique ainsi les sulfonamides n'affectent pas les cellules humaines. Leur action est principalement bactériostatique, bien qu'ils puissent être bactéricides où les concentrations de la thymine sont basses dans le milieu environnant. Le triméthoprim est un inhibiteur de réductase de dihydrofolate. Il empêche la conversion de l'acide dihydrofolique bactérien en acide tetrahydrofolique qui est nécessaire pour la synthèse de certains acides aminés, purines, thymidine, et finalement ADN. Il agit dans la même voie métabolique comme les sulfonamides. Il exerce son action sélective en raison d'une affinité bien plus grande pour le bactérien que l'enzyme mammifère. Puisque le triméthoprim et le sulfaméthoxazole agissent à différents points de la voie métabolique folique, une synergie efficace existe entre eux avec une augmentation de plus d'environ 10x d'activité antibactérienne, et une action fréquemment bactéricide où les composants sont individuellement généralement bactériostatiques. Le spectre d'action inclut des contraintes Gram-négatif et Gram-positif, comme : Escherichia coli, Klebsiella-Aérobacter, Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, salmonella, Shigella, vibrio cholerae, Brucella, Haemophylus influenzae, Streptococcus pneumoniae. L'exception est Pseudomonas aeruginosa qui n'est pas affecté par cette drogue.

Pharmacocinétique

Sulfaméthoxazole est aisément absorbé de l'appareil gastro-intestinal et des pics concentrations du plasma sont atteints après environ 2 heures. Après une dose simple de 2-g par oral, des concentrations en sang de plus 100 microgramms/mL sont réalisées. Environ 70% est lié aux protéines de plasma. La demi-vie de plasma est environ 6 à 12 heures ; elle est prolongée dans les patients présentant l'affaiblissement rénal grave. Sulfaméthoxazole, comme la plupart des sulfonamides, répand librement dans tous les tissus de corps et peut être détecté dans l'urine, la salive, la sueur, et la bile, dans les fluides cérébro-spinaux, péritonéales, oculaires, et synoviales, pleurales et autres effusions. Il traverse le placenta dans la circulation fœtale et de basses concentrations ont été détectées en lait maternel. Sulfaméthoxazole subit la conjugaison principalement dans le foie, principalement au dérivé inactif de N4-acétyl ; ce métabolite représente environ 15% de la quantité totale de sulfaméthoxazole dans le sang. Le métabolisme est augmenté dans les patients présentant l'affaiblissement rénal et diminué dans ceux avec l'affaiblissement hépatique. L'élimination dans l'urine dépend du pH. Environ 80 à 100% d'une dose est excrétée dans l'urine, dont environ 60% est sous forme de dérivé d'acétyl, avec le reste en tant que la drogue et glucuronide inchangés. Le triméthoprim est rapidement et presque totalement absorbé dans l'appareil gastro-intestinal et des concentrations maximales dans la circulation se produisent environ 1 à 4 heures après une dose orale ; des concentrations maximales en plasma d'environ 1 microgramm/mL ont été rapportées après un d'une dose unique de 100mg. Environ 45% est lié aux protéines de plasma. Le triméthoprim est largement distribué à de divers tissus et fluides comprenant les reins, le foie, le poulmon et les sécrétions bronchiques, la salive, l'humeur aqueuse, le tissu prostatique et le fluide, et les sécrétions vaginales ; on rapporte que des concentrations dans plusieurs de ces tissus sont plus hautes que des concentrations en sérum mais les concentrations dans le CSF sont environ un quart à un demi de ceux en sérum. Le triméthoprim traverse aisément le placenta et il apparaît en lait maternel. La demi-vie est environ 8 à 10 heures chez les adultes et légèrement moins chez les enfants, mais est prolongée dans l'affaiblissement rénal grave et dans les nouveau-nés, dont la fonction rénale est non immature. Le triméthoprim est excrété principalement par les reins par la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire. Environ 10 à 20% de triméthoprim est métabolisé dans le foie et un peu sont excrétés dans les fèces par l'intermédiaire de la bile, mais pour la plupart, environ 40 à 60% d'une dose, sont excrétées en urine, principalement en tant que drogue inchangée, dans un délai de 24 heures. Le triméthoprim est éliminé du sang par l'hémodialyse dans une certaine mesure. Quand la préparation est administrée par voie orale, les concentrations en plasma du triméthoprim et du sulfaméthoxazole sont généralement autour du rapport optimal du 1:20, bien qu'elles puissent varier de 1:2 à 1:30 ou plus. Le rapport de deux drogues est habituellement beaucoup inférieur dans les tissus (souvent autour de 1:2 à 1:5) depuis le triméthoprim, le médicament plus lipophile, pénètre dans beaucoup de tissus mieux que le sulfaméthoxazole et a un volume de distribution beaucoup plus grand. En urine le rapport peut varier de 1 : 1 à 1 : 5 selon le pH.

Indications

La préparation a été employée dans une large variété d'infections dues aux organismes susceptibles, en particulier ceux du tractus urinaire, respiratoire et gastro-intestinal. Pneumocystis de carinii pneumonia, toxoplasmosose, et nocardiose. Ses autres utilisations ont inclus le traitement de l'acné, les infections de la voie biliaire, la brucellose (généralement en combinaison avec d'autres drogues), la maladie d'éraflure de chat, les infections du chancre mou, Burkholderia cepacia (Pseudomonas cepacia) dans le fibrose kystique, quelques formes de diarrhée associée au SIDA telles que l'infection protozoaire, isosporiasis, gonorrhoea, granuloma inguinale, Isteriosis, melioidosis, mycetoma, otitis media, pertussis, fièvre typhoïde and paratyphoïde, and la maladie de Whipple. Elle a été également employée pour la prophylaxie des infections dans les patients immunocompromis.

Dosage et administration

Adultes et enfants âgés en dessus de 12 ans : le dosage moyen est 960 mg deux fois par jour (matin et soirée) après des repas. Pour le traitement prolongé (plus de 14 jours) le dosage est 480mg deux à trois fois par jour après des repas.

Enfants âgés de 6 semaines-6 mois: une demi-cuillerée de 5ml (2,5 ml) de suspension deux fois par jour après le repas.

Enfants 6 mois-2 ans: moitié d'une cuillerée à 5ml (2,5 - 5 ml) de suspension deux fois par jour après le repas.

Enfants âgés 2 ans-6 ans : une cuillerée 5ml (5 ml) de suspension deux fois par jour après le repas.

Enfants âgés 6 ans-12ans : deux cuillerées 5ml (10 ml) de suspension ou de 480mg deux fois par jour après le repas.

Des doses plus élevées d'environ 120 mg/kg par jour données en 2 à 4 doses divisées pendant 14 à 21 jours sont employées dans le traitement de la pneumonie de Pneumocystis carinii dans les adultes et les enfants de plus de 4 semaines d'âge ; des concentrations en sérum devraient être surveillées et supplémentation folique probablement être considérées. Pour la prophylaxie dans les adultes avec le SIDA, la dose standard de 960 mg deux fois par jour peut être donnée, mais il a été associée à une incidence élevée des effets nuisibles. Alternativement, dans les régimes suivants de dose peuvent être employés : 960mg par jour (7 jours chaque semaine) ; 960mg par jour des jours alternatifs (3 jours chaque semaine) ; ou 960 mg deux fois par jour des jours alternatifs (3 jours chaque semaine). Des enfants peuvent être donnés les doses standard pour la prophylaxie ; des doses sont données 3 jours consécutifs par semaine ou pendant 7 jours par semaine.

Effets nuisibles

Les perturbations gastro-intestinales (principalement nausée et vomissement) et les réactions de la peau sont les effets les plus nuisibles communs. Il y a eu les décès occasionnels, particulièrement chez patients âgés, principalement dus aux désordres de sang, à la nécrose hépatique, ou aux réactions graves de peau. Une incidence élevée des effets nuisibles a été rapportée dans des personnes atteintes du SIDA ; la désensibilisation peut parfois être considérée. La douleur lombaire, la haematuria, l'ortigue, et l'anurie peut également se produire en raison de la cristallisation dans l'urine du sulfaméthoxazole ou de son métabolite acétylé moins soluble. Le risque de cristallurie peut être réduit en donnant des fluides pour maintenir un résultat élevé d'urine. Au besoin, l'alcalinisation de l'urine avec du bicarbonate de soude peut augmenter la solubilité et faciliter l'élimination des sulfonamides. Les désordres de sang se sont de temps en temps produits pendant le traitement avec des sulfonamides comprenant le sulfaméthoxazole, et incluent l'agranulocytose, l'anémie non plastique, la thrombocytopénie, la leucopénie, le hypoprotrombinémie, et l'éosinophilie. Plusieurs de ces effets sur le sang peuvent résulter des réactions d'hypersensibilité. Les sulfonamides peuvent rarement causer la cyanose due au methaemoglobinémie. L'anémie hémolytique aiguë est une complication rare qui peut être associée à l'insuffisance de G6PD. D'autres réactions défavorables qui ont été rapportées après sulfaméthoxazole ou d'autres sulfonamides incluent la hypoglycémie, l'hypothyroïdisme, les réactions neurologiques comprenant la méningite aseptique, l'ataxie, l'hypertension intra-crânienne bénigne, les convulsions, le vertige, la somnolence, la fatigue, le mal de tête, l'insomnie, la dépression mentale, les neuropathies périphériques ou optiques, les psychoses, l'acouphène, le vertige, et la pancréatite. Les sulfonamides peuvent déplacer sérum-lié de bilirubine, ayant pour résultat le kernicterus dans les nouveau-nés prématurés. Le triméthoprim peut causer une dépression d'hématopoïèse due à l'interférence de la drogue dans le métabolisme de l'acide folique, en particulier une fois livrée une période prolongée ou dans les doses élevées. Ceci peut se manifester en tant qu'anémie megaloblastique, ou comme thrombocytopénie et leucopénie ; le methaemoglobinemia a été également vu. Le folinate de calcium 5 à 15mg par jour peut être donné par voie orale pour parer cet effet.

Précautions et contre-indication

Le triméthoprim + le sulfaméthoxazole ne devrait pas être donné aux patients présentant une histoire de l'hypersensibilité à ce dernier ou aux sulfonamides ou au triméthoprim. Il devrait être discontinué à l'apparition de l'éruption de la peau, ou si les désordres de sang se développent. Il devrait être évité dans les patients présentant l'affaiblissement hépatique grave et être employé avec prudence dans les patients présentant peu de degrés d'affaiblissement. La préparation devrait être employée avec prudence dans l'affaiblissement rénal, et l'ajustement de dosage peut être nécessaire ; il ne devrait pas être employé dans l'affaiblissement rénal grave sans surveillance des concentrations en drogue de plasma. A prise liquide proportionnée devrait être maintenue pour réduire le risque de cristallurie, mais l'alcalinisation de l'urine, bien qu'elle augmente l'excrétion urinaire du composant de sulfaméthoxazole, elle réduit l'excrétion urinaire de triméthoprim. La numération globulaire et les analyses d'urine et les essais réguliers de fonction rénale devraient être effectués dans les patients recevant le traitement prolongé. Les patients âgés peuvent être plus susceptibles des effets nuisibles. La supplémentation folique peut être nécessaire dans les patients prédisposés à l'insuffisance folique, telle que de vieux patients âgés et quand des doses élevées sont données pendant une période prolongée. La préparation est contre-indiquée dans les patients présentant l'anémie megaloblastique due à l'insuffisance folique.

Catégorie de distribution

POM

Instructions de conservation.

Stocker en dessous de 30°C et sous l'abri de la lumière.

Garder les médicaments hors de portée des enfants.

Présentation

Boîtes de 500's ou 1000's comprimés/Caplets en HDPE

Comprimés/caplets en blister de 10x10.

Suspension 50ml, 60ml et 100ml

Fabriqué par:



DAWA Limited, Plot No. 7879/8, Baba Dogo Road, Ruaraka
P. O. Box 16633 – 00620, Nairobi, Kenya.

Ref: TRI/LL/02/19

Date d'issue: Février 2019