

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ditrim duplo oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää trimetopriimia 16 mg ja sulfadiatsiinia 50 mg.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: metyyli- ja propyyli parahydroksibentsoatti, ksylitoli, propyleeniglykoli.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio

Valkoinen tai melkein valkoinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Trimetopriimin ja sulfadiatsiinin yhteisvaikutukselle herkkien mikro-organismien aiheuttamat sairaudet, kuten otitiitti, sinuiitti, virtsatieinfektiot ja *Pneumocystis carinii* -sienen aiheuttamat infektiot.
- Antibioottihoidon toteutuksessa on huomioitava antibioottiresistenssi ja antimikrobisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ja paikalliset ohjeet (ks. myös kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pediatriset potilaat

Yli 6 viikon ikäiset lapset (ks. kohdat 4.3 ja 4.4): 8 mg/kg/vrk trimetopriimia ja vastaavasti 25 mg/kg/vrk sulfadiatsiinia jaettuna kahteen antokertaan.

Paino	Annostus (0,5 ml/kg/vrk)
4–5 kg	1–1,2 ml x 2
6–7 kg	1,5–1,7 ml x 2
8–9 kg	2–2,2 ml x 2
10–11 kg	2,5–2,7 ml x 2
12–13 kg	3–3,2 ml x 2
14–15 kg	3,5–3,7 ml x 2
16–17 kg	4–4,2 ml x 2
18–20 kg	4,5–5 ml x 2
21–25 kg	5,2–6,2 ml x 2

26–30 kg	6,5–7,5 ml x 2
----------	----------------

Ditrim duplo -hoidon aikana pitää juoda riittävästi nestettä (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä tulee seurata lääkeaineiden pitoisuutta ja pienentää annosta seuraavasti:

Glomerulusten suodatusnopeus	Annos
80–50 ml/min	normaali
50–30 ml/min	puolet normaalista
30–10 ml/min	neljäsosa normaalista

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys trimetopriimille, sulfadiatsiinille, muille sulfonamidiantibiooteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus alle 10 ml/min).
- Veridyskrasiat, erityisesti megaloblastinen hematopoiesi.
- Akuutti porfyria, glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos
- Lääkettä ei pidä käyttää ensimmäisten elinviikkojen aikana eikä keskosilla (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Veren kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti potilailla, joilla on suurentunut riski hyperkalemiaan sairauden tai muun lääkityksen vuoksi. Tunnetusti hyperkalemiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden esim. spironolaktonin käyttö samanaikaisesti trimetopriimin kanssa saattaa johtaa vaikeaan hyperkalemiaan (ks. kohta 4.5).

Verenkuvaa on syytä seurata, jos lääkettä käytetään pitkään ja suurilla annoksilla etenkin, jos potilas on iäkäs.

Sulfadiatsiini ja sen metaboliitit saattavat saostua virtsateihin, minkä vuoksi Ditrim duplo -hoidon aikana on juotava riittävästi nestettä. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä on seurattava lääkeainepitoisuuksia ja tarvittaessa pienennettävä annosta.

Jos potilas on saanut aiemmin allergisen reaktion jostakin sulfonamidi-ryhmän antibiootista, käyttö on vasta-aiheista. Varovaisuutta on noudatettava myös, jos potilas on saanut allergisen reaktion jostakin muusta sulfonamidiryhmän lääkkeestä kuin antibiootista, koska ristiallergia on mahdollinen.

Jos Ditrim duplo -hoidon aikana ilmaantuu allergiaoireita (esim. nokkosrokko, kuumeilua tai limakalvoturvotusta), on Ditrim duplo -oraalisuspension käyttö lopetettava viipymättä, ja tarvittaessa annettava oireenmukaisesti esim. adrenaliinia, antihistamiineja tai kortikosteroideja. Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita joilla on HIV-infektio, sillä heillä on merkittävästi suurentunut riski sulfonamidi-ryhmän antibioottien aiheuttamiin yliherkkyysreaktioihin.

Ditrim duplo -hoidon yhteydessä on raportoitu hengenvaarallisia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin syndrooma (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN). Potilaille on kerrottava ihoreaktioiden oireista ja heitä on seurattava huolellisesti ihoreaktioiden varalta. Suurin SJS ja TEN riski on ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Jos SJS- tai TEN-oireita (esim. paheneva ihottuma, johon usein liittyy rakkuloita tai limakalvovaurioita) ilmenee, Ditrim duplo-hoito on lopetettava. Paras lopputulos SJS- ja TEN-oireiden hallinnassa saavutetaan varhaisella diagnoosilla ja epäilyllä lääkehoidon välittömällä lopettamisella. Lääkkeen käytön nopea lopettaminen johtaa parempaan

ennusteeseen. Jos potilaalle on kehittynyt SJS tai TEN Ditrin duplo -hoidon yhteydessä, Ditrin duplo -oraalisuspension käyttöä ei saa koskaan aloittaa uudelleen kyseiselle potilaalle.

Sulfatrimetopriimi voi pahentaa systeemisen lupus erythematosuksen (SLE) oireita.

Lääke voi aiheuttaa valoyliherkkyysoireita (ks. kohta 4.8), joten auringonottoa on syytä välttää hoidon aikana.

Ripulia tai *Clostridium difficile*n aiheuttamaa pseudomembranoottista koliittia voi ilmetä. Potilaan vointia on seurattava, jos ripulia ilmenee.

Kohonneita seerumin kreatiniini- ja veren ureatyyppipitoisuuksia on raportoitu trimetopriimihoidon yhteydessä, mutta on epäselvää liittyykö tämä todelliseen munuaisten vajaatoimintaan vai kreatiniinin tubulaarisen erittymisen estymiseen.

Pediatriset potilaat

Trimetopriimia ei suositeta alle kolmen kuukauden ikäisille lapsille; mikäli sen käyttöä kuitenkin pidetään välttämättömänä, on foolihappolisästä huolehdittava, (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.6).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää säilöntäaineena metyyli- ja propyyliparahydroksibentsoaattia, jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Tämä lääkevalmiste sisältää propyleeniglykolia 7,6 mg per millilitra. Yhtäaikainen anto alkoholidehydrogenaasin substraatin kuten etanolin kanssa saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia vastasyntyneille.

Tämä lääkevalmiste sisältää ksylitolia, joka voi vaikuttaa laksatiivisesti.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per millilitra, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Foolihapon puutteesta johtuvien haittojen, mm. megaloblastisen anemian, vaara voi lisääntyä samanaikaisen pyrimetamiini-, metotreksaatti-, fenytoiini- tai barbituraattihoidon aikana.

Samanaikainen luuytimen toimintaa lamaavien lääkkeiden käyttö lisää riskiä luuytimen aplasiaan.

Fenytoiinin metabolia hidastuu trimetopriimin vaikutuksesta. Munuaissiirtopotilailla siklosporiinin ja trimetopriimin samanaikainen käyttö saattaa johtaa munuaisten toiminnan heikentymiseen.

Trimetopriimin on osoitettu vähentävän digoksiinin ja tsidovudiinin munuaisten kautta tapahtuvaa eritystä ja siten lisäävän niiden pitoisuutta plasmassa. Rifampisiini alentaa trimetopriimin pitoisuutta plasmassa.

Trimetopriimi voi lisätä kliinisesti merkityksellisen hyperkalemian riskiä, jos potilaalla on käytössä muita hyperkalemiaa aiheuttavia lääkkeitä (esim. kaliumia säästävät diureetit kuten spironolaktoni ja ACE:n estäjät). Trimetopriimi voi myös lisätä diureettien aiheuttamaa hyponatremian vaaraa.

Trimetopriimin ja dapsonin samanaikainen käyttö voi suurentaa molempien lääkeaineiden pitoisuuksia veressä.

Trimetopriimi saattaa häiritä seerumin kreatiniinimääritystä käytettäessä alkalista pikraattireaktiota.

Varfariinin vaikutus voi voimistua trimetopriimihoidon aikana.

Sulfadiatsiini estää maksan mikrosomaalisten entsyymien kautta varfariinin, fenytoiinin ja

sulfonyyliureoiden metaboliaa. Seurauksena saattaa olla vastaavasti pidentynyt hyytymisaika, nystagmus ja ataksia sekä hypoglykemia. Askorbiinihappoa ja metenamiinia tulisi välttää yhdessä sulfadiatsiinin kanssa, koska ne happamoittavat virtsaa ja lisäävät virtsatiekiviriskiä. Sulfadiatsiini syrjäyttää metotreksaatin albumiinin sitoutumiskohdista ja lisää siten metotreksaattimyrkytyksen vaaraa.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Ditrim duplo -oraalisuspensio on tarkoitettu pediatriseen käyttöön. Mikäli valmistetta määrätään aikuiselle esim. nielemisvaikeuksien takia, on otettava huomioon, että Ditrim duplo -oraalisuspensiota ei saa käyttää raskauden tai imetyksen aikana.

Raskaus

Sulfadiatsiinin ja trimetopriimin käyttö alkuraskauden aikana lisää sikiön kehityshäiriöiden, kuten esim. hermostoputken sulkeutumishäiriöiden, riskiä. Lisäksi sulfadiatsiinin käyttö loppuraskauden aikana voi aiheuttaa vastasyntyneelle vaikeaa keltaisuutta ja keskushermostohaittoja (kernikerus).

Trimetopriimin käyttöön ensimmäisten 20 raskausviikon aikana on liittynyt suurentunut spontaanin keskenmenon riski.

Imetys

Trimetopriimin pitoisuus ihmisen rintamaidossa on hieman korkeampi kuin seerumissa. Herkistynyt imeväinen voi saada rintamaidon trimetopriimista yliherkkyysoireita. Sulfadiatsiinin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ditrim duplo -oraalisuspensiolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Ditrim duplo -oraalisuspension käyttöön saattaa liittyä lievää pahoinvointia, oksentelua ja ripulia sekä ihottumaa ja kuumeilua. Trimetopriimin käyttöön liittyvä megaloblastinen anemia on yleensä lievä ja esiintyy lähinnä potilailla, jotka ennestään kärsivät foolihapon puutteesta. Sulfadiatsiiniin liittyvänä on kuvattu vakavia maksavaurioita sekä hemolyyttistä anemiaa potilailla, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos. Anafylaksi on myös mahdollinen (ks. kohta 4.4). Sulfadiatsiiniin liittyen on myös raportoitu vakavia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin syndroomaa (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Veri ja imukudos		Eosinofilia, leukopenia	Megaloblastinen anemia, hemolyyttinen anemia, aplastinen anemia, agranulosytoosi, pansytopenia, trombosytopenia		Hypoprothrombinemia, purppura
Immuunijärjestelmä			Anafylaktiset reaktiot, angioneuroottinen edeema, seerumitauti, allergiset- ja yliherkkyysoireet ¹⁾		Allerginen myokardiitti

Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyperkalemia ²⁾ , hyponatremia		
Psyykkiset häiriöt					Masennus, hallusinaatiot
Hermosto			Aseptinen meningiitti		Ataksia, enkefalopatia, päänsärky, unettomuus, perifeerinen neuriitti, kouristukset, kierto huimaus
Silmät			Konjunktiviitti, uveiitti		
Kuulo ja tasapainoelin					Tinnitus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Kuuhkoinfektio		
Ruansulatus-elimistö	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, glossiitti		Pseudomembranoottinen koliitti, stomatiitti		Ruokahaluttomuus
Maksa ja sappi			Ikteerinen kolestaasi, nekroottinen maksavaurio		Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	Eksanteema, kutina	Urtikaria	Erythema multiforme, Stevens–Johnsonin syndrooma, eksfoliativinen dermatiitti, valoyliherkkyys	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) (ks. kohta 4.4)	Akuutti, kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi (Sweetin oireyhtymä)
Luusto, lihakset ja sidekudos			Myalgia		Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet			Akuutti interstitiaalinenefriitti, kristalluria		Munuaiskivet
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat					Lääkekuume, vilunväristykset,

¹⁾ Esim. nokkosrokko, kuumeilu tai limakalvoturvotus (ks. kohta 4.4).

²⁾ Trimetopriimin aiheuttamaa hyperkalemiaa on raportoitu potilailla, joilla hyperkalemian riski on suurentunut sairauden tai muun lääkityksen vuoksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

80 trimetopriimitabletin yliannostuksen on kuvattu aiheuttaneen oksentelua, päänsärkyä, kasvojen turvotusta ja heikotusta. Sulfonamidien ja trimetopriimin yhdistelmävalmisteiden yliannostuksen oireina voi esiintyä lisäksi pahoinvointia, ripulia, huimausta, ihoreaktioita, kristalluriaa, hematuriaa,

oliguria, anuria, methemoglobinemia, syanoosia, maksavaikutuksia ja keskushermosto-oireita.

Hoito

Aktiivihäiriö, vatsahuuhtelu, tehostettu diureesi, virtsan alkalisointi ja anurian yhteydessä hemodialyysi. Verenkuva, elektrolyyttejä ja maksan toimintaa tulee seurata. Virtsamäärää mittaamalla voidaan todeta mahdollinen oliguria tai anuria. Kalsiumfolinaattia annetaan verenmuodostuksen häiriöiden ehkäisemiseksi. Methemoglobinemiatiloissa annetaan metyyylitioniinia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet; Sulfonamidien ja trimetopriimin yhdistelmävalmisteet, myös johdokset, ATC-koodi: J01EE02.

Ditrim duplo on bakteriostaattinen, suun kautta annettava trimetopriimin ja sulfadiatsiinin yhdistelmävalmiste. Ditrim duplo -oraalisuspension antibakteerinen teho perustuu sen komponenttien synergistiseen (*in vitro*) kykyyn häiritä bakteerien tetrahydrofoolihapposynteesiä peräkkäisissä vaiheissa. Kuten muutkin sulfonamidit, sulfadiatsiini kilpailee para-aminobentsoehapon kanssa estäen dihydrofoolihapon synteesin. Trimetopriimi on foolihappoantagonisti, joka estää dihydrofoolihapon muuttumisen tetrahydrofoolihapoksi.

Trimetopriimi-sulfadiatsiinin antibakteerinen kirjo kattaa laajasti sekä grampositiivisia että gramnegatiivisia mikrobeja. Pseudomonakset, neisseriat, klostridit, enterokokit, kampylobakteerit ja *Helicobacter pylori* ovat resistenttejä. Resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajan myötä joidenkin lajien kohdalla. Siksi paikallinen resistenssitilanne olisi oltava selvillä, varsinkin silloin, kun hoidettava infektio on vakava.

Resistenssin keskimääräinen esiintyvyys Suomessa sulfatrimetopriimille bakteerilajeittain vuonna 2008:

Mikrobi	Resistenssin esiintyvyys-%
<i>Eschericia coli</i> (virtsalöydökset)	15,7 (alle 75-vuotiaat) 16,6 (75-vuotiaat ja sitä vanhemmat)
<i>Eschericia coli</i> (verilöydökset)	20,6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (verilöydökset)	19,9
<i>Haemophilus influenzae</i>	17,9
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3,0
<i>Staphylococcus aureus</i> (verilöydökset)	0,5

Herkkyysrajat

Eräiden trimetopriimin-sulfadiatsiini yhdistelmän kannalta tärkeiden patogeenien MIC-arvot (CLSI:n [ent. NCCLS] mukaan) on luokiteltu herkäksi (S) tai resistentiksi (R) seuraavasti (trimetopriimikomponentin konsentraatio):

Mikrobi	Herkkä	Resistentti
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 mg/l	≥ 4 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2 mg/l	≥ 4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> -lajit	≤ 2 mg/l	≥ 4 mg/l
<i>Haemophilus</i>	≤ 0,5 mg/l	≥ 4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	≥ 4 mg/l

5.2 Farmakokineetiikka

Sekä trimetopriimi että sulfadiatsiini imeytyvät suolistosta lähes täysin. Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan trimetopriimilla 1–4 tunnin kuluessa ja sulfadiatsiinilla 3–4 tunnin oraalisen kerta-annoksen jälkeen. Sekä trimetopriimin että sulfadiatsiinin puoliintumisaika seerumissa on noin 10 tuntia. 42–46 % trimetopriimista ja 20–55 % sulfadiatsiinista sitoutuu seerumin proteiineihin.

Molemmat lääkeaineet tunkeutuvat kudoksiin hyvin, trimetopriimin pitoisuus mm. virtsassa ja hengitysteiden limakalvossa jopa ylittää samanaikaisen pitoisuuden seerumissa. Osa sulfadiatsiinista asetyloituu maksassa jo ennen kudoksiin tunkeutumista, ja sen pitoisuus selkäydinnesteessä on 70 % samanaikaisesta pitoisuudesta seerumissa, trimetopriimin vastaavasti 20–60 %. Sulfadiatsiinin pitoisuus on syljessä 25 % ja eturauhaseritteessä 10 % samanaikaisesta pitoisuudesta seerumissa.

20 % trimetopriimista metaboloituu maksassa, ja pieni osa erittyy sappeen. Suurin osa trimetopriimista erittyy sellaisenaan virtsaan. Sulfadiatsiinin pääasiallinen metabolia tapahtuu maksassa asetyloitumalla, minkä nopeus on geneettisesti määräytyvää. Sekä sulfadiatsiini että sen metaboliatuotteet erittyvät munuaisten kautta. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä on syytä välttää Ditrin duplo -oraalisuspension käyttöä, ellei ole mahdollista seurata lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Trimetopriimin on osoitettu olevan teratogeeninen rotilla mutta ei kaniineilla. Trimetopriimin on myös osoitettu häiritsevän apinoiden hematopoiesia, todennäköisesti foolihapon puutteen vuoksi. Sulfatrimetopriimin ei ole todettu olevan mutageeninen. Sulfatrimetopriimin karsinogeenisuudesta ei ole tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)
Propyyli parahydroksibentsoaatti (E216)
Ksylitoli (kiteinen) (E967)
Sakkariinatrium
Ksantaanikumi
Sorbitaanilauraatti
Mansikka-aromi [luontainen mansikka-aromi, propyleeniglykoli (E1520)]
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Sinettisulkimella varustettu ruskea lasipullo (tyypin III lasia). 30 ja 50 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN haltija

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN numero

12438

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.2.1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.3.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.6.2020