

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trimopan 10 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg trimetopriimia

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra liuosta sisältää

285,7 mg sorbitolia

0,8 mg metyyliiparahydroksibentsoaattia

0,2 mg propyyliiparahydroksibentsoaattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio.

Melkein valkoinen, opaalinainen, hedelmänmakuinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Trimetopriimille herkkien mikro-organismien aiheuttamat infektiot: akuutit virtsatieinfektiot, kroonisten virtsatieinfektioiden jatkohoito, hengitystieinfektiot, kroonisen keuhkoputkentulehduksen akuutin vaiheen estohoito.

Antibiottihoidon toteutuksessa on huomioitava antibioottiresistenssi ja antimikrobisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ja paikalliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuisille yleensä 160 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Akuuteissa virtsatieinfektioissa voidaan antaa myös 300–320 mg kerran vuorokaudessa. Kroonisen virtsatieinfektion estohoitoon 100 mg yöksi, kroonisen keuhkoputkentulehduksen akuutin vaiheen estohoitoon 160 mg 1–2 kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Lapsille yleensä 6–8 mg/kg/vrk; alle 4-vuotiaille kolmeen annokseen jaettuna ja yli 4-vuotiaille kahteen annokseen jaettuna. Virtsa- ja hengitystieinfektioitten estohoitoon yli 1-vuotiaille 2–3 mg/kg (korkeintaan 100 mg) kerran vuorokaudessa.

Trimopan-valmisteita ei yleensä suositella alle 3 kk:n ikäisille lapsille; ks. kohta 4.4.

Munuaisten vajaatoiminta

Glomerulussuodosnopeus (ml/min)	Suosittelut annosväli (h)
10–30	18
< 10	24 Vältä käyttöä, ellei plasman trimetopriimi pitoisuutta seurata (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Suspensio on ravistettava ennen käyttöä.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- foolihapon puutteesta johtuva megaloblastinen anemia
- luuytimen vajaatoiminta
- vaikea maksan vajaatoiminta
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenkuvaa tulee seurata trimetopriimin pitkäaikaisen ja suuriannoksisen käytön yhteydessä, erityisesti vanhuksilla.

Trimetopriimin eliminaatio hidastuu ja annosväliä on syytä pidentää munuaisten vajaatoiminnassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

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).

Trimetopriimia on syytä välttää, jos potilaalla on porfyria.

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.

Valmiste sisältää sorbitolia, 285,7 mg/ml. Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava. Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen. Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI).

Valmiste sisältää säilöntäaineina metyyli- ja propyyli parahydroksibentsoaattia, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Pediatriset potilaat

Trimetopriimia ei suositeta alle kolmen kuukauden ikäisille lapsille; mikäli sen käyttöä kuitenkin pidetään välttämättömänä, on foolihappolisästä huolehdittava.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Trimetopriimi voi nostaa fenytoiinin, digoksiinin, dapsonin ja tsidovudiinin (AZT) pitoisuutta.

Dapsoni voi nostaa seerumin trimetopriimipitoisuutta ja rifampisiini alentaa sitä.

Trimetopriimi saattaa lisätä siklosporiinin munuaistoksisuutta ja diureettien aiheuttaman hyponatremian vaaraa.

Trimetopriimi saattaa nostaa kliinisesti merkityksellisen hyperkalemian riskiä potilailla, joilla on käytössä muita hyperkalemiaa aiheuttavia lääkkeitä (esim. kaliumia säästävät diureetit kuten spironolaktoni ja ACE-estäjät).

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

Samanaikainen luuytimen toimintaa lamaavien lääkkeiden käyttö lisää riskiä luuytimen aplasiaan.

Varfariinin vaikutus voi voimistua trimetopriimihoidon aikana.

Trimetopriimi saattaa häiritä seerumin kreatiniinimääritystä käytettäessä alkalista pikraattireaktiota.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Trimetopriimi on eläinkokeissa ollut teratogeeninen, ja raskaudenaikainen foolihapon puute on ihmisillä liitetty hermostoputken sulkeutumishäiriöihin.

Trimetopriimia on yleensä vältettävä raskauden aikana. Trimetopriimin käyttöön ensimmäisten 20 raskausviikon aikana on liittynyt suurentunut spontaanin keskenmenon riski. Mikäli sen käyttö katsotaan tarpeelliseksi, hoitoon on mahdollisten sikiöhaittojen ehkäisemiseksi syytä liittää kalsiumfolinaatti.

Imetys

Trimetopriimin pitoisuus äidinmaidossa on hieman korkeampi kuin seerumissa. Herkistynyt imeväinen voi saada maidon trimetopriimista yliherkkyysoireita. Saatava annos on liian pieni aiheuttaakseen farmakologisia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Trimopan-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Trimetopriimin tavallisimmat haitat ovat annoksesta riippuvat pahoinvointi, glossiitti, ihottumat ja kutina.

Verenmuodostuksen häiriöt ovat melko harvinaisia tai harvinaisia foolihapon puutteeseen liittyviä ja lähinnä pitkäaikaiskäytössä ilmeneviä trimetopriimin haittoja.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: Yleiset ($\geq 1/100$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($< 1/1\ 000$ mukaan lukien yksittäiset raportit).

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Veri ja imukudos		Eosinofilia, leukosytopenia	Agranulosytoosi, megaloplastinen anemia, trombositopenia
Immuunijärjestelmä			Anafylaktiset reaktiot, angioneuroottinen edeema, allergiset- ja yliherkkyysoireet
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyperkalemia*
Hermosto			Aseptinen meningiitti
Silmät			Konjunktiviitti, uveitti
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu, glossiitti		Ripuli, pseudo-membranoottinen koliitti
Maksa ja sappi			Kolestaasi
Iho ja ihonalainen kudos	Eksanteema, kutina	Urtikaria	Valoyliherkkyys, eksfoliativinen dermatiitti, erythema multiforme, Stevens-Johnsonin syndrooma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Lääkekuume

*Trimetopriimin aiheuttamaa hyperkalemiaa on raportoitu potilailla, joilla on suurentunut riski hyperkalemiaan sairauden tai muun lääkityksen vuoksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkalan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Trimetopriimin suuri yliannostus on harvinaisen. Oksentelua, ripulia, kasvojen turvotusta ja päänsärkyä voi esiintyä, mutta massiiviseen kerta-annokseen ei liity merkittävää hematologisten haittojen riskiä.

Lääkehiilen anto ja oireenmukainen hoito riittävät yleensä hoidoksi. Tehostettu diureesi nopeuttaa trimetopriimin eliminaatiota. Lähinnä jatkuvaan yliannostukseen liittyvä verenmuodostuksen häiriö paranee yleensä kalsiumfolinaatilla (5–10 mg/vrk p.o. viikon ajan).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset bakteerilääkkeet, Trimetopriimi ja johdokset, ATC-koodi: J01EA01

Trimetopriimi on synteettinen antibakteerinen lääke. Se estää bakteerien dihydrofoolihapporeduktaasia ja siten foolihapon muuttumista biologisesti aktiiviseksi tetrahydrofoolihapoksi. Tämä johtaa bakteerin tymidiinisynteesin ja DNA-synteesin estymiseen ja bakteerin kuolemaan. Trimetopriimiresistenssi voi johtua dihydrofoolihapporeduktaasin muuntumisesta tai lisääntyneestä tuotannosta tai bakteerin solukalvon läpäisevyyden heikkenemisestä.

Pneumokokki, stafylokokit ja *H. influenzae* ovat herkkiä trimetopriimille. FinRes 2004-tutkimuksen mukaan 17,4 % terveyskeskusten ja 18,3 % sairaaloiden *E. coli* -kannoista on resistenttejä trimetopriimille. Luonnostaan resistenttejä ovat *Moraxella catarrhalis*, pseudomonakset, useimmat anaerobit ja *Mycoplasma pneumoniae*. Resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajan myötä joidenkin lajien kohdalla. Siksi paikallinen resistenssitilanne olisi oltava selvillä, varsinkin kun hoidetaan vakavia infektioita. Kirjonsa ansiosta trimetopriimi soveltuu hyvin virtsatieinfektioiden hoitoon ja ehkäisyyn sekä ylempien hengitysteiden infektioihin A-streptokokin aiheuttamaa tonsilliittia lukuun ottamatta.

Herkkyyssrajat

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

	Herkkä	Resistentti
<i>Enterobacteriaceae</i>	< 8 mg/l	> 16 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i>	< 8 mg/l	> 16 mg/l
<i>Acinetobacter-lajit</i>	< 8 mg/l	> 16 mg/l

5.2 Farmakokineetiikka

Trimetopriimi imeytyy lähes täydellisesti ruuansulatuskanavasta eikä sillä ole merkittävää alkureitin aineenvaihduntaa. Trimetopriimin huippupitoisuus saavutetaan 1–4 tunnin kuluttua annostelusta ja sen eliminaatiovaiheen puoliintumisaika on keskimäärin 10 tuntia. Trimetopriimi sitoutuu plasmassa proteiineihin noin 45 %, ja sen jakaantumistilavuus on n. 1,5 l/kg. Trimetopriimin pitoisuus on useimmissa kudoksissa suurempi kuin plasmassa. Selkäydinnesteessä trimetopriimin pitoisuus on 20–60 %, lapsivedessä 75 % ja äidinmaidossa 125 % plasmassa olevasta. Trimetopriimista suurin osa erittyy virtsaan sellaisenaan ja n. 20 % aineenvaihduntatuotteina.

Trimetopriimin eliminaatio hidastuu munuaisten vajaatoiminnassa, jolloin annosväliä on syytä pidentää (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suuret trimetopriimiannokset ovat aiheuttaneet rotilla sikiövaurioita ja kaniineilla keskenmenoja. Trimetopriimin LD₅₀ hiirelle on 7 g/kg suun kautta annettuna. Trimetopriimi ei ole osoittautunut mutageeniseksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)
Propyyli parahydroksibentsoaatti (E216)
Sorbitoli (E420)
Ksylitoli
Ksantaanikumi
Polysorbaatti 80
Aprikoosiaromi
Puhdistettu vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.
Avattu pullo on käytettävä 6 viikon kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

100 ml, ruskea lasipullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

7575

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5. huhtikuuta 1978
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2. toukokuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.5.2020