

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEESEN NIMI

Ditrim duplo tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 160 mg trimetopriimia ja 500 mg sulfadiatsiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen tai kellarivalkoinen kapselitabletti; pituus 19 mm, leveys 9 mm.

4. KLIININSET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuisille yksi tabletti 2 kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Valmiste ei ole tarkoitettu lapsille.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä on seurattava lääkeaineiden pitoisuutta ja pienennettävä annosta kansallisten suositusten mukaisesti esim. seuraavasti (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4):

Glomerulosten suodatusnopeus (ml/min/1,73 m ²)	Annos
> 60	normaali
60–30	puolet normaalista
30–15	neljännes normaalista

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys trimetopriimille, sulfadiatsiinille, muille sulfonamidiantibiooteille tai kohdassa 6.1 mainituiille apuaineille.
- Vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulosten suodatusnopeus alle 15 ml/min/1,73 m²).
- Veridyskrasiat, erityisesti megaloblastinen hematopoieesi.
- 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 Varoitusset 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 vaikkaan hyperkalemiaan (ks. kohta 4.5).

Trimetopriimi vaikuttaa foolihappometaboliaan ja voi lamauttaa veren muodostusta erityisesti jos trimetopriimia annetaan pitkään tai suurina annoksina. Kurkkukipu, kuume, kalpeus tai purppura voivat olla varhaisia merkkejä vakavista verihaitoista.

Verenkuvaa on syytä seurata, jos lääkettä käytetään pitkään ja suurilla annoksilla etenkin, jos potilas on lapsi tai iäkäs tai kärsii folaatin puutteesta. Hoidon aikana voidaan harkita foolihappolisää.

Sulfadiatsiini ja sen metaboliitit saattavat saostua virtsateihin, minkä vuoksi Ditrim duplo -hoidon aikana on juotava riittävästi nestettä. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä on seurattava lääkeaineepitoisuksia ja tarvittaessa pienennettävä annosta (ks. kohdat 4.2 ja 4.3). Lääkkeen mahdollinen kumuloituminen elimistöön lisää riskiä haittavaikutuksiin.

Munuaisten toiminnan ja seerumin elektrolyytipitoisuksien seurantaa on harkittava etenkin pitkään jatkuvassa käytössä.

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 -tablettien 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 syndroomaa (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja yleisoireista eosinofiliista oireyhtymää (DRESS). Potilaille on kerrottava ihoreaktioiden oireista ja heitä on seurattava huolellisesti ihoreaktioiden varalta. Suurin SJS-, TEN- ja DRESS-riski on ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Jos SJS-, TEN- tai DRESS-oireita (esim. paheneva ihottuma, johon usein liittyy rakkuloita tai limakalvovaurioita) ilmenee, Ditrim duplo -hoito on lopetettava. Paras lopputulos SJS-, TEN- ja DRESS-oireiden hallinnassa saavutetaan varhaisella diagnoosilla ja epäillyn lääkehoidon välittömällä lopettamisella. Lääkkeen käytön nopea lopettaminen johtaa parempaan ennusteeseen. Jos potilaalle on kehittynyt SJS, TEN tai DRESS Ditrim duplo -hoidon yhteydessä, Ditrim duplo -tablettien käyttöä ei saa koskaan aloittaa uudelleen kyseiselle potilaalle.

Jos potilaalla ilmenee kuumetta, ihmisen punoitusta ja märkärakkuloita, on syytä epäillä akututty yleistynyt eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.8); lääkkeen käyttö on lopetettava. Ditrim duplo -valmisten käyttö on jatkossa vasta-aiheista.

Hengitysteihin kohdistuvat haitat

Sulfatrimetopriimilla annetun hoidon yhteydessä on ilmoitettu hyvin harvinaisista ja vaikeista hengityselintoksisista tapahtumista, jotka ovat joissakin tapauksissa kehittyneet akuutiksi hengitysvaikeusoireyhtymäksi (ARDS). Keuhko-oireiden kuten yskän, kuumeen ja hengenahdistuksen ilmeneminen yhdessä kuvantamistutkimuksessa havaittavien keuhkoinfiltraattien kanssa sekä keuhkojen toiminnan heikkeminen voivat olla ARDS:n ensioireita. Tällaisissa tilanteissa sulfatrimetopriimin käyttö on lopetettava ja potilaalle on annettava asianmukaista hoitoa.

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH)

Sulfatrimetopriimilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu esiintyvän hyvin harvoin hemofagosyyttistä lymfohistiosytoosia. HLH on hengenvaarallinen oireyhtymä, johon liittyy patologinen immuunijärjestelmän aktivaatio. Sen yhteydessä esiintyy voimakkaan systeemisen tulehduksen klinisiä merkkejä ja oireita (esim. kuume, hepatosplenomegalia, hypertriglyceridemia, hypofibrinogeneemia, kohonnut seerumin ferritiinipitoisuus, sytopeniat ja hemofagosytoosi). Jos potilaalla esiintyy varhaisia immuunijärjestelmän patologisen aktivoitumisen merkkejä, potilaan tila on arvioitava viipymättä. Jos HLH todetaan, hoito sulfatrimetopriimilla on lopetettava.

Sulfatrimetopriimi voi pahentaa systeemisen lupus erythematosuksen (SLE) oireita.

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

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

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

Pediatriset potilaat

Valmiste ei ole tarkoitettu lapsille. Trimetopriimia ei ylipäättänsä 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 alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Foolihapon puutteesta johtuvien haittojen, mm. megaloblastisen anemian, riski 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 lääkeitä (esim. kaliumia säästäävät diureetit kuten spironolaktoni ja ACE:n estäjät). Trimetopriimi voi myös lisätä diureettien aiheuttamaa hyponatremian riskiä.

Trimetopriimin ja dapsonin samanaikainen käyttö voi suurentaa molempien lääkeaineiden pitoisuksia

veressä.

Varfariinin vaikutus voi voimistua trimetopriimihoidon aikana.

Trimetopriimi saattaa häiritä seerumin kreatiniinimääritystä käytettäessä alkalista pikraattireaktiota.

Sulfadiatsiini estää maksan mikrosomaalisten entsyymien kautta varfariinin, fenytoinin ja sulfonyliureoiden metabolismia. Seurausena 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 syrjäättää metotreksaatin albumiinin sitoutumiskohdista ja lisää siten metotreksaattimyrkytyksen riskiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ditrim duplo -tabletteja ei pidä 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 (kernikterus).

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

Imetys

Trimetopriimin pitoisuus äidinmaidossa ihmisillä on hieman korkeampi kuin seerumissa. Herkistynyt imetettävä vauva voi saada äidinmaidon trimetopriimista yliherkkysreaktion. Sulfadiatsiinin erittymisestä äidinmaitoon ihmisillä ei ole tietoaa.

4.7 Vaikutus ajokykyn ja koneidenkäyttökykyn

Ditrim duplo -tableteilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyn ja koneidenkäyttökykyn.

4.8 Haittavaikutukset

Ditrim duplo -tablettien 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), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), yleisoireista eosinofiliista oireyhtymää (DRESS) ja yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusten yleisyyssluokat on määritelty seuraavasti: yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arvointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		Eosinofilia, leukopenia	Megaloblastinen anemia, hemolyyttinen anemia, aplastinen anemia, agranulosytoosi, pansytopenia, trombosytopenia		Hypoprotrombinemia, purppura
Immuuni-järjestelmä			Anafylaktiset reaktiot, angioneuroottinen edema, seerumitauti, allergiset ja yliherkkyyseraktiot ¹⁾		Allerginen myokardiitti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyperkalemia ²⁾ , hyponatremia		
Psykykkiset häiriöt					Masennus, hallusinaatiot
Hermosto			Aseptinen menigiitti		Ataksia, encefalopatia, päänsärky, unettomuus, perifeerinen neuriitti, kouristukset, kiertohuimaus
Silmät			Konjunktiviitti, uveiitti		
Kuulo ja tasapainoelin					Tinnitus
Hengitys-elimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhkoinfiltraatti		
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, glossiitti		Pseudo-membranoottinen koliitti, stomatiitti		Ruokahaluttomuus
Maksa ja sappi			Ikteerinen kolestaasi, nekroottinen maksavaario		Hepatiitti, maksaarvojen muutokset
Iho ja ihonalainen kudos	Eksanteema, kutina	Urtikaria	Erythema multiforme, Stevens–Johnsonin syndrooma, eksfoliatiivinen dermatiitti, valoyliherkkyyss	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) (ks. kohta 4.4), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) (ks. kohta 4.4)	Akuutti, kuumeinen neutrofiilinen dermatosi (Sweetin oireyhtymä), yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4)

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos			Myalgia		Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet			Akuutti interstitiaalinefriitti, 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-haiittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Tervydenhuollon 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, huimautta, ihoreaktioita, kristalluriaa, hematuriaa, oliguriaa, anuria, methemoglobinemiaa, syanoosia, maksavaikutuksia ja keskushermosto-oireita.

Hoito

Aktiivihiili, vatsahuuhTELU, tehostettu diureesi, virtsan alkalisointi ja anurian yhteydessä hemodialyysi. Verenkuvaa, elektrolyytteja ja maksan toimintaa on seurattava. VirtsamääräÄ mittaamalla voidaan todeta mahdollinen oliguria tai anuria. Kalsiumfolinaattia annetaan verenmuodostuksen häiriöiden ehkäisemiseksi. Methemoglobinematiiloissa annetaan metyylitioniinia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamika

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

Ditrim duplo on bakteriostaattinen, suun kautta annettava trimetopriimin ja sulfadiatsiinin yhdistelmävalmiste. Ditrim duplo -tablettien antibakteerinen teho perustuu sen komponenttien synergistiseen (*in vitro*) kykyyn häiritää bakteerien tetrahydrofoolihapposynteesiä peräkkäisissä vaiheissa. Kuten muutkin sulfonamidit, sulfadiatsiini kilpaillee para-aminobentsohapon kanssa estäen

dihydrofoolihapon synteesin. Trimetopriimi on fooliappoantagonisti, joka estää dihydrofoolihapon muuttumisen tetrahydrofoolihapoksi.

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

Resistenssin keskimääräinen esiintyvyys Suomessa sulfatrimetopriimille bakterilajeittain 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

Herkyyystestauksen raja-arvot

Mikrobilääkeherkkyyttä käsittelevä eurooppalainen komitea (EUCAST) on vahvistanut mikrobilääkeherkkyyden testausta koskevat MIC-arvon (pienin bakterin kasvun estävä pitoisuus) tulkintakriteerit sulfa-trimetopriimiyhdistelmälle, ja ne luetellaan täällä:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

5.2 Farmakokinetiikka

Sekä trimetopriimi että sulfadiatsiini imetytyvät suolistosta lähes täysin. Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan trimetopriimilla 1–4 tunnin kuluessa ja sulfadiatsiinilla 3–4 tunnin oraalisen kertannoksen 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 metabolismi tapahtuu maksassa asetyloitumalla, minkä nopeus on geneettisesti määrätyvä. Sekä sulfadiatsiini että sen metaboliatuotteet erittyytä munuaisten kautta. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä on syytä välttää Ditrim duplo -tablettien käyttöä, ellei ole mahdollista seurata lääkeaineiden pitoisuksia plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Trimetopriimin on osoitettu olevan teratogeninen rotilla mutta ei kaniineilla. Trimetopriimin on myös osoitettu häiritsevän apinoiden hematopoiesia, todennäköisesti fooliapan puutteen vuoksi. Sulfa-trimetopriimin ei ole todettu olevan mutageeninen. Sulfa-trimetopriimin karsinogeenisuudesta ei ole tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maissitärkkelys
Povidoni
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti
Natriumlauryylisulfaatti
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-tölkki ja -kierrekorkki. 10, 15, 20, 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei vältämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jälte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9588

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.12.1987
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.3.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.1.2025

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ditrim duplo tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 160 mg trimetoprim och 500 mg sulfadiazin.

För fullständig förteckning över hjälpmännen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit eller gulvit kapseltablett; längd 19 mm, bredd 9 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Sjukdomar orsakade av mikroorganismer som är känsliga mot kombinationen av trimetoprim och sulfadiazin, såsom otit, sinuit, urinvägsinfektioner och infektioner orsakade av *Pneumocystis jirovecii*-svampen.
- Vid genomförande av antibiotikabehandling ska antibiotikaresistensen och officiella och lokala instruktioner för lämplig antimikrobisk läkemedelsbehandling beaktas (se även avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

En tablett 2 gånger per dygn för vuxna.

Pediatrisk population

Preparatet är inte avsett för barn.

Nedsatt njurfunktion

I samband med nedsatt njurfunktion ska läkemedlens koncentrationer övervakas och dosen minskas i enlighet med nationella rekommendationer t.ex. enligt följande (se även avsnitt 4.3 och 4.4):

Glomerulär filtrationshastighet (ml/min/1,73 m ²)	Dos
> 60	normal
60–30	hälften av det normala
30–15	en fjärdedel av det normala

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot trimetoprim, sulfadiazin, övriga sulfonamidantibiotika eller mot något hjälpmäne som anges i avsnitt 6.1.

- Svårt nedsatt lever- eller njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet under 15 ml/min/1,73 m²).
- Bloddyksrasier, särskilt megaloblastisk hematopoes.
- Akut porfyri, glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist.
- Läkemedlet ska inte användas under de första levnadsveckorna eller hos prematurer (se även avsnitt 4.4 och 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Blodets kaliumkoncentration ska övervakas regelbundet hos patienter med en ökad risk för hyperkalemi orsakad av någon sjukdom eller annan medicinering. Samtidig användning av trimetoprim med läkemedel som är kända för att orsaka hyperkalemi, t.ex. spironolakton kan leda till svår hyperkalemi (se avsnitt 4.5).

Trimetoprim påverkar folsyrametabolismen och kan hämma blodbildningen, särskilt om trimetoprim administreras långvarigt eller i höga doser. Halsont, feber, blekhet eller purpura kan vara tidiga tecken på allvarliga blodbiverkningar.

Blodbilden ska övervakas om läkemedlet används långvarigt och med höga doser, särskilt om patienten är ett barn eller äldre eller lider av folatbrist. Tillskott av folsyra kan övervägas under behandlingen.

Sulfadiazin och dess metaboliter kan fällas ut i urinvägarna. Därför ska man dricka tillräckligt med vätska under Ditrim duplo-behandlingen. I samband med nedsatt njurfunktion ska läkemedelskoncentrationerna övervakas och dosen minskas vid behov (se avsnitt 4.2 och 4.3). Eventuell ackumulering av läkemedlet i kroppen ökar risken för biverkningar.

Övervakning av njurfunktionen och elektrolytkoncentrationerna i serum bör övervägas, särskilt vid långvarig användning.

Om patienten tidigare fått en allergisk reaktion av något antibiotikum ur sulfonamidgruppen, är användningen kontraindicerad. Försiktighet ska också iakttas om patienten fått en allergisk reaktion av något annat läkemedel från sulfonamidgruppen förutom antibiotika, eftersom korsallergi är möjligt.

Om allergisymtom (t.ex. urtikaria, feber eller slemhinnesvullnad) uppträder under behandling med Ditrim duplo ska användningen av Ditrim duplo-tabletterna avslutas omedelbart och vid behov ska symptomatisk behandling ges t.ex. adrenalin, antihistaminer eller kortikosteroider. Särskild försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med HIV-infektion, eftersom de har en betydligt högre risk för överkänslighetsreaktioner orsakade av antibiotika ur sulfonamidgruppen.

I samband med behandling med Ditrim duplo har livsfarliga hudreaktioner, såsom Stevens–Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekroly (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), rapporterats. Patienterna ska informeras om symtomen på hudreaktionerna och de ska övervakas noggrant för hudreaktioner. Den största risken för SJS, TEN och DRESS är under de första behandlingsveckorna. Om symtom på SJS, TEN eller DRESS uppträder (t.ex. förvärrande utslag som ofta är förknippat med blåsor eller slemhinneskador), ska behandlingen med Ditrim duplo avslutas. Det bästa resultatet för kontroll av symtomen på SJS, TEN och DRESS uppnås genom en tidig diagnos och omedelbar avslutning av den misstänkta läkemedelsbehandlingen. Snabb avslutning av användningen av läkemedlet leder till en bättre prognos. Om patienten har utvecklat SJS, TEN eller DRESS i samband med Ditrim duplo-behandlingen, ska användningen av Ditrim duplo-tabletterna aldrig inledas på nytt hos patienten i fråga.

Förekomst av feber, hudrodnad och pustler bör väcka misstanke om akut generaliserad exantematos pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.8); användningen av läkemedlet ska avslutas. I fortsättningen är användningen av Ditrim duplo kontraindicerad.

Respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta fall av allvarlig respiratorisk toxicitet som i vissa fall har utvecklats till chocklunga (ARDS) har rapporterats under behandling med sulfatrimetoprim. Debut av pulmonella symtom som hosta, feber och dyspné inklusive radiologiska fynd såsom lunginfiltrat och försämrad lungfunktion

kan vara begynnande tecken på ARDS. Under sådana omständigheter bör behandlingen med sulfatrimetoprim avbrytas och lämplig behandling ges.

Hemofagocytisk lymfohistiocytos (HLH)

Mycket sällsynta fall av HLH har rapporterats hos patienter som behandlats med sulfatrimetoprim. HLH är ett livshotande syndrom med patologisk immunaktivering som kännetecknas av kliniska tecken och symptom på kraftig systemisk inflammation (t.ex. feber, hepatosplenomegali, hypertriglyceridemi, hypofibrinogenemi, högt serumferritin, cytopenier och hemofagocytos). Patienter som visar tidiga tecken på patologisk immunaktivering ska bedömas omedelbart. Om diagnosen HLH ställs, ska behandlingen med sulfatrimetoprim avbrytas.

Sulfatrimetoprim kan förvärra symtomen av systemisk lupus erythematosus (SLE).

Läkemedlet kan orsaka ljusöverkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.8) och därför ska solning undvikas under behandlingen.

Diarré eller pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridioides difficile* kan förekomma. Patientens tillstånd ska övervakas om diarré förekommer.

Förhöjda serumkoncentrationer av kreatinin och blodkoncentrationer av ureakväve har rapporterats i samband med trimetoprimbehandling, men det är oklart om detta är kopplat till en verklig nedsatt njurfunktion eller hämning av tubulär utsöndring av kreatinin.

Pediatrisk population

Preparatet är inte avsett för barn. Trimetoprim rekommenderas över huvud taget inte för barn som är under tre månader gamla; ifall dess användning ändå anses nödvändigt ska ett folsyratillskott tas (se även avsnitt 4.3 och 4.6).

Hjälppännen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Risken för skador som beror på folsyrabrist, bl.a. megaloblastisk anemi, kan öka under en samtidig behandling med pyrimetamin, metotrexat, fenytoin eller barbiturater.

Samtidig användning av läkemedel som dämpar benmärgsfunktionen ökar risken för benmärgsaplasie.

Metabolismen av fenytoin blir långsammare av effekten av trimetoprim. Hos njurtransplantationspatienter kan samtidig användning av ciklosporin och trimetoprim leda till försvagad njurfunktion. Trimetoprim har visats minska utsöndringen av digoxin och zidovudin via njurarna och därmed öka deras plasmakoncentration. Rifampicin minskar plasmakoncentrationen av trimetoprim.

Trimetoprim kan öka risken för kliniskt betydande hyperkalemi om patienten använder andra läkemedel som orsakar hyperkalemi (t.ex. kaliumsparande diureтика såsom spironolakton och ACE-hämmare). Trimetoprim kan också öka risken för hyponatremi som orsakas av diureтика.

Samtidig användning av trimetoprim och dapson kan öka blodkoncentrationerna av båda läkemedlen.

Effekten av warfarin kan förstärkas under trimetoprimbehandlingen.

Trimetoprim kan störa serumets kreatininbestämning vid användning av alkalisk pikratreaktion.

Sulfadiazin hämmar metabolismen av warfarin, fenytoin och sulfonylureor som sker via leverns mikrosomala enzym. Följden av detta kan på motsvarande sätt vara en förlängd koaguleringstid, nystagmus och ataxi samt hypoglykemi. Askorbinsyra och metenamin bör undvikas tillsammans med sulfadiazin, eftersom de gör urinen surare och ökar risken för urinvägsstenar. Sulfadiazin tränger undan metotrexat från albuminets bindningsställen och ökar därmed risken för metotrexatförgiftning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Ditrim duplo-tabletter ska inte användas under graviditet eller amning.

Graviditet

Användning av sulfadiazin och trimetoprim under tidig graviditet ökar risken för utvecklingsstörningar hos fostret, såsom t.ex. störningar i slutningen av neuralrören. Dessutom kan användning av sulfadiazin under slutet av graviditeten orsaka svår gulrot och skador i det centrala nervsystemet (kärnikterus) hos den nyfödda.

Användning av trimetoprim under de 20 första graviditetsveckorna har förknippats med en ökad risk för ett spontant missfall.

Amning

Koncentrationen av trimetoprim i människans bröstmjölk är en aning högre än i serumet. En känslig nyfödd/spädbarn som ammas kan få en överkänslighetsreaktion av trimetoprim i bröstmjölken. Data om utsöndring av sulfadiazin i människans bröstmjölk saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ditrim duplo-tabletterna har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Användningen av Ditrim duplo-tabletter kan förknippas med lindrigt illamående, kräkningar och diarré samt utslag och feber. Megaloblastisk anemi som förknippas med användningen av trimetoprim är vanligen lindrig och förekommer främst hos patienter som sedan tidigare lider av folsyrabrist. Biverkningar förknippade med sulfadiazin är allvarliga leverskador och hemolytisk anemi hos patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist. Anafylaxi är också möjligt (se avsnitt 4.4). Allvarliga hudreaktioner, såsom Steven–Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och akut generaliserad exantematos pustulos (AGEP), har också rapporterats i samband med sulfadiazin (se avsnitt 4.4).

Biverkningarnas frekvensklasser är definierade enligt följande: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfssystemet		Eosinofili, leukopeni	Megaloblastisk anemi, hemolytisk anemi, aplastisk anemi, agranulocytos, pancytopeni, trombocytopeni		Hypoprotrombinemi, purpura

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Anafylaktiska reaktioner, angioneurotiskt ödem, serumsjuka, allergiska reaktioner och överkänslighetsreaktioner ¹⁾		Allergisk myokardit
Metabolism och nutrition			Hyperkalemi ²⁾ , hyponatremi		
Psykiatriska tillstånd					Depression, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet			Aseptisk meningit		Ataxi, encefalopati, huvudvärk, sömnlöshet, perifer neurit, konvulsjoner, vertigo
Ögon			Konjunktivit, uveit		
Öron och balansorgan					Tinnitus
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Lunginfiltrat		
Magtarmkanalen	Illamående , kräkningar , diarré, glossit		Pseudomembranös kolit, stomatit		Aptitlöshet
Lever och gallvägar			Ikterisk kolestas, nekrotisk leverskada		Hepatit, förändringar i levervården
Hud och subkutan vävnad	Exantem, klåda	Urtikaria	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit, ljusöverkänslighet	Toxisk epidermal nekroly (TEN) (se avsnitt 4.4), akut generaliserad exantematos pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.4)	Akut febril neutrofil dermatos (Sweets syndrom), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Myalgi		Ledsmärta
Njurar och urinvägar			Akut interstitiell nefrit, kristalluri		Njursten
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället					Läkemedelsfeber, frossa

¹⁾ T.ex. urtikaria, feber eller slemhinnesvullnad (se avsnitt 4.4).

²⁾ Hyperkalemi orsakad av trimetoprim har rapporterats hos patienter med en ökad risk för hyperkalemi på grund av en sjukdom eller annan medicinering.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nyttå-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdosering

Symtom

En överdos med 80 trimetoprimtablettar har beskrivits orsaka kräkningar, huvudvärk, ansiktssvullnad och svaghet. Symtom på en överdos med kombinationspreparat med sulfonamid och trimetoprim kan dessutom vara illamående, diarré, yrsel, hudreaktioner, kristalluri, hematuri, oliguri, anuri, methemoglobinemi, cyanos, levereffekter och symptom i det centrala nervsystemet.

Behandling

Aktivt kol, magsköljning, förstärkt diures, alkalisering av urin och hemodialys i samband med anuri. Blodbilden, elektrolyterna och leverfunktionen ska övervakas. Genom att mäta urinmängden kan en eventuell oliguri eller anuri konstateras. Kalciumfolinat ges för att förebygga störningar i hematopoesen. Metyltionin ges vid methemoglobinemitillstånd.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk; Sulfonamider och trimetoprim, kombinationer, ATC-kod: J01EE02.

Ditrim duplo är ett bakteriostatiskt, oralt kombinationspreparat med trimetoprim och sulfadiazin. Den antibakteriella effekten av Ditrim duplo-tabletterna baserar sig på komponenternas synergistiska (*in vitro*) förmåga att störa bakteriernas tetrahydrofolsyrasyntes i på varandra följande skeden. Såsom övriga sulfonamider konkurrerar sulfadiazin med paraaminobenzoesyra och hämmar syntesen av dihydrofolsyra. Trimetoprim är en folsyraantagonist som hämmar omvandlingen av dihydrofolsyra till tetrahydrofolsyra.

Det antibakteriella spektrummet av trimetoprim-sulfadiazin omfattar brett både grampositiva och gramnegativa mikrober. Pseudomonaser, neisserier, klostrider, enterokocker, campylobakterier och *Helicobacter pylori* är resistenta. Prevalensen av resistensen kan variera geografiskt och med tiden för vissa arter. Därför ska den lokala resistenssituationen vara känd, särskilt då den behandlade infektionen är allvarlig.

Den genomsnittliga prevalensen av resistensen för sulfatrimetoprim i Finland enligt bakteriearter år 2008:

Mikrob	Prevalensen av resistensen-(%)
<i>Eschericia coli</i> (urinfynd)	15,7 (under 75-åringar) 16,6 (75-åringar och äldre)
<i>Eschericia coli</i> (blodfynd)	20,6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (blodfynd)	19,9
<i>Haemophilus influenzae</i>	17,9
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3,0
<i>Staphylococcus aureus</i> (blodfynd)	0,5

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmade koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för sulfa-trimetoprim och listas här:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Både trimetoprim och sulfadiazin absorberas nästan fullständigt från tarmen. Den maximala serumkoncentrationen uppnås med trimetoprim efter 1–4 timmar och med sulfadiazin 3–4 timmar efter en oral engångsdos. Halveringstiden i serum för både trimetoprim och sulfadiazin är ca 10 timmar. 42–46 % av trimetoprim och 20–55 % av sulfadiazin binds till serumets proteiner.

Båda läkemedlen tränger sig väl in i vävnader, och trimetoprimkoncentrationen i bl.a. urinen och andningsvägarnas slemhinnor överskrider t.o.m. den samtidiga serumkoncentrationen. En del av sulfadiazinet acetyleras i levern redan innan det tränger in i vävnader, och dess koncentration i cerebrospinalvätskan är 70 % av den samtidiga serumkoncentrationen, och på motsvarande sätt är den 20–60 % för trimetoprim. Sulfadiazinkoncentrationen i spott är 25 % och i prostatasekret 10 % av den samtidiga serumkoncentrationen.

20 % av trimetoprim metaboliseras i levern och en liten del utsöndras i gallan. Största delen av trimetoprim utsöndras som sådan till urinen. Den huvudsakliga metabolismen av sulfadiazin sker i levern genom acetylering vars hastighet bestäms genetiskt. Både sulfadiazin och dess metabolismprodukter utsöndras via njurarna. I samband med nedsatt njurfunktion ska användningen av Ditrim duplo-tabletterna undvikas om det inte är möjligt att övervaka läkemedlens plasmakoncentrationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Trimetoprim har visat sig vara teratogen hos råttor men inte hos kaniner. Trimetoprim har också visats störa hematopoes hos apor, troligtvis på grund av folsyrabrist. Sulfa-trimetoprim har inte konstaterats vara mutagen. Data om karcinogeniteten av sulfa-trimetoprim saknas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpmän

Majsstärkelse
Povidon
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat
Natriumlaurilsulfat
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid rumstemperatur (15–25 °C).

6.5 Förfärdigningsstyp och innehåll

HDPE-burk och -skruvlock. 10, 15, 20, 30 och 100 tablett(er).

Eventuellt kommer inte alla förfärdigningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9588

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.12.1987

Datum för den senaste förnyelsen: 5.3.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.1.2025