

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cotrim tabletit
Cotrim forte tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Cotrim tabletti

Yksi tabletti sisältää 80 mg trimetopriimiä ja 400 mg sulfametoksatsolia.

Cotrim forte tabletti

Yksi tabletti sisältää 160 mg trimetopriimiä ja 800 mg sulfametoksatsolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Cotrim tabletti

Tabletti

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa on jakouurre toisella puolella, halkaisija 12 mm. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Cotrim forte tabletti

Tabletti

Valkoinen, kaksoiskupera kapselitabletti, jossa on jakouurre molemmilla puolilla, koko 9,5 mm x 20 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hengitysteiden infektiot: akuutti ja krooninen bronkiitti, pneumonia, *Pneumocystis carinii* -pneumonia, sinuiitti sekä *otitis media*.

Virtsatieinfektiot: akuutti ja krooninen kystiitti, pyelonefriitti.

Genitaali-infektiot: mm. prostatiitti ja gonokokkiuretriitti.

Ruuansulatuskanavan infektiot: enteriitti, lavantauti (*Salmonella typhi*) ja pikkulavantauti (*Salmonella paratyphi* A ja B) sekä shigelloosi.

Antibioottihoidon toteutuksessa on huomioitava antibioottiresistenssiä ja antimikrobiologisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ja paikalliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vuorokausiannos lapsille on noin 6 mg trimetopriimiä ja 30 mg sulfametoksatsolia painokiloa kohden.

Cotrim tabletit

Tavallinen annos aikuisille ja yli 12-vuotiaille lapsille:

Kaksi tablettia kaksi kertaa päivässä. Enimmäisannos kolme tablettia kaksi kertaa päivässä. Annostus pitkäaikaiskäytössä (yli 14 päivää) yksi tabletti kaksi kertaa päivässä.

Tavallinen annos 6-12 vuotiaille lapsille:

Yksi tabletti kaksi kertaa päivässä.

Cotrim forte tabletit

Tavallinen annos aikuisille ja yli 12-vuotiaille lapsille:

yksi tabletti kaksi kertaa päivässä. Enimmäisannos 1 ½ tablettia kaksi kertaa päivässä. Annostus pitkäaikaiskäytössä (yli 14 päivää) puoli tablettia kaksi kertaa päivässä.

Tavallinen annos 6-12 vuotiaille lapsille:

Puoli tablettia kaksi kertaa päivässä.

Cotrim ja Cotrim forte tablettien annostelu munuaisten vajaatoiminnassa

 kreatiniinipuhdistuma	 suositeltu annos
15-30 ml/min	puolet tavallisesta annoksesta
< 15 ml/min	käyttöä ei suositella

Antotapa

Cotrim ja Cotrim forte tabletit nautitaan kokonaisina tai puolitetuina runsaan nesteen kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys sulfonamideille, trimetopriimille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Huomattava parenkymivaurio maksassa.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta tilanteissa, joissa pitoisuuksia plasmassa ei voida seurata.

Vakavat verenkuvamuutokset ja porfyria.

Trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmää ei saa antaa lapsille kuuden ensimmäisen elinviikon aikana.

Foolihapon puutteesta johtuva megaloblastinen anemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-hoito on lopetettava välittömästi ensimmäisten ihottumaan viittaavien merkkien ilmetessä, tai jos ilmenee häiriöitä verenkuvassa.

Sulfametoksatsoli

Sulfametoksatsolin käytön yhteydessä on raportoitu hengenvaarallisia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja lääkeainereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa sekä systeemisiä oireita (DRESS). Potilaille on kerrottava ihoreaktioiden merkeistä ja oireista ja heitä on seurattava huolellisesti ihoreaktioiden varalta. Riski SJS-, TEN- ja DRESS-reaktioille on suurimmillaan ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Jos SJS-, TEN- tai DRESS-oireita (esim. paheneva ihottuma, johon liittyy usein rakkuloita tai limakalvovaurioita) ilmenee, on trimetopriimi/sulfametoksatsoli-hoito 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 tai TEN trimetopriimi/sulfametoksatsoli-hoidon yhteydessä, trimetopriimi/sulfametoksatsoli-hoitoa ei saa koskaan aloittaa uudelleen kyseiselle potilaalle.

Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joilla on jokin vaikea allergia.

Trimetopriimin on havaittu heikentävän fenyylialaniinin metaboliaa, mutta tällä ei ole merkitystä asianmukaista dieettiä noudattavilla fenyyliketonuriaa sairastavilla potilailla.

Pitkäaikaishoitoa saavien potilaiden verenkuvaa on seurattava kuukauden välein. Kuten kaikkien sulfonamidien käytön yhteydessä, on olemassa riski verenkuvan muutoksille, etenkin iäkkäillä potilailla. Foolihappolisä voi olla tarpeen potilaille, joilla on foolihapon puutos (esim. iäkkäät potilaat tai potilaat, joille annetaan suuria annoksia trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmää pitkän aikaa). Hoidon aikana voi esiintyä hematologisia muutoksia, jotka voidaan palauttaa käyttämällä foolihappoa.

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmän käyttö voi aiheuttaa hemolyysiiä tietyille herkille potilaille, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos.

Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä suositellaan annostusohjelman sopeuttamista ja pitoisuuksien seuranta plasmasta. Riittävästä virtsanerityksestä on huolehdittava koko hoidon ajan. Kristallurian riski on tavallista suurempi aliravituilla potilailla.

Hyperkalemiaa aiheuttavien lääkkeiden lisäksi myös trimetopriimi/sulfametoksatsolin samanaikainen käyttö spironolaktonin kanssa voi johtaa vaikeaan hyperkalemiaan.

Superinfektion mahdollisuus on pidettävä mielessä.

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-hoidon antamista potilaille, joilla on akuutti porfyria, on vältettävä.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa AIDS-potilaita, sillä heille ilmenee usein haittavaikutuksia. Desensitisaatiota voidaan joissakin tapauksissa harkita.

Joissakin raporteissa on esitetty heikko yhteys trimetopriimi/sulfametoksatsoli-hoidon ja ns. kääntyvien kärkien takykardian (torsades de pointes) ja/tai QT-ajan pidentymisen välillä. Kääntyvien kärkien takykardian riski on kuitenkin epätodennäköinen, jos valmistetta käytetään suositelluin annoksin potilaille, joilla ei ole muita riskitekijöitä (esim. samanaikainen QT-aikaa pidentävien lääkkeiden käyttö, bradykardia, elektrolyyttihäiriöt, synnynnäinen pitkän QT-ajan oireyhtymä, samanaikainen metaboliaa estävien lääkkeiden käyttö).

Hengitysteihin kohdistuvat haitat

Trimetopriimi-sulfametoksatsolilyhdistelmällä 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 trimetopriimi-sulfametoksatsolilyhdistelmän käyttö on lopetettava ja potilaille on annettava asianmukaista hoitoa.

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH)

Trimetopriimi-sulfametoksatsolilyhdistelmällä 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, hypertriglyseridemia, hypofibrinogeneemia, kohonnut seerumin ferritiinipitoisuus, sytopeniat ja hemofagosytoosi). Jos potilaalla esiintyy varhaisia immuunijärjestelmän patologisen aktivoitumisen merkkejä, potilaan tila on arvioitava viipymättä. Jos HLH todetaan, hoito trimetopriimi-sulfametoksatsolilyhdistelmällä on lopetettava.

Apuaine(et)

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuuteen on syytä annettaessa trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmää potilaille, jotka saavat:

- *anesteetteja*: Methemoglobinemian riski on tavallista suurempi, jos sulfonamideja käytetään samanaikaisesti suurten priloкаиinnosten kanssa.
- *antibiootteja*: Dapsoni ja trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmä voivat mahdollisesti suurentaa toistensa pitoisuuksia seerumissa. Potilasta on seurattava methemoglobinemiaa aiheuttavan dapsonitoksisuuden varalta. Kristallurian riski kasvaa, jos sulfonamideja käytetään yhdessä metenamiinin kanssa. Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmän samanaikainen käyttö rifampisiin kanssa voi suurentaa rifampisiinipitoisuutta seerumissa ja lyhentää trimetopriimin puoliintumisaikaa plasmassa.
- *antikoagulantteja*: Asenokumarolin ja varfariinin vaikutukset lisääntyvät.
- *diabeteslääkkeitä*: Sulfonyyliureoiden vaikutus tehostuu.
- *epilepsialääkkeitä*: Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmä pidentää fenytoiinin puoliintumisaikaa, ja samanaikainen käyttö voi johtaa fenytoiinin vaikutuksen liialliseen tehostumiseen. Hoidossa suositellaan potilaan tilan ja fenytoiinipitoisuuksien seuranta.
- *antifolaatteja*: Foolihappolisä voi olla tarpeen.
- *malarialääkkeitä*: Yli 25 mg:n pyrimetamiiniannokset viikossa aiheuttavat megaloblastisen anemian riskin.
- *viruslääkkeitä*: Lamivudiinipitoisuus plasmassa nousee, joten välttä suurten trimetopriimi/sulfametoksatsoli-annosten samanaikaista käyttöä. Samanaikainen tsidovudiinihoito voi suurentaa trimetopriimi/sulfametoksatsoli-hoitoon liittyvien hematologisten haittavaikutusten riskiä.
- *aineita, jotka ovat kationeja fysiologisessa pH:ssa*: Trimetopriimin ja/tai prokaiiniamidin ja/tai amantadiinin pitoisuudet plasmassa saattavat nousta (joko molempien käytettyjen aineiden tai toisen aineen).
- *klotsapiinia*: Vältä samanaikaista käyttöä, sillä yhteiskäyttö lisää kuolemaan johtavan agranulosytoosin riskiä.
- *sytotoksisia lääkkeitä*: Trimetopriimi/sulfametoksatsoli lisää metotreksaatin antifolaattivaikutusta (vältä samanaikaista käyttöä).
- *digoksiinia*: Digoksiinipitoisuudet nousevat joillakin iäkkäillä potilailla.
- *diureetteja*: Trombosytopenian riski (purppuran kera tai ilman) on tavallista suurempi iäkkäillä potilailla, jotka samanaikaisesti saavat diureettihoitoa (koskee pääosin tiatsideja). Hyperkalemiaa aiheuttavien lääkkeiden lisäksi myös trimetopriimi/sulfametoksatsolin samanaikainen käyttö spironolaktonin kanssa voi johtaa kliinisesti merkittävään hyperkalemiaan.
- *immunosuppressiivisia lääkkeitä*: Munuaisten toiminnan palautuvaa heikentymistä on todettu trimetopriimi/sulfametoksatsoli-hoitoa ja siklosporiinia saaneilla munuaissiirtopotilailla.

Laboratoriotutkimukset

Trimetopriimin ja sulfonamidien on raportoitu vaikuttavan diagnostisiin kokeisiin, kuten metotreksaattipitoisuuden ja kreatiniinipitoisuuden määrittämiseen seerumista. Vaikutusta on myös raportoitu urea-, virtsan glukoosi- ja urobilinogeenikokeissa.

QT-aikaa pidentävät lääkkeaineet

Muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeaineiden samanaikaista käyttöä tulisi välttää.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmää ei saa käyttää raskauden aikana, sillä raskaudenaikaisen käytön turvallisuutta ei ole osoitettu. Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmä häiritsee folaattimetaboliaa, ja sillä voi siksi olla teratogeenisiä vaikutuksia, jos lääkettä käytetään raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmä voi aiheuttaa hemolyysia ja methemoglobinemiaa vastasyntyneillä, jos tätä yhdistelmää käytetään raskauden viimeisen kolmanneksen aikana. Jos lääkettä käytetään synnytysajankohdan lähellä, yhdistelmän aiheuttama bilirubiinin kertyminen voi johtaa kernikterukseen.

Muitakin toksisuuksia, kuten keltatautia ja hemolyyttistä anemiaa, voi ilmetä vastasyntyneillä. Kernikteruksen kehittymisriski on huomioitava etenkin vauvoilla, joilla on tavallista suurempi riski hyperbilirubinemialle, kuten sairailla, stressaantuneilla, ennenaikaisesti syntyneillä tai glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutoksesta kärsivillä vauvoilla.

Imetys

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmä erittyy ihmisen rintamaitoon vain erittäin pieninä määrinä. Jos vauvalla on tavallista suurempi hyperbilirubinemian riski, on kuitenkin olemassa kernikteruksen vaara. Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmän käyttöä on vältettävä imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Koska trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmä voi aiheuttaa heitehuimausta, jokaisen potilaan on varmistuttava siitä, miten lääke vaikuttaa häneen, ennen kuin hän lähtee ajamaan autoa tai käyttämään koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyydet on määritelty seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

hyvin harvinainen ($< 1/10000$)

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

hyvin harvinainen:

megaloblastinen anemia, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, leukopenia, agranulosytoosi, trombosytopenia, methemoglobinemia, neutropenia, hemolyysi tietyillä, erityisen herkillä glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutoksesta kärsivillä potilailla.

Immuunijärjestelmä

hyvin harvinainen: allerginen reaktio, anafylaksia, seerumitauti, systeeminen *lupus erythematosus*, aseptinen meningiitti
tuntematon: anafylaktinen sokki.

Aineenvaihdunta ja ravitseemus

hyvin yleinen: hyperkalemia, hyponatremia
hyvin harvinainen: hypoglykemia, metabolinen asidoosi.

Psyykkiset häiriöt

tuntematon: psykoottiset oireet.

Hermosto

hyvin harvinainen: ataksia, aseptinen meningiitti, perifeerinen neuropatia, neuriitti, kouristukset, tinnitus, heitehuimaus
tuntematon: päänsärky.

Kuulo ja tasapainoelin

hyvin harvinainen: tinnitus.

Sydän

tuntematon: QT-ajan pidentyminen, kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes).

Verisuonisto

harvinainen: vaskuliitti.

Hengityselimet, rintakehä, välikarsina

tuntematon: interstitiaalinen keuhkosairaus.

Ruoansulatuselimistö

yleinen: pahoinvointi, oksentelu, ripuli
harvinainen: stomatiitti, pseudomembranoottinen koliitti, haimatulehdus.

Maksa ja sappi

hyvin harvinainen: hepatiitti, kolestaattinen keltaisuus, maksanekroosi, maksan toimintahäiriö.

Iho ja ihonalainen kudokset

yleinen: eksanteema
harvinainen: vakavia ihoreaktioita: Stevens-Johnsonin syndroomaa (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) on raportoitu (katso kohta 4.4.); valoyliherkkyys, Henoch-Schönleinin purppura
tuntematon: angioedeema, urtikaria; lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemiset oireet (DRESS); akuutti, kuumeinen, neutrofiilinen dermatoosi (Sweetin oireyhtymä); kutina.

Luusto, lihakset ja sidekudos

hyvin harvinainen: rabdomyolyyysi, systeeminen *lupus erythematosus*
tuntematon: lihaskipu, lihaskouristukset.

Munuaiset ja virtsatie

hyvin harvinainen: kristalluria, heikentynyt munuaisten toiminta, munuaisten toimintahäiriö, interstitiaalinen nefriitti.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

tuntematon: kuume.

Yksittäisiä kuolemantapauksia on esiintynyt erityisesti iäkkäämpien potilaiden kohdalla. Ne johtuvat pääasiassa verenkuvaan kohdistuvista haitoista, maksanekroosista tai vakavista ihoreaktioista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyötyhaitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

Yliannostuksen oireina saattaa esiintyä pahoinvointia, oksentelua, ripulia, heitehuimausta, näköhäiriöitä ja sekavuutta sekä vakavissa tapauksissa kide- tai verivirtsaisuutta tai virtsanerityksen puutetta. Myös luudintamaa on raportoitu yliannostustapauksissa.

Yliannostuksen yhteydessä pyritään lääkeaineen nopeaan poistamiseen tarvittaessa vatsahuuhtelun avulla sekä renaalisen erittymisen nopeuttamiseen nauttimalla runsaasti nestettä. Tarvittaessa potilaalle voidaan suorittaa hemodialyysi sekä aloittaa foolihappohoito. Kalsiumleukovoriini (5-10 mg/vrk) tai kalsiumfolinaatti (3–6 mg/vrk 5-7 vrk:n ajan suun kautta tai lihakseen) estävät mahdolliset luuytimeen kohdistuvat haittavaikutukset.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

sulfonamidien ja trimetopriimin yhdistelmävalmisteet, myös johdokset

ATC-koodi: J01EE01

Trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmän etuna sen yksittäisiin aineosiin verrattuna on, että kombinaatiolla (1:5) on laajempi, synergistinen antibakteerinen vaikutus sekä alempi resistenssin kehittymisriski.

Yhdistelmävalmisteen vaikutusmekanismi perustuu mikro-organismien tetrahydrofoolihappo-synteesin estämiseen. Valmisteen aineosilla on nk. sekventiaalivaikutus, sillä sulfametoksatsoli, kuten kaikki sulfonamidit, estää p-aminobentsoehapon liittymisen foolihapon esiasteeseen, kun taas trimetopriimi estää dihydrofoolihapon pelkistymisen tetrahydrofoolihapoksi. Tähän kaksivaiheiseen vaikutusmekanismiin perustuu myös yhdistelmävalmisteella todettu alhaisempi resistenssin muodostumisfrekvenssi, koska resistenssin syntyminen edellyttää kahta samanaikaisesti tapahtuvaa muutosta tetrahydrofoolihapon biosynteesissä tai ko. entsyymien affiniteetissa.

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmä tehoaa erityisen hyvin mm. seuraaviin mikro-organismeihin: *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokit), *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Neisseria*, *Salmonella* (mukaan lukien *S. typhi* ja *paratyphi*), *Klebsiella*, *Shigella*, *Brucella*, *Proteus mirabilis* ja *Yersinia*. Lisäksi Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmälle ovat herkkiä *E. coli* sekä yleensä stafylokokit ja streptokokit. Trimetopriimi/sulfametoksatsoli-yhdistelmälle resistenttejä ovat useissa tapauksissa pseudomonakset sekä A- ja D-ryhmän streptokokit.

5.2 Farmakokineetiikka

Trimetopriimi ja sulfametoksatsoli imeytyvät molemmat oraalisesti annettuna lähes 100%:sti. Trimetopriimin enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan noin kahdessa tunnissa ja sulfametoksatsolin vastaavasti noin neljässä tunnissa. Sulfametoksatsolista sitoutuu plasman proteiineihin 65 % ja trimetopriimista 40 %. Molemmat vaikuttavat aineet metaboloituvat maksassa: Sulfametoksatsoli pääasiassa asetyloitumisen ja glukuronisoitumisen kautta ja trimetopriimi O-demetyloitumisen, N-oksidaation ja hydroksyloitumisen kautta. Sulfametoksatsolin metaboloitumisaste on n. 80 % ja trimetopriimin n. 20 %. Aineenvaihduntatuotteet sekä proteiiniin sitoutunut osuus ovat antibakteriaalisesti inaktiivisia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmän (1:5) peroraalinen akuutti toksisuus on hyvin alhainen (LD₅₀ arvo hiirillä 4200 mg/kg). Pitkäaikaistoksisuutta koskeneissa kokeissa rotilla annoksilla, jotka olivat n. 15-kertaisia ihmisille tarkoitettuun päiväannokseen verrattuna, havaittiin painonkehityksen hidastumista. Hematologisia tai verenkuvan muutoksia ei todettu. Korkeilla annoksilla on rotilla havaittu epämuodostumia ja embryoletaalisia vaikutuksia. Pitkäaikaishoidossa (1 kk) on saatu viitteitä mahdollisista spermatogeneesihäiriöistä miehillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

natriumlauryylisulfaatti
liivate
kroskarmelloosinatrium
mikrokiteinen selluloosa
maissitärkkelys
magnesiumstearaatti
talkki
vedetön kolloidinen piidioksidi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Cotrim tabletit
20 ja 30 tablettia, PVC/alumiini-läpipainopakkaus

Cotrim forte tabletit

10 ja 20 tablettia, PVC/alumiini-läpipainopakkaus

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Cotrim tabletit: 10609

Cotrim forte tabletit: 10610

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.12.1991

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.12.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.7.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cotrim tabletter
Cotrim forte tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Cotrim tablett

En tablett innehåller 80 mg trimetoprim och 400 mg sulfametoxazol.

Cotrim forte tablett

En tablett innehåller 160 mg trimetoprim och 800 mg sulfametoxazol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Cotrim tablett

Tablett.

Vit, rund, bikonvex tablett försedd med brytskåra på den ena sidan. Diameter: 12 mm. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Cotrim forte tablett

Tablett.

Vit, rund, bikonvex kapseltablett försedd med brytskåra på bägge sidorna. Storlek: 9,5 mm x 20 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Infektioner i luftvägarna: akut och kronisk bronkit, pneumoni, *Pneumocystis carinii*-pneumoni, sinusit och *otitis media*.

Urinvägsinfektioner: akut och kronisk cystit, pyelonefrit.

Genitalinfektioner: bl.a. prostatit och gonokockuretrit.

Infektioner i matsmältningskanalen: enterit, tyfoidfieber (*Salmonella typhi*) och paratyroidfeber (*Salmonella paratyphi* A och B) samt shigellos.

Vid medicinering med antibiotika, bör resistenssituation och officiella samt lokala riktlinjer för ändamålsenlig antimikrobmedicinering iakttas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dygnsdosen till barn är ca 6 mg trimetoprim och 30 mg sulfametoxazol per vikt i kilo.

Cotrim tablett

Vanlig dosering för vuxna och barn över 12 år:

Två tabletter två gånger dagligen. Maximal dos är tre tabletter två gånger dagligen. Dosering vid långtidsbruk (över 14 dagar): en tablett två gånger dagligen.

Vanlig dosering för barn i åldern 6–12 år:

En tablett två gånger dagligen.

Cotrim forte tablett

Vanlig dosering för vuxna och barn över 12 år:

En tablett två gånger dagligen. Maximal dos är 1½ tablett två gånger dagligen. Dosering vid långtidsbruk (över 14 dagar): ½ tablett två gånger dagligen.

Vanlig dosering för barn i åldern 6–12 år:

½ tablett två gånger dagligen.

Dosering av Cotrim och Cotrim forte i samband med njurinsufficiens

Kreatininclearance	Rekommenderad dos
15 - 30 ml/min	hälften av den vanliga dosen
< 15 ml/min	bruk rekommenderas inte

Administreringsätt

Cotrim och Cotrim forte tablettarna ska sväljas hela eller halverade tillsammans med en riklig mängd vätska.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot sulfonamider, trimetoprim eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Betydande parenkymskada i levern.

Svår njurinsufficiens i lägen där halterna i plasma inte kan följas upp.

Allvarliga förändringar i blodbilden och porfyri.

En kombination av trimetoprim och sulfametoxazol får inte ges till barn under de första 6 levnadsveckorna.

Megaloblastisk anemi till följd av brist på folsyra.

4.4 Varningar och försiktighet

En behandling med trimetoprim/sulfametoxazol ska avbrytas omedelbart vid första tecken på eventuella hudutslag, eller om störningar i blodbilden uppkommer.

Sulfametoxazol

Livshotande hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktioner med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), har rapporterats i samband med sulfametoxazol. Patienterna bör informeras om vilka tecken och symtom som tyder på hudreaktioner, och övervakas noga med avseende på dessa hudreaktioner. Risken för SJS, TEN och DRESS är som störst under de första behandlingsveckorna. Om symtom eller tecken på SJS, DRESS eller TEN (t.ex. progressiva hudutslag, ofta med blåsor eller skadade slemhinnor) uppstår, ska behandlingen med trimetoprim/sulfametoxazol avbrytas. Tidig diagnos och omedelbart utsättande av läkemedlet som misstänks orsaka symtomen ger bäst resultat i symtomkontrollen vid SJS, DRESS och TEN. Ett tidigt utsättande innebär en bättre prognos.

Om en patient utvecklat SJS eller TEN i samband med en behandling med trimetoprim/sulfametoxazol, får trimetoprim/sulfametoxazol aldrig mer ges till denna patient.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med någon svår allergi.

Trimetoprim har konstaterats hämma fenylalaninmetabolismen, men denna egenskap är utan betydelse för sådana patienter med fenylketonuri som följer en adekvat diet.

Blodbilden hos patienter som får långtidsbehandling ska följas upp med en månads mellanrum. Precis som i samband med alla sulfonamider, förekommer en risk för förändringar i blodbilden, särskilt hos äldre patienter.

Ett tillskott med folsyra kan behövas hos patienter med brist på folsyra (t.ex. äldre patienter eller patienter som behandlas med stora doser trimetoprim/sulfametoxazol under en längre tid).

Hematologiska förändringar är möjliga under behandlingen. Dessa kan korrigeras med hjälp av folsyra.

En kombination av trimetoprim och sulfametoxazol kan orsaka hemolys hos vissa känsliga patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist.

I samband med njurinsufficiens rekommenderas anpassning av doseringsschemat och kontrollmätningar av läkemedelshalterna i plasma. En tillräcklig diures ska försäkras under hela behandlingens gång. Risken för kristalluri är ökad hos undernärda patienter.

Utöver läkemedel som orsakar hyperkalemi, kan också trimetoprim/sulfametoxazol i kombination med spironolakton leda till svår hyperkalemi.

Risken för superinfektioner bör hållas i åtanke.

Behandling med trimetoprim/sulfametoxazol till patienter med akut porfyri bör undvikas.

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med AIDS, eftersom dessa ofta upplever biverkningar. Desensibilisering kan övervägas i vissa fall.

En del rapporter har visat på ett svagt samband mellan trimetoprim/sulfametoxazol och s.k. torsades de pointes och/eller förlängt QT-intervall. Risken för torsades de pointes är ändå osannolik om preparatet används enligt rekommenderade doseringsanvisningar till patienter fria från andra riskfaktorer (såsom samtidigt bruk av läkemedel som förlänger QT-tiden, bradykardi, elektrolytrubbningar, medfött långt QT-syndrom, samtidigt bruk av läkemedel som hämmar metabolismen).

Respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta fall av allvarlig respiratorisk toxicitet som i vissa fall har utvecklats till chocklunga (ARDS) har rapporterats under behandling med co-trimoxazol (trimetoprim+sulfametoxazol). 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 co-trimoxazol avbrytas och lämplig behandling ges.

Hemofagocytisk lymfocytos (HLH)

Mycket sällsynta fall av HLH har rapporterats hos patienter som behandlats med co-trimoxazol (trimetoprim+sulfametoxazol). HLH är ett livshotande syndrom med patologisk immunaktivering som kännetecknas av kliniska tecken och symtom 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 co-trimoxazol avbrytas.

Hjälpämne

Natrium

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

Försiktighet ska iakttagas då trimetoprim/sulfametoxazol ges till patienter som får:

- *anestetika*: Risken för methemoglobinemi är ökad om sulfonamider ges samtidigt med stora doser prilokain.
- *antibiotika*: Dapson och trimetoprim/sulfametoxazol kan möjligen öka varandras halter i serum. Patienterna bör följas upp för eventuell dapsontoxicitet som leder till methemoglobinemi. Risken för kristalluri ökar om sulfonamider används i kombination med metenamin. Då trimetoprim/sulfametoxazol ges samtidigt med rifampicin, kan detta höja rifampicinhalten i serum och förkorta halveringstiden för trimetoprim i plasma.
- *antikoagulantia*: Effekten av acenokumarol och warfarin ökar.
- *antidiabetika*: Effekten av sulfonylurea ökar.
- *epilepsiläkemedel*: Kombinationen av trimetoprim och sulfametoxazol förlänger halveringstiden för fenytoin, och ett samtidigt bruk kan leda till en alltför kraftig effektivisering av fenytoins effekter. Monitorering av patientens tillstånd och läkemedelshalterna i plasma rekommenderas.
- *antifolater*: Ett tillskott av folsyra kan krävas.
- *malarialäkemedel*: Pyrimetamindoser på mer än 25 mg per vecka utgör en risk för megaloblastisk anemi.
- *virusläkemedel*: Halten av lamivudin i plasma stiger, och ett samtidigt bruk av stora doser trimetoprim/sulfametoxazol ska därför undvikas. En samtidig behandling med zidovudin kan öka risken för hematologiska biverkningar förknippade med trimetoprim/sulfametoxazol.
- *ämnen som är katjoniska vid fysiologiska pH-värden*: Halterna av trimetoprim och/eller prokainamid och/eller amantadin i plasma kan öka (antingen halterna av bägge ämnen som används eller av det ena).
- *klozapin*: Samtidigt bruk ska undvikas, eftersom en kombinationsbehandling kan öka risken för fatal agranulocytos.
- *cytotoxiska läkemedel*: Trimetoprim/sulfametoxazol ökar antifolateffekten av metotrexat (undvik samtidigt bruk).
- *digoxin*: Digoxinhalten ökar hos en del äldre patienter.
- *diuretika*: Risken för trombocytopeni (med purpura eller utan) är större än vanligt hos äldre patienter som samtidigt behandlas med diuretika (gäller främst tiazider). Utöver läkemedel som orsakar hyperkalemi, kan också ett samtidigt bruk av trimetoprim/sulfametoxazol och spironolakton leda till kliniskt betydande hyperkalemi.
- *immunosuppressiva läkemedel*: En övergående försämring av njurfunktionen har konstaterats hos patienter med njurtransplantat som behandlats med trimetoprim/sulfametoxazol och ciklosporin.

Laboratorieundersökningar

Trimetoprim och sulfonamider har rapporterats inverka på diagnostiska undersökningar, såsom kontroller av metotrexat- och kreatininhalten i serum. Påverkan har också rapporterats i samband med urea-, uringlukos- och urobilinogentester.

Läkemedel som förlänger QT-tiden

Ett samtidigt bruk av andra läkemedel som förlänger QT-tiden bör undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kombinationen av trimetoprim och sulfametoxazol får inte användas under graviditet, eftersom säkerhet under graviditet ännu inte påvisats. Trimetoprim/sulfametoxazol stör folatmetabolismen och kan därför ha teratogena effekter om läkemedlet används under den första trimestern.

Trimetoprim/sulfametoxazol kan orsaka hemolys och methemoglobinemi hos nyfödda om denna kombination använts under den sista trimestern av graviditeten. Om läkemedlet används nära den förestående förlossningen, kan ackumuleringen av bilirubin leda till kernikterus.

Även övriga typer av toxicitet, som gulsot och hemolytisk anemi, kan förekomma hos nyfödda. Risken för utveckling av kernikterus bör observeras särskilt hos spädbarn med ökad risk för hyperbilirubinemi, såsom sjuka, stressade, för tidigt födda bebisar, eller bebisar med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist.

Amning

Kombinationen av trimetoprim och sulfametoxazol utsöndras endast i små mängder i bröstmjölken hos människa. Om bebisen löper ökad risk för hyperbilirubinemi, föreligger ändå risk för kernikterus. Ett bruk av trimetoprim/sulfametoxazol ska undvikas i samband med amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom trimetoprim/sulfametoxazol kan orsaka svindel, ska varje enskild patient försäkra sig om vilken inverkan läkemedlet har på dem, innan de kör bil eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarnas förekomst klassificeras enligt följande:

mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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).

Blodet och lymfsystemet

mycket sällsynt: megaloblastisk anemi, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, leukopeni, agranulocytos, trombocytopeni, methemoglobinemi, neutropeni, hemolys hos vissa, särskilt känsliga patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist.

Immunsystemet

mycket sällsynt: allergiska reaktioner, anafylaxi, serumsjuka, systemisk *lupus erythematosus*, aseptisk meningit

ingen känd frekvens: anafylaktisk chock.

Metabolism och nutrition

mycket vanlig: hyperkalemi, hyponatremi

mycket sällsynt: hypoglykemi, metabol acidosis.

Psykiska störningar

ingen känd frekvens: psykotiska symptom.

Centrala och perifera nervsystemet

mycket sällsynta: ataxi, aseptisk meningit, perifer neuropati, neurit, kramper, tinnitus, svindel
ingen känd frekvens: huvudvärk.

Öron och balansorgan

mycket sällsynt: tinnitus.

Hjärtat

ingen känd frekvens: förlängd QT-tid, torsades de pointes.

Blodkärl

sällsynt: vaskulit.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

ingen känd frekvens: interstitiell lungsjukdom.

Magtarmkanalen

vanlig: illamående, kräkningar, diarré
sällsynt: stomatit, pseudomembranös kolit, bukspottkörtelinflammation.

Lever och gallvägar

mycket sällsynt: hepatit, kolestatisk ikterus, levernekros, funktionsstörning i levern.

Hud och subkutan vävnad

vanlig: exantem
sällsynt: allvarliga hudreaktioner: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats (se avsnitt 4.4), ljuskänslighet, Henoch-Schönleins purpura
ingen känd frekvens: angioödem, urtikaria, läkemedelsreaktioner med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), akut febril neutrofil dermatos (Sweets syndrom), klåda.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

mycket sällsynt: rabdomyolys, systemisk *lupus erythematosus*
ingen känd frekvens: muskelsmärtor, muskeltkramp.

Njuror och urinvägar

mycket sällsynt: kristalluri, försämrad njurfunktion, funktionsstörning i njurarna, interstitiell nefrit.

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

ingen känd frekvens: feber.

Enstaka dödsfall har förekommit, främst bland äldre patienter. Dödsfallen har huvudsakligen berott på förändringar i blodbilden, levernekros och allvarliga hudreaktioner.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea
Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

Möjliga symtom på en överdosering är illamående, kräkningar, diarré, svindel, synstörningar och förvirring, samt i allvarliga fall kristalluri, hematuri eller anuri. Även benmärgsdepression har rapporterats i samband med fall av överdosering.

Vid fall av överdosering är målet att snabbt avlägsna läkemedlet ur kroppen, vid behov genom magpumpning, samt att öka den renala utsöndringen genom ett rikligt intag av vätska. Vid behov kan hemodialys utföras, och en behandling med folsyra initieras. Kalciumleukovorin (5–10 mg/dygn) eller kalciumfolinat (3–6 mg/dygn i 5–7 dagars tid peroralt eller intramuskulärt) förhindrar eventuella biverkningar i benmärgen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: sulfonamider och trimetoprim, kombinationer (även derivat)
ATC-kod: J01EE01

Fördelen med en kombination av trimetoprim och sulfametoxazol i jämförelse mot dessa ämnen ensamma är, att kombinationen (1:5) ger en bredare, synergistisk antibakteriell effekt och en lägre risk för resistensutveckling.

Verkningsmekanismen hos denna kombination grundar sig på en blockering av mikroorganismernas tetrahydrofolsyrsyntes. De aktiva substanserna har en s.k. sekventialeffekt, eftersom sulfametoxazol, i likhet med alla andra sulfonamider, hindrar p-aminobensoesyra från att kopplas till folsyrans förstadium, och trimetoprim förhindrar dihydrofolsyra från att reduceras till tetrahydrofolsyra. Denna tvåfasmekanism utgör också grunden för den lägre grad av resistensutveckling som förknippas med detta kombinationspreparat, eftersom uppkomsten av resistens kräver två samtidiga förändringar i biosyntesen för tetrahydrofolsyra eller i affiniteten hos ifrågakvarande enzymer.

Kombinationen av trimetoprim och sulfametoxazol har en särskilt god effekt mot bl.a. följande mikroorganismer: *Streptococcus pneumoniae* (pneumokocker), *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Neisseria*, *Salmonella* (inklusive *S. typhi* och *paratyphi*), *Klebsiella*, *Shigella*, *Brucella*, *Proteus mirabilis* och *Yersinia*. Dessutom är *E. coli* samt i allmänhet även stafylo- och streptokocker känsliga för kombinationen av trimetoprim och sulfametoxazol. Pseudomonasbakterier samt A- och D-gruppens streptokocker är i många fall resistenta mot trimetoprim/sulfametoxazol.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Trimetoprim och sulfametoxazol absorberas bägge till nästan 100 % efter oral administrering. Maximal plasmakoncentration av trimetoprim uppnås inom cirka två timmar, och maximal plasmakoncentration av sulfametoxazol inom cirka fyra timmar. Proteinbindningsgraden för sulfametoxazol är 65 %, medan den för trimetoprims del är 40 %. Bägge aktiva substanser metaboliseras i levern; sulfametoxazol huvudsakligen via acetylering och glukuronidering, och trimetoprim via O-demetylering, N-oxidation och hydroxylering. Metaboliseringsgraden för sulfametoxazol ligger på cirka 80 %, medan motsvarande siffra för trimetoprims del är cirka 20 %. Metaboliterna och den andel av läkemedlen som binds vid plasmaproteiner är antibakteriellt sett inaktiva.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta perorala toxiciteten för kombinationen av trimetoprim och sulfametoxazol (1:5) är mycket låg (LD₅₀ hos möss ligger på 4 200 mg/kg). Vid långtidsstudier på råttor, där doserna var cirka 15 gånger högre än de dygnsdoser som är avsedda för människor, observerades en fördröjd viktökning. Hematologiska förändringar eller förändringar i blodbilden konstaterades inte. Vid höga doser har missbildningar och embryoletala effekter konstaterats hos råttor. I samband med långtidsbehandling (1 månad) har man sett tecken på eventuella störningar i spermatogenesisen hos män.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

natriumlaurilsulfat
gelatin
kroskarmellosnatrium
mikrokristallin cellulosa
majsstärkelse
magnesiumstearat
talk
kolloidal vattenfri kiseldioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cotrim tabletter

20 och 30 tabletter i blisterförpackningar av PVC/aluminium

Cotrim forte tabletter

10 och 20 tabletter i blisterförpackningar av PVC/aluminium

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Cotrim tabletter: 10609
Cotrim forte tabletter: 10610

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11.12.1991
Datum för den senaste förnyelsen: 12.12.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.7.2021