

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ditrim duplo tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 160 mg:aa trimetopriimia ja 500 mg:aa sulfadiatsiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

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

### 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 lääkeshoidon tarkoituksenmukaista käyttöä 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 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	neljännes 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 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 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 Ditrin 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 Ditrin duplo -hoidon aikana ilmaantuu allergiaoireita (esim. nokkosrokko, kuumeilua tai limakalvoturvotusta), on Ditrin 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.

Ditrin 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, Ditrin duplo-hoito on lopetettava. Paras lopputulos SJS- ja TEN-oireiden hallinnassa saavutetaan varhaisella diagnoosilla ja epäillyn lääkehoidon välittömällä lopettamisella. Lääkkeen käytön nopea lopettaminen johtaa parempaan ennusteeseen. Jos potilaalle on kehittynyt SJS tai TEN Ditrin duplo-hoidon yhteydessä, Ditrin duplo -tablettien käyttöä ei saa koskaan aloittaa uudelleen kyseiselle potilaalle.

#### 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 kliinisiä 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 sulfatrimetopriimilla on lopetettava.

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*

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 natriumia (23 mg) per tabletti, 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.

Varfariinin vaikutus voi voimistua trimetopriimihoidon aikana.

Trimetopriimi saattaa häiritä seerumin kreatiniinimääritystä käytettäessä alkalista pikraattireaktiota.

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 HedeImällisyys, 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 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 -tableteilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

Ditrim duplo -tablettien käyttöön saattaa liittyä lievää pahoinvointia, oksentelua ja ripulia sekä ihottumaa ja kuumeilua. Trimetopriimin käyttöön liittyy 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 <sup>1)</sup>		Allerginen myokardiitti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyperkalemia <sup>2)</sup> , hyponatremia		
Psyykkiset häiriöt					Masennus, hallusinaatit
Hermosto			Aseptinen meningiitti		Ataksia, enkefalopatia, päänsärky, unettomuus,

					perifeerinen neuriitti, kouristukset, kierto huimaus
Silmät			Konjunktiviitti, uveiitti		
Kuulo ja tasapainoelin					Tinnitus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhkoinfektio		
Ruansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, glossiitti		Pseudomembranoottinen koliitti, stomatiitti		Ruokahaluttomuus
Maksa ja sappi			Ikterinen kolestaasi, nekroottinen maksavaurio		Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudus	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 virtsatie			Akuutti interstitiaalinen nefriitti, kristalluria		Munuaiskivet
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat					Lääkekuume, vilunväristykset

<sup>1)</sup> Esim. nokkosrokko, kuumeilu tai limakalvoturvotus (ks. kohta 4.4).

<sup>2)</sup> 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. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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, oliguriaa, anuriaa, methemoglobinemiaa, syanoosia, maksavaikutuksia ja keskushermosto-oireita.

### Hoito

Aktiivihöyry, 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 metyyylitionia.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen 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 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 patogeeneiden 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 -tablettien 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. 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 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**

9588

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.12.1987  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.3.2007

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.7.2021



## 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 hjälpämnen, 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, sinusit, urinvägsinfektioner och infektioner orsakade av *Pneumocystis carinii* -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 administreringsätt

##### 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 läkemedlets koncentrationer övervakas och dosen minskas enligt följande:

Glomerulär filtrationshastighet	Dos
80–50 ml/min	normal
50–30 ml/min	hälften av det normala
30–10 ml/min	en fjärdedel av det normala

#### 4.3 Kontraindikationer

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

- Svårt nedsatt lever- eller njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet under 10 ml/min).
- Bloddyskrasier, 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).

Blodbilden ska övervakas om läkemedlet används långvarigt och med höga doser, särskilt om patienten är äldre.

Sulfadiazin och dess metaboliter kan fällas ut i urinvägarna. Därför ska man dricka tillräckligt med vätska under Ditrin duplo-behandlingen. I samband med nedsatt njurfunktion ska läkemedelskoncentrationerna övervakas och dosen minskas vid behov.

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 allergisymptom (t.ex. urtikaria, feber eller slemhinnesvullnad) uppträder under behandling med Ditrin duplo ska användningen av Ditrin 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 Ditrin duplo har livsfarliga hudreaktioner, såsom Stevens–Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) rapporterats. Patienterna ska informeras om symptomen på hudreaktionerna och de ska övervakas noggrant för hudreaktioner. Den största risken för SJS och TEN är under de första behandlingsveckorna. Om symptom på SJS eller TEN uppträder (t.ex. förvärrande utslag som ofta är förknippat med blåsor eller slemhinneskador) ska behandlingen med Ditrin duplo avslutas. Det bästa resultatet för kontroll av symptomen på SJS och TEN 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 eller TEN i samband med Ditrin duplo-behandlingen ska användningen av Ditrin duplo-tabletterna aldrig inledas på nytt hos patienten i fråga.

##### 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 lymfocytos (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 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 sulfatrimetoprim avbrytas.

Sulfatrimetoprim kan förvärra symptomen 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 *Clostridium 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).

#### **Hjälpämnen**

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 benmärgsaplasi.

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 diuretika såsom spironolakton och ACE-hämmare). Trimetoprim kan också öka risken för hyponatremi som orsakas av diuretika.

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 sulfonyleureor som sker via leverns mikrosomala enzymer. Följden av detta kan på motsvarande sätt vara en förlängd koaguleringsstid, 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 neuralröret. Dessutom kan användning av sulfadiazin under slutet av graviditeten orsaka svår gulsot 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 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) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) 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 lymfsystemet		Eosinofili, leukopeni	Megaloblastisk anemi, hemolytisk anemi, aplastisk anemi, agranulocytos, pancytopeni, trombocytopeni		Hypoprothrombinemi, purpura
Immunsystemet			Anafylaktiska reaktioner, angioneurotiskt ödem, serumsjuka, allergiska reaktioner och överkänslighetsreaktioner <sup>1)</sup>		Allergisk myokardit
Metabolism och nutrition			Hyperkalemi <sup>2)</sup> , hyponatremi		
Psykiska störningar					Depression, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet			Aseptisk meningit		Ataxi, encefalopati, huvudvärk, sömnlöshet, perifer neurit, konvulsioner, vertigo
Ögon			Konjunktivit, uveit		
Öron och balansorgan					Tinnitus
Andningsvägar,			Lunginfiltrat		

bröstkorg och mediastinum					
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, diarré, glossit		Pseudomembranös kolit, stomatit		Aptitlöshet
Lever och gallvägar			Ikterisk kolestas, nekrotisk leverskada		Hepatit
Hud och subkutan vävnad	Exantem, klåda	Urtikaria	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit, ljusöverkänslighet	Toxisk epidermal nekrolys (TEN) (se avsnitt 4.4)	Akut febril neutrofil dermatos (Sweets syndrom)
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Myalgi		Ledsmärta
Njurar och urinvägar			Akut interstitiell nefrit, kristalluri		Njursten
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället					Läkemedelsfeber, frossa

<sup>1)</sup> T.ex. urtikaria, feber eller slemhinnsvullnad (se avsnitt 4.4).

<sup>2)</sup> 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 nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symptom

En överdos med 80 trimetoprimtabletter har beskrivits orsaka kräkningar, huvudvärk, ansiktssvullnad och svaghet. Symptom 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 urinnmängden 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 tetrahydrofolsyrsyntes i på varandra följande skeden. Såsom övriga sulfonamider konkurrerar sulfadiazin med paraaminobensoesyra och hämmar syntesen av dihydrofolsyra. Trimetoprim är en folsyraantagonist som hämmar omvandlingen av dihydrofolsyra till tetrahydrofolsyra.

Det antibakteriella spektrumet 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 känslighet

MIC-värden (enligt CLSI [tidigare NCCLS]) för vissa patogener som är viktiga för trimetoprim-sulfadiazin-kombinationen har klassificerats som känsliga (S) eller resistenta (R) enligt följande (koncentrationen av trimetoprimkomponenten):

Mikrob	Känslig	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 mg/l	≥ 4 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2 mg/l	≥ 4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> -arter	≤ 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 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 samtida serumkoncentrationen. En del av sulfadiazinet acetyleras i levern redan innan det tränger in i vävnader, och dess koncentration i cerebrospinalvätskan är 70 % av den samtida serumkoncentrationen, och på motsvarande sätt är den 20–60 % för trimetoprim. Sulfadiazinkoncentrationen i spott är 25 % och i prostatasekret 10 % av den samtida 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 Ditrin 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 hematopoies 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 hjälpämnen**

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 Förpackningstyp och innehåll**

HDPE-burk och -skruvlock. 10, 15, 20, 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar 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**

12.7.2021