

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trimopan 100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Trimopan 160 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Trimopan 300 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 100 mg, 160 mg tai 300 mg trimetopriimia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 100 mg tabletti sisältää 52,3 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi 160 mg tabletti sisältää 83,6 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi 300 mg tabletti sisältää 256,5 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

100 ja 160 mg tabletti: Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

300 mg tabletti: Tabletti.

100 mg tabletti: Pyöreä, valkoinen tai melkein valkoinen, kupera, jakourteellinen, kalvopäällysteinen tabletti, läpimitta n. 9,1 mm.

160 mg tabletti: Pyöreä, valkoinen tai melkein valkoinen, kupera, jakourteellinen, kalvopäällysteinen tabletti, läpimitta n. 11 mm, korkeus n. 4,3 mm.

300 mg tabletti: Valkoinen, kapselinmuotoinen, jakourteellinen, päällystämätön tabletti, pituus 19 mm, leveys 8 mm, korkeus 6,4 mm.

160 mg tabletti: Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

100 mg ja 300 mg tabletit: Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

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

### *Pediatriset potilaat*

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

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminnassa trimetopriimin eliminaatio hidastuu, mikä johtaa kohonneisiin trimetopriimi-pitoisuuksiin plasmassa. Annosta on syytä pienentää potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodosnopeus (GFR) < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (ks. taulukko 1 annossuositus munuaisten vajaatoiminnan vakavuuden mukaan). Kansallisia hoitosuosituksia on noudatettava.

Taulukko 1. Annossuositus munuaisten vajaatoiminnan vakavuuden mukaan

Glomerulussuodosnopeus (ml/min)	Annos
> 30	Normaali annos
15–30	Normaali annos 3 ensimmäisen vuorokauden aikana, sen jälkeen puolitetty annos
< 15	Puolitettu annos

### **4.3 Vasta-aiheet**

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- foolihapon puutteesta johtuva megaloplastinen anemia ja muut veridyskrasiat
- luuytimen vajaatoiminta
- vaikea maksan vajaatoiminta.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

Verenkuvaa tulee seurata lapsilla, iäkkäillä potilailla sekä folaatin puutteesta kärsivillä potilailla trimetopriimin pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Foolihappolisän käyttöä voidaan harkita hoidon aikana.

Trimetopriimi erittyy merkittävässä määrin munuaisten kautta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on suurentunut riski saada haitallisia vaikutuksia. Trimetopriimin eliminaatio hidastuu ja annosta on syytä pienentää munuaisten vajaatoiminnassa (ks. kohta 4.2). Munuaistoiminnan ja seerumin elektrolyyttien seuranta on harkittava erityisesti pitkäaikaisessa käytössä.

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).

Trimopan-valmistetta on syytä välttää, jos potilaalla on porfyria.

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

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

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää Trimopan-tabletteja.

Trimopan 300 mg tabletit: Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### *Pediatriset potilaat*

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

Dapsoni voi nostaa seerumin trimetopriimipitoisuutta ja rifampisiini alentaa sitä.

Trimetopriimi saattaa lisätä siklosporiinin munuaistoksisuutta ja diurettien aiheuttaman hyponatremian vaaraa.

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

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

Samanaikainen luuytimen toimintaa lamaavien lääkkeiden käyttö lisää riskiä luuytimen aplasiaan.

Varfariinin vaikutus voi voimistua trimetopriimihoidon aikana.

Trimetopriimi saattaa häiritä seerumin kreatiniinimäärittystä käytettäessä alkalista pikraattireaktiota.

### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

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

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

#### Imetys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Trimopan-valmisteilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

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

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

### Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan elinjärjestelmittäin. Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: yleinen ( $\geq 1/100$ ), 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 arviointiin).

Taulukko 2. Trimetopriimi-hoidon yhteydessä todetut haittavaikutukset yleisyyden mukaan elinjärjestelmittäin

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		Eosinofilia, leukosytopenia	Agranulosytoosi, megaloplastinen anemia, trombosytopenia		Neutropenia, methemoglobinemia
Immuunijärjestelmä			Angioneuroottinen edeema, allergiset- ja yliherkkyysoireet	Anafylaktiset reaktiot	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyperkalemia*		
Hermosto				Aseptinen meningiitti	
Silmät			Konjunktiviitti, uveitti		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu, glossiitti		Ripuli	Pseudo-membranoottinen koliitti	
Maksa ja sappi			Maksaentsyymipitoisuuden häiriöt, kohonnut seerumin transaminaasipitoisuudet, bilirubiini-arvojen kohoaminen, maksanekroosi**	Kolestaasi, kolestaattinen keltaisuus**	
Iho ja ihonalainen kudos	Eksanteema, kutina	Urtikaria	Valoyliherkkyys, eksfoliativinen dermatiitti, <i>erythema multiforme</i>	Stevens-Johnsonin syndrooma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				Lääkekuume	

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

\*\* Kolestaattinen keltaisuus ja maksanekroosi voivat olla kuolemaan johtavia.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

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

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

#### *Herkkyyserajat*

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

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

## 5.2 Farmakokineetiikka

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

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

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suuret trimetopriimiannokset ovat aiheuttaneet rotilla sikiövaurioita ja kaniineilla keskenmenoja. Trimetopriimin LD<sub>50</sub> hiirelle on 7 g/kg suun kautta annettuna. Trimetopriimi ei ole osoittautunut mutageeniseksi.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

100 mg ja 160 mg tabletti:

Tablettiydin:

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Tärkkelys, esigelatinoitu

Povidoni

Polysorbaatti 80

Krospovidoni

Selluloosa, mikrokiteinen

Magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi

Propyleeniglykoli.

300 mg tabletti:

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Selluloosa, mikrokiteinen

Povidoni

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Magnesiumstearaatti

Steariinihappo.

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

## 6.4 Säilytys

HDPE-tölkki: Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

PVC/alumiini-läpipainopakkaus: Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

100 mg tabletti: 30 ja 100 tablettia, HDPE-tölkki.

160 mg tabletti: 10 ja 20 tablettia, PVC/alumiini-läpipainopakkaus. 100 tablettia, HDPE-tölkki.

300 mg tabletti: 5 ja 10 tablettia, PVC/alumiini-läpipainopakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## 8. MYYNTILUVAN NUMEROT

100 mg tabletti: 6485

160 mg tabletti: 7833

300 mg tabletti: 10931

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

### 100 mg tabletti:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. joulukuuta 1972

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2. toukokuuta 2007

### 160 mg tabletti:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3. lokakuuta 1979

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2. toukokuuta 2007

### 300 mg tabletti:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3. toukokuuta 1993

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2. toukokuuta 2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.8.2022



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trimopan 100 mg filmdragerade tabletter  
Trimopan 160 mg filmdragerade tabletter  
Trimopan 300 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 100 mg, 160 mg eller 300 mg trimetoprim.

Hjälpämne med känd effekt:

En 100 mg tablett innehåller 52,3 mg laktos (i form av monohydrat).

En 160 mg tablett innehåller 83,6 mg laktos (i form av monohydrat).

En 300 mg tablett innehåller 256,5 mg laktos (i form av monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

100 och 160 mg tablett: Filmdragerad tablett (tablett).

300 mg tablett: Tablett.

100 mg tablett: Rund, vit eller nästan vit, konvex, filmdragerad tablett med brytskåra, diameter ca 9,1 mm.

160 mg tablett: Rund, vit eller nästan vit, konvex, filmdragerad tablett med brytskåra, diameter ca 11 mm, höjd ca 4,3 mm.

300 mg tablett: Vit, kapselformad, odragerad tablett med brytskåra, längd 19 mm, bredd 8 mm, höjd 6,4 mm.

160 mg tablett: Tabletten kan delas i två lika stora doser.

100 mg och 300 mg tabletter: Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Infektioner orsakade av mikroorganismer som är känsliga för trimetoprim: akuta urinvägsinfektioner, fortsatt behandling av kroniska urinvägsinfektioner, luftvägsinfektioner, profylax av akut skede av kronisk bronkit.

Vid genomförande av antibiotikabehandling ska antibiotikaresistens och officiella och lokala anvisningar avseende adekvat antimikrobiell läkemedelsbehandling beaktas.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

För vuxna vanligtvis 160 mg två gånger per dygn. Vid akuta urinvägsinfektioner kan också 300–320 mg ges en gång per dygn. Vid profylax av kronisk urinvägsinfektion 100 mg till natten, profylax av akut skede av kronisk bronkit 160 mg 1–2 gånger per dygn.

### *Pediatrisk population*

För barn vanligtvis 6–8 mg/kg/dygn; för barn under 4 år uppdelat på tre doser och för barn över 4 år uppdelat på två doser. Vid profylax av urin- och luftvägsinfektioner för över 1-åringar 2–3 mg/kg (maximalt 100 mg) en gång per dygn.

Trimopan-preparat rekommenderas vanligtvis inte för barn under 3 månader; se avsnitt 4.4.

### *Njursvikt*

Vid njursvikt blir elimineringen av trimetoprim långsammare vilket leder till förhöjda trimetoprimkoncentrationer i plasma. Dosen ska minskas hos patienter med njursvikt (glomerulär filtrationshastighet (GFR) < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (se tabell 1 för rekommenderad dosering beroende på svårighetsgraden av njursvikt). Nationella behandlingsrekommendationer ska följas.

Tabell 1. Rekommenderad dosering beroende på svårighetsgraden av njursvikt

Glomerulär filtrationshastighet (ml/min)	Dos
> 30	Normal dos
15–30	Normal dos under de 3 första dygna, därefter halverad dos
< 15	Halverad dos

### **4.3 Kontraindikationer**

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- megaloblastisk anemi orsakad av folsyrabrist och andra blod dyskrasier
- benmärgsvikt
- svår leversvikt.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Trimetoprim påverkar folsyrametabolismen och kan förlama blodbildningen speciellt om trimetoprim ges långvarigt eller i höga doser. Halsont, feber, blekhet eller purpura kan vara tecken på allvarliga blodbiverkningar.

Blodbilden ska övervakas hos barn och äldre samt hos patienter med folatbrist i samband med långvarig användning av trimetoprim. Folsyratillskott kan övervägas under behandlingen.

Trimetoprim utsöndras i betydande omfattning via njurarna. Patienter med njursvikt har ökad risk för skadliga biverkningar. Vid njursvikt blir elimineringen av trimetoprim långsammare och dosen ska minskas (se avsnitt 4.2). Övervakning av njurfunktion och serumelektrolyter ska övervägas särskilt i samband med långvarig användning.

Blodets kaliumkoncentration ska övervakas regelbundet hos patienter med en förhöjd risk för hyperkalemi på grund av en sjukdom eller annan medicinering. Användning av läkemedelspreparat som är kända för att orsaka hyperkalemi, t.ex. spironolakton, tillsammans med trimetoprim kan leda till svår hyperkalemi (se avsnitt 4.5).

Trimetoprim ska undvikas om patienten har porfyri.

Diarré eller *Clostridium difficile*-orsakad pseudomembranös kolit kan uppträda. Patientens tillstånd ska övervakas om diarré förekommer.

Förhöjda kreatininkoncentrationer i serum och ureakvävekoncentrationer i blodet har rapporterats i samband med trimetoprimbehandling, men det är oklart om detta är förknippat med en egentlig njursvikt eller hämning av tubulär utsöndring av kreatinin.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda Trimopan tabletter: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Trimopan 300 mg tabletter: Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

#### *Pediatrik population*

Trimetoprim rekommenderas inte för barn under 3 månader; om användningen ändå anses nödvändig ska ett folsyratillskott försäkras.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Trimetoprim kan öka koncentrationen av fenytoin, digoxin, dapson och zidovudin (AZT).

Dapson kan öka serumkoncentrationen av trimetoprim och rifampicin kan minska den.

Trimetoprim kan öka på njurtoxiciteten av ciklosporin och risken för hyponatremi orsakad av diuretika.

Trimetoprim kan öka risken för kliniskt signifikant hyperkalemi hos patienter som använder andra läkemedel som orsakar hyperkalemi (t.ex. kaliumsparande diuretika såsom spironolakton och ACE-hämmare).

Risken för biverkningar av trimetoprim orsakade av folsyrabrist, bl.a. megaloblastisk anemi, kan öka vid samtidig behandling med pyrimetamin, metotrexat, fenytoin eller barbiturat.

Samtidig användning av läkemedel som dämpar benmärgsfunktionen kan öka risken för benmärgsaplasi.

Effekten av warfarin kan förstärkas under trimetoprimbehandlingen.

Trimetoprim kan störa serumets kreatininbestämning vid användning av alkalisk pikratreaktion.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Trimetoprim har varit teratogent i djurförsök, och folsyrabrist under graviditet har hos människor förknippats med neuralrörsdefekter.

Trimetoprim ska vanligtvis undvikas under graviditet. Användning av trimetoprim under de 20 första graviditetsveckorna har varit förknippad med en ökad risk för spontant missfall. Om användning av trimetoprim anses nödvändigt, ska kalciumfolinat läggas till i behandlingen för att förebygga eventuella fosterskador.

#### Amning

Trimetoprimkoncentrationen i modersmjölken är något högre än i serum. Ett känsligt spädbarn kan få en överkänslighetsreaktion från mjölkens trimetoprim. Dosen som fås är för låg för att orsaka farmakologiska effekter.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Trimopan har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

De vanligaste biverkningarna av trimetoprim är dosberoende illamående, glossit, utslag och klåda.

Störningar i hematopoesen är mindre vanliga eller sällsynta avseende folsyrabrist och förekommer främst som biverkningar av trimetoprim vid långvarig behandling.

### Tabell över biverkningar

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

Tabell 2. Biverkningar som rapporterats i samband med behandling med trimetoprim, klassificerade efter organsystem och frekvens

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Eosinofili, leukocytopeni	Agranulocytos, megaloblastisk anemi, trombocytopeni		Neutropeni, methemoglobinemi
Immunsystemet			Angioneurotiskt ödem, allergiska reaktioner och överkänslighetsreaktioner	Anafylaktiska reaktioner,	
Metabolism och nutrition			Hyperkalemi*		
Centrala och perifera nervsystemet				Aseptisk meningit	
Ögon			Konjunktivit, uveit		
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, glossit		Diarré	Pseudo-membranös kolit	
Lever och gallvägar			Onormala leverenzymkoncentrationer, förhöjda koncentrationer av serumtransaminas, förhöjt bilirubin, levernekros**	Kolestas, kolestatisk ikterus**	
Hud och subkutan vävnad	Exantem, klåda	Urtikaria	Ljusöverkänslighet, exfoliativ dermatit, <i>erythema multiforme</i>	Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys	
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället				Läkemedelsfeber	

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

**\*\*Kolestatisk ikterus och levernekros kan leda till dödsfall.**

#### 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**

En stor överdosering av trimetoprim är sällsynt. Kräkningar, diarré, svullnad i ansiktet och huvudvärk kan förekomma, men även efter en massiv engångsdos finns ingen betydande risk för hematologiska biverkningar.

Administrering av medicinskt kol och symptomatisk behandling räcker vanligtvis som behandling. En förstärkt diures försnabbar elimineringen av trimetoprim. En störning i hematopoesen som främst förknippas med kontinuerlig överdosering förbättras vanligtvis med kalciumfolinat (5–10 mg/dygn p.o. i en vecka).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, Trimetoprim och derivat, ATC-kod: J01EA01

Trimetoprim är ett syntetiskt antibakteriellt läkemedel. Det hämmar bakteriernas dihydrofolsyrareduktas och därmed omvandlingen av folsyra till biologiskt aktivt tetrahydrofolsyra. Detta leder till hämning av bakteriernas tymidinsyntes och DNA-syntes samt till bakteriernas död. Trimetoprimresistens kan bero på omvandling eller ökad syntes av dihydrofolsyrareduktas eller på en försvagad permeabilitet av bakteriernas cellmembran.

Pneumokocken, stafylokocker och *H. influenzae* är känsliga för trimetoprim. Enligt FinRes 2004-studien är 17,4 % av hälsovårdscentralernas och 18,3 % av sjukhusens *E. coli*-stammar resistenta för trimetoprim. Naturligt resistenta är *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas*, de flesta anaerober och *Mycoplasma pneumoniae*. Prevalensen av resistensen kan variera geografiskt och med tiden för vissa arter. Därför ska den lokala resistenssituationen vara känd, särskilt vid behandling av allvarliga infektioner. Tack vare sitt spektrum lämpar sig trimetoprim väl för behandling och profylax av urinvägsinfektioner och för övre luftvägsinfektioner förutom tonsillit orsakad av A-streptokocken.

#### *Känslighetsgränser*

MIC-värdena (enligt CLSI (f.d. NCCLS)) för vissa viktiga patogener avseende trimetoprim har klassificerats som känsliga (S) eller resistenta (R) enligt följande:

	<b>Känslig</b>	<b>Resistent</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	< 8 mg/l	> 16 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i>	< 8 mg/l	> 16 mg/l
<i>Acinetobacter-arter</i>	< 8 mg/l	> 16 mg/l

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Trimetoprim absorberas nästan fullständigt från matsmältningskanalen och saknar signifikant förstapassagemetabolism. Den maximala trimetoprimkoncentrationen uppnås 1–4 timmar efter administreringen och trimetoprimets halveringstid för elimineringen är i genomsnitt 10 timmar. Trimetoprim binder till plasmaproteiner till ca 45 % och dess distributionsvolym är ca 1,5 l/kg. Koncentrationen av trimetoprim är högre i de flesta vävnaderna än i plasma. I cerebrospinalvätskan är trimetoprimkoncentrationen 20–60 %, i fostervattnet 75 % och i modersmjölken 125 % av koncentrationen i plasma. Majoriteten av trimetoprim utsöndras i urinen oförändrat och ca 20 % som metaboliter. Elimineringen av trimetoprim blir långsammare vid njursvikt, varvid dosen ska minskas (se avsnitt 4.2).

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Höga trimetoprimdoser har orsakat fosterskador hos råttor och missfall hos kaniner. Trimetoprimets LD<sub>50</sub> för möss är 7 g/kg oralt administrerat. Trimetoprim har inte visat sig vara mutagent.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

100 mg och 160 mg tablett:

Tabletkärna:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Stärkelse, pregelatiniserad

Povidon

Polysorbat 80

Krospovidon

Cellulosa, mikrokristallin

Magnesiumstearat.

Filmdragering:

Hypromellos

Propylenglykol.

300 mg tablett:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Cellulosa, mikrokristallin

Povidon

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

Stearinsyra.

## 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

## 6.3 Hållbarhet

3 år.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

HDPE-burk: Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

PVC/aluminium-blisterförpackning: Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Förvara blisterförpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 mg tablett: 30 och 100 tabletter, HDPE-burk.

160 mg tablett: 10 och 20 tabletter, PVC/aluminium-blisterförpackning. 100 tabletter, HDPE-burk.

300 mg tablett: 5 och 10 tabletter, PVC/aluminium-blisterförpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

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

100 mg tablett: 6485

160 mg tablett: 7833

300 mg tablett: 10931

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

100 mg tablett:

Datum för det första godkännandet: 13 december 1972

Datum för den senaste förnyelsen: 2 maj 2007

160 mg tablett:

Datum för det första godkännandet: 3 oktober 1979

Datum för den senaste förnyelsen: 2 maj 2007

300 mg tablett:

Datum för det första godkännandet: 3 maj 1993

Datum för den senaste förnyelsen: 2 maj 2007

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

30.8.2022