

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 trimetopriimiä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 100 mg tabletti sisältää 55 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 160 mg tabletti sisältää 88 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 300 mg tabletti sisältää 270 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

100 ja 160 mg tabletti: Tabletti, kalvopäällysteinen.

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 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

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Foolihapon puutteesta johtuva megaloblastinen anemia
- Luuytimen vajaatoiminta
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Veren kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti potilailla, joilla on suurentunut riski hyperkalemiaan sairauden tai muun lääkityksen vuoksi. Tunnetusti hyperkalemiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden esim. spironolaktonin käyttö samanaikaisesti trimetopriimin kanssa saattaa johtaa vaikeaan hyperkalemiaan (ks. kohta 4.5).

Trimopania on syytä välttää, jos potilaalla on porfyria.

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

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

Lääke sisältää laktoosia (100 mg tabl. 55 mg, 160 mg tabl. 88 mg ja 300 mg tabl. 270 mg). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukooosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Pediatriset potilaat

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Dapsoni voi nostaa seerumin trimetopriimipitoisuutta ja rifampisiini alentaa sitä.

Trimetopriimi saattaa lisätä siklosporiinin munuaistoksisuutta ja diureettien aiheuttaman hyponatremian vaaraa.

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

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

Samanaikainen luuytimen toimintaa lamaavien lääkkeiden käyttö lisää riskiä luuytimen aplasiaan.

Varfariinin vaikutus voi voimistua trimetopriimihoidon aikana.

Trimetopriimi saattaa häiritä seerumin 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.

Trimetopriimiä on yleensä vältettävä raskauden aikana. 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 koneiden käyttökykyyn

Trimopan-valmisteilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: Yleiset (> 1/100), melko harvinaiset (> 1/1000, < 1/100), harvinaiset (< 1/1000 mukaan lukien yksittäiset raportit).

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Veri ja imukudos		Eosinofilia, leukosytopenia	Agranulosytoosi, megaloblastinen anemia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä			Anafylaktiset reaktiot, angioneuroottinen edeema, allergiset- ja yliherkkyysoireet
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyperkalemia*
Hermosto			Aseptinen meningiitti
Silmät			Konjunktiviitti, uveitti
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu, glossiitti		Ripuli, pseudo-membranoottinen koliitti
Maksa ja sappi			Kolestaasi
Iho ja ihonalainen kudos	Eksanteema, kutina	Urtikaria	Valoyliherkkyys, eksfoliativinen dermatiitti, <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.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkelan 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 infektoita. Kirjonsa ansiosta trimetopriimi soveltuu hyvin virtsatieinfektioiden hoitoon ja ehkäisyyn sekä ylempien hengitysteiden infektoihin A-streptokokin aiheuttamaa tonsilliittia lukuun ottamatta.

Herkkyyssrajat

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

100 mg ja 160 mg tabletti:

Tabletitydin:

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 pakkauskoot

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

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
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

7.8.2018