

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Idotrim 100 mg filmuhúðaðar töflur
Idotrim 160 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg eða 160 mg trimetoprim.

Hjálparefni með þekkta verkun: 52,3 mg eða 83,6 mg laktósi (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

100 mg töflur eru hvítar, filmuhúðaðar, kringlóttar, kúptar með deilistriki og eru 9 mm í þvermál.
160 mg töflur eru hvítar, filmuhúðaðar, kringlóttar, kúptar með deilistriki og eru 11 mm í þvermál.

Deilistrikið er ekki ætlað til að brjóta töfluna.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sýkingar án fylgikvilla í neðri hluta þvaggæra. Langtíma fyrirbyggjandi meðferð gegn endurteknum þvaggærasýkingum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Meðferð við sýkingum án fylgikvilla í neðri hluta þvaggæra:

150-200 mg tvisvar á sólarhring eða 300 mg fyrir svefn.

Langtíma fyrirbyggjandi meðferð við endurteknum þvaggærasýkingum:

100 mg fyrir svefn.

Börn

Meðferð við sýkingum án fylgikvilla í neðri hluta þvaggæra:

Börn eldri en 3ja mánaða: 3 mg/kg tvisvar á sólarhring.

Börn eldri en 12 ára: 150-200 mg tvisvar á sólarhring eða 300 mg að kvöldi fyrir svefn.

Langtíma fyrirbyggjandi meðferð við endurteknum þvaggærasýkingum:

Börn eldri en 3 mánaða: 1-2 mg/kg/sólarhring að kvöldi fyrir svefn.

Börn eldri en 12 ára: 100 mg að kvöldi fyrir svefn.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er hætta á uppsöfnun (sjá kafla 4.4).

Minnka skal skammtinn og/eða skammtatíðni trimetoprims hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín.) í samræmi við alvarleika ástandsins.

Ráðlögð skammtaáætlun fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi:

eGFR (ml/mín.)	Ráðlagður skammtur
Yfir 30	Venjulegur
15–30	Venjulegur í 3 daga og síðan hálfur skammtur
Undir 15	Hálfur venjulegur skammtur

Íhuga skal að fylgjast með nýrnastarfsemi og blóðsöltum í sermi hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sérstaklega við langtímanotkun.

Hjá sjúklingum í skilun skal aðeins hefja meðferð og nota trimetoprim undir nánu eftirliti.

Trimetoprim er fjarlægt í skilun.

Eftirlit með meðferð

Hjá öldruðum, veikburða eða vannærðum sjúklingum og hjá sjúklingum sem fá flogaveikilyf samhliða t.d. fenytoin, primidon eða barbitúröt á að fylgjast reglulega með fólínsýrupéttni og blóðhag meðan á meðferð stendur. Fólínsýruskortur gengur til baka við meðferð með leucovorini.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Fyrsti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6)
- Verulega skert lifrarstarfsemi
- Risakímfrumublóðleysi (megaloblastic anaemia)
- Blóðmei.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Trimetoprim getur leitt til minnkunar blóðkornamyndunar vegna truflunar lyfsins á umbroti fólínsýru, sérstaklega þegar það er gefið í langan tíma eða í stórum skömmtum. Klínísk einkenni eins og hálssærindi, hiti, fólvi eða purpuri geta verið snemmbúin merki um alvarlega blóðsjúkdóma.

Taka þarf tillit til hugsanlegra áhrifa á fólínsýrupéttni og blóðhag. Sýna skal varúð ef grunur er um fólínsýruskort eða ef hann er staðfestur. Blóðhagur skal rannsakaður reglulega við langtímameðferð hjá börnum og öldruðum og sjúklingum með fólatskort. Íhuga skal uppbótarmeðferð með fólínsýru meðan á meðferð stendur.

Þekkt er að trimetoprim er að verulegu leyti skilið út um nýru og hætta á eiturveikunum getur verið meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar við meðferð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og íhuga skal að breyta skammtinum í samræmi við alvarleika ástandsins til að koma í veg fyrir uppsöfnun trimetoprims (sjá kafla 4.2).

Íhuga skal að fylgjast með nýrnastarfsemi og blóðsöltum í sermi, sérstaklega við langtímanotkun.

Fylgjast á náð með kalíum í sermi hjá sjúklingum sem eru í hættu á blóðkalíumhækkun. Samhliðanotkun lyfja sem vitað er að valda blóðkalíumhækkun (t.d. spironolactons) og trimetoprim getur leitt til verulegrar blóðkalíumhækkunar.

Niðurgangur/sýndarhimmuristilbólga af völdum *Clostridium difficile* getur komið fram. Því þarf að fylgjast náð með sjúklingum með niðurgang.

Forðast skal notkun trimetoprim hjá sjúklingum með porfýríu.

Greint hefur verið frá aukningu á kreatíníni í sermi og þvagefni í blóði þó ekki sé ljóst hvort þetta stafi af raunverulega skertri nýrnastarfsemi eða hömlum á pípluseytingu kreatíníns.

Alvarleg húðviðbrögð

Greint hefur verið frá Stevens-Johnson heilkenni (SJS), húðþekjudrepslosi (TEN) og lyfjaútbrotum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, í tengslum við meðferð með trimetoprimi (sjá kafla 4.8).

Gera skal sjúklingum grein fyrir þessum teiknum og einkennum og fylgjast náð með þeim með tilliti til húðaviðbragða.

Ef fram koma teikn eða einkenni sem benda til þessara viðbragða á að hætta notkun trimetoprim tafarlaust og íhuga aðra meðferð (eins og við á).

Ef sjúklingur hefur fengið alvarleg viðbrögð eins og Stevens-Johnson heilkenni (SJS), húðþekjudrepslos (TEN) eða lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) við notkun trimetoprim, má ekki hefja meðferð á ný hjá þessum sjúklingi.

Idotrim inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Hugsanlega þarf að breyta skammti við samhliðanotkun eftirtalinna lyfja og Idotrim:

Ciclosporin: Afturkræf versnun á nýrnastarfsemi hefur komið fram hjá sjúklingum með ígrætt nýra sem fengið hafa samhliðameðferð með trimetoprimi og ciclosporini.

Fenytoin: Trimetoprim hemur umbrot fenytoins og eykur þar með áhrif þess. Við samhliðameðferð þarf að fylgjast með plasmaþéttni fenytoins.

Glibenclamid: Í sænskum upplýsingum um aukaverkanir hafa nokkur tilvik blóðsykursfalls komið fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ýmsum sulfónúreaafleiðum (clopropamid, glibenclamid, glipizid) og trimetoprim+sulfametoxazol. Í íhlutunarrannsóknum hefur verið sýnt fram á að bæði lyfin draga úr úthreinsun tolbutamids. Rannsóknir á milliverkunum hjá viðkomandi sjúklingahópi sýna fram á að trimetoprim-sulfametoxazol og glibenclamids milliverki ekki.

Rifampicin: Hjá sjúklingum með HIV sem fengu meðferð með trimetoprim+sulfametoxazol minnkaði plasmaþéttin um 47% (trimetoprim) og 23% (sulfametoxazol) þegar rifampicin var notað við berklum hjá þessum sjúklingum.

Zidovudin: Trimetoprim hemur nýrnaúthreinsun zidovudins um 50% og glúkúróníðafleiðu þess um 20%. Hugsanlegt er að þessi milliverkun hafi klíníská þýðingu þegar samtímis verður hömlun á glúkúróníðtengingu t.d. vegna lifrarsjúkdóms. Zidovudin lengir helmingunartíma trimetoprims um 77%, sem bendir til að zidovudin auki hættu á skammtaháðum aukaverkunum trimetoprims.

Warfarin: Trimetoprim + sulfametoxazol hemur umbrot warfarins og eykur þannig áhrif þess. Hömlunin á umbrotum warfarins er handhverfusértæk (stereoselective) þannig að plasmabéttni mikilvirkustu handhverfu warfarins eykst. Bent hefur verið á að trimetoprim eitt og sér geti einnig aukið áhrif warfaríns.

Lyf sem geta valdið blóðkalíumhækkun (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyf t.d. spironolacton og ACE-hemlar). Auk annarra lyfja sem vitað er að valda blóðkalíumhækkun getur notkun trimetoprims ásamt t.d. spironolactoni leitt til blóðkalíumhækkunar sem skiptir máli klínískt. Sýna skal aðgát við samhliðanotkun með trimetoprimi vegna hættu á blóðkalíumhækkun.

Trimetoprim kann að auka hættuna á blóðnatríumlækkun af völdum þvagræsilyfja.

Trimetoprim kann að auka þéttni digoxins og dapsons í sermi. Einnig gæti dapson aukið þéttni trimetoprims í sermi.

Hættan á fólínsýruskortri og risakímfrumublóðleysi (megaloblastic anaemia) getur aukist við samhliðanotkun pyrimethamins og methotrexats.

Samhliðanotkun með lyfjum sem bæla beinmerg gæti aukið hættuna á vanþroska beinmergs.

Gjöf trimetoprims gæti haft áhrif á mælingu á kreatíníni með aðferð Jaffe með hvörfum á alkalískri píkrat-lausun.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki má nota trimetoprim á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3). Dýrarannsóknir hafa sýnt vanskapandi áhrif.

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa sýnt aukna hættu á fósturláti og meðfæddri vansköpun, einkum göllum í taugapípu, skarði í góm/vör og galla í hjarta- og æðakerfi, hjá börnum mæðra sem fengu meðferð með trimetoprimi á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Verkunarháttur lyfsins er talinn hafa truflandi áhrif á fólöt.

Á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu á að forðast notkun lyfsins nema það sé klínískt nauðsynlegt. Ef notkun trimetoprims á meðgöngu er algjörlega nauðsynleg skal fylgjast með fólínsýrupéttni sjúklings og gefa leucovorin.

Brjóstgjöf

Trimetoprim berst í brjóstamjólk, en ekki er gert ráð fyrir áhrifum á barnið við ráðlagða skammta af Idotrim.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Idotrim hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar eru á meltingarfæri (6%) og húðútbrot (3%).

Aukaverkanir eru flokkaðar á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

<u>Líffæri</u>	<u>Tíðni</u>	<u>Aukaverkanir</u>
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar	Rauðkyrningafjölgun, hvítfrumnafæð
	Mjög sjaldgæfar	Risakímfrumnablóðleysi (megaloblastic anaemia), blóðflagnafæð, kyrningaþurrð
	Tíðni ekki þekkt	Daufkyrningafæð, methemóglóbíndreyri
Efnaskipti og næring	Koma örsjaldan fyrir	Blóðkalíumhækkun
Geðræn vandamál	Koma örsjaldan fyrir	Ofskynjanir
Taugakerfi	Mjög sjaldgæfar	Heilahimnubólga án sýkingar
Augu	Mjög sjaldgæfar	Tárubólga
	Koma örsjaldan fyrir	Æðahjúpsbólga
Meltingarfæri	Algengar	Ógleði, uppköst, tungubólga
	Mjög sjaldgæfar	Sýndarhimmuristilsbólga, niðurgangur
Lifur og gall	Tíðni ekki þekkt	Truflanir á gildum lifrarensíma, gallteppa og gallteppugula (cholestatic jaundice)
Húð og undirhúð	Algengar	Kláði, útbrot
	Sjaldgæfar	Ofsakláði
	Mjög sjaldgæfar	Ljósnaemi, Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroðasótt
	Koma örsjaldan fyrir	Eitrunardreplos húðþekju
	Tíðni ekki þekkt	Lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög sjaldgæfar	Ofnæmisviðbrögð eins og hiti, ofnæmisbjúgur og bráðaofnæmisviðbrögð

	Koma örsjaldan fyrir	Sermissótt
--	----------------------	------------

Sveppavöxtur í munni og kynfærum getur komið fram.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Eiturverkun:

Engin einkenni komu fram hjá 2-3 ára börnum við stakan skammt sem var allt að 700 mg. Væg eiturverkun kom fram hjá fullorðnum eftir 8 g.

Einkenni: Ógleði, uppköst, niðurgangur. Höfuðverkur, svimi. Viðbrögð frá húð. Einkenni fólínsýruskorts sem hefur áhrif á t.d. blóðmyndandi líffæri og lifur eru fyrst og fremst vegna langtímanotkunar stórra skammta sem og vegna stórra skammta og mjög skertrar nýrnastarfsemi.

Meðferð: Lyfjakol. Tryggja á góða þvagræsingu. Einkennameðferð. (Kalsíumfólat má nota fyrirbyggjandi til að koma í veg fyrir breytingar á blóðmynd þegar um mjög skerta nýrnastarfsemi og stóra skammta er að ræða sem og langtímanotkun stórra skammta).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bakteríulyf til altækrar notkunar (systemic use), Trimetoprim og afleiður, ATC flokkur: J01EA01.

Verkunarháttur

Trimetoprim hefur bakteríuhemjandi áhrif og hemur sértækt díhýdrófólínsýruredúktasa örverunnar.

Næmismörk

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) hefur ákvarðað viðmiðunarmörk lágmarksheftistyrks (MIC) í næmisprófunum fyrir trimetoprim sem eru talin upp hér: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Verkunarvið bakteríuhindrunar

Næmar:	Enterokokkar <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Klebsiella</i> og <i>Proteus</i>
Ónæmar:	Beta-hemólýtískir streptókokkar af flokki B <i>Acinetobacter</i> <i>Pseudomonas</i> Loftfælnar bakteríur

Ónæmi kemur fyrir (1-10%) hjá *Staphylococcus saprophyticus* og er algengt (> 10%) hjá Gram-neikvæðum þarmabakteríum.

Ónæmi er mismunandi eftir landssvæðum. Upplýsinga um staðbundið ónæmi skal leita hjá rannsóknarstofum í örverufræði á viðkomandi stað.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásog

Trimetoprim frásogast nánast að fullu eftir inntöku. Hámarksþéttni í sermi næst eftir um 2 klst.

Dreifing

Binding við plasmaprótein er um 40%.

Brotthvarf

Helmingunartími í sermi er um 10 klst. Útskilnaður er aðallega um nýru, um 50% skilst út á óbreyttu formi innan 24 klst. Við samfellda gjöf Idotrim 100 mg fyrir svefn er þéttni í þvagi breytileg á bilinu 30-80 µg/ml, sem er fullnægjandi þéttni til að fyrirbyggja endurtekna þvaghæfasýkingar af völdum næmra baktería.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) er helmingunartími trimetoprimis lengdur og er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar forklínískar upplýsingar liggja fyrir sem hafa þýðingu hvað varðar öryggi lyfsins umfram það sem fram kemur í öðrum köflum samantektarinnar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

100 og 160 mg filmuhúðaðar töflur innihalda:

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat

Maíssterkja

Forhleypt sterkja

Povidon

Polysorbat 80

Crospovidon

Örkristallaður sellulósi

Magnesiumsterat

Filmuhúð

Hypromellósi

Propylenglycol

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð fláts og innihald

100 mg töflur: Plastglas með 30 og 100 töflum.

160 mg töflur: Plastglas með 14, 20 og 100 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finnland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/15/064/01-02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. júní 2015.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

13. maí 2026.