

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 þvagfæra. Langtíma fyrirbyggjandi meðferð gegn endurteknum þvagfærasýkingum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Meðferð við sýkingum án fylgikvilla í neðri hluta þvagfæra:

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

Langtíma fyrirbyggjandi meðferð við endurteknum þvagfærasýkingum:

100 mg fyrir svefn.

Börn

Meðferð við sýkingum án fylgikvilla í neðri hluta þvagfæra:

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 þvagfærasýkingum:

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 hætt 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
- Verulega skert lifrarstarfsemi
- Risakímfrumublóðleysi (megaloblastic anaemia)
- Blóðmein.

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, fölvi 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 hættan 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 náið 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/sýndarhimnurstilbólga af völdum *Clostridium difficile* getur komið fram. Því þarf að fylgjast náið 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.

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 plasmáþéttni 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 plasmáþéttin 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 klíníska þýðingu þegar samtímis verður hömlun á glúkúróníðtengingu t.d. vegna lifrarsjúkdóms.

Zidovudin lengir helmingunartíma trimetoprim um 77%, sem bendir til að zidovudin auki hættu á skammtaháðum aukaverkunum trimetoprim.

Warfarin: Trimetoprim + sulfametoxazol hemur umbrot warfarins og eykur þannig áhrif þess. Hömlunin á umbrotum warfarins er handhverfusértæk (stereoselective) þannig að plasmáþéttni 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 trimetoprim 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 trimetoprimis í sermi.

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

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

Gjöf trimetoprimis gæti haft áhrif á mælingu á kreatíníni með aðferð Jaffe með hvörfum á alkalískri píkrat-lausn.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki er mælt með notkun trimetoprimis á meðgöngu.

Klínísk reynsla af notkun á meðgöngu er takmörkuð.

Í einni áhorfsrannsókn innan þýðis þungaðra kvenna í Quebec, sem náði yfir > 165.000 þunganir, var sýnt fram á 2,72 sinnum meiri hættu á sjálfkrafa fósturláti hjá konum sem fengu trimetoprim ásamt sulfametoxazoli fram á 20 viku meðgöngu samanborið við enga sýklalyfjanotkun á sama tímabili. Í einni áhorfsrannsókn sem var gerð í Danmörku og náði yfir > 930.000 þunganir, var sýnt fram á 2,04 sinnum meiri hættu á sjálfkrafa fósturláti eftir útsetningu fyrir trimetoprimi á fyrsta þriðjungi meðgöngu, sem er 1,41 sinnum meira samanborið við enga sýklalyfjanotkun á sama tímabili.

Trimetoprim getur truflað efnaskipti fólínsýru. Í dýrarannsóknnum hefur komið fram að mjög stórir skammtar trimetoprimis á tímabili líffæramyndunar geta valdið vansköpun líkt og við fólínsýruskort, t.d. truflanir á myndun taugapípu. Ef notkun trimetoprimis á meðgöngu er algjörlega nauðsynleg skal fylgjast með fólínsýruþéttni sjúklings og gefa leucovorin.

Brjóstagjöf

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).

Líffæri	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar	Rauðkyrningafjölgun, hvítfrumnafæð
	Mjög sjaldgæfar	Risakímfrumnablóðleysi (megaloblastic anaemia), blóðflagnafæð, kyrningapurð
	Tíðni ekki þekkt	Dauðkyrningafæð, methemóglóbíndreyri
Efnaskipti og næring	Koma örsjaldan fyrir	Blóðkalíumhækkun
Taugakerfi	Mjög sjaldgæfar	Heilahimnubólga án sýkingar
Augu	Mjög sjaldgæfar	Tárubólga
	Koma örsjaldan fyrir	Æðahjúpsbólga
Meltingarfæri	Algengar	Ógleði, uppköst, tungubólga
	Mjög sjaldgæfar	Sýndarhimnuristilsbólga, 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
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 Ofskömmtnun

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 fólínsýrskorts 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 bakteríuhamjandi áhrif og hemur sértækt díhýdrófólínsýruredúktasa örverunnar.

Verkunarsvið 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 Lyfjahvörf

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 endurteknar þvagfærasýkingar 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

Laktósaehýdrat

Maíssterkja

Forhleypt sterkja

Povidon

Polysorbat 80

Crospovidon

Örkristallaður sellulósi

Magnesiumsterat

Filmuhúð

Hypromellósi

Propylenglycol

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

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 íláts 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
Finland

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

12. janúar 2023.