

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trimetoprim 10 mg/ml mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Trimetoprim 10 mg/ml

Hjelpestoffer med kjent effekt: sorbitol, metylparahydroksybenzoat (E 218), propylparahydroksybenzoat (E 216) (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, suspensjon

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Akutte urinveisinfeksjoner som skyldes trimetoprimfølsomme bakterier.
- Langtidsprofylakse ved kronisk residiverende urinveisinfeksjoner etter initialbehandling med kjemoterapeutikum eller antibiotikum.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Akutt urinveisinfeksjon:

Mikstur:

Voksne og barn over 12 år: 160 mg (16 ml) to ganger daglig, alternativt 300 mg (30 ml) om kvelden.

Barn over 6 år: 100 mg (10 ml) to ganger daglig.

Barn over 3 måneder: Standarddosering: 4-6 mg/kg/døgn fordelt på to doser.

4-8 kg:	1-2 ml to ganger daglig
8-12 kg:	3 ml to ganger daglig
12-16 kg:	4 ml to ganger daglig
16-20 kg:	5 ml to ganger daglig

Ukomplisert cystitt hos ikke gravide kvinner:

160 mg (16 ml) 2 ganger daglig i 3 dager, alternativt 300 mg (30 ml) i 3 dager. Pasienten bør etterkontrolleres med hensyn til bakteriuri (ca. 1 uke etter avsluttet behandling).

Langtidsprofylakse:

Voksne og barn over 12 år: 100 mg (10 ml) daglig, fortrinnsvis om kvelden.

Barn over 3 måneder: 1-3 mg/kg/døgn som kveldsdose.

Nedsatt nyrefunksjon:

Det er risiko for kumulativ effekt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4). Ved nedsatt nyrefunksjon bør dose og/eller doseringsfrekvens reduseres i henhold til sykdommens alvorlighetsgrad (glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) < 30 ml/min/1,73m²). Nasjonale anbefalinger skal følges ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Anbefalt doseringsskjema for pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

eGFR (ml/minutt)	Anbefalt dosering
Over 30	Normal
15-30	Normal i 3 dager, deretter halv dose
Under 15	Halv normaldose

Monitorering av nyrefunksjon og serumelektrolytter skal vurderes særlig ved langtidsbruk, hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Trimetoprim skal bare initieres og brukes hos dialysepasienter etter nøye overvåkning.

Trimetoprim skal seponeres ved dialyse.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Makrocystisk anemi.
- Folsyremangel.
- Vitamin B12- mangel.
- Bloddyskrasier.
- Nyfødte og barn under 3 måneder.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Opptrer hudreaksjoner eller blodforandringer skal preparatet seponeres umiddelbart.

Blodbildet og folsyrestatus bør kontrolleres ved langtidsbehandling, spesielt hos eldre og svekkede pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ved nedsatt nyrefunksjon skal dosen reduseres eller intervallene forlenges for å unngå en kumulativ effekt (se pkt. 4.2).

Monitorering av nyrefunksjonen og serumelektrolytter bør vurderes, spesielt ved langtidsbruk.

Høye trimetoprimdoser induserer en progressiv, reversibel økning av serumfosfatkonsentrasjonen hos mange pasienter. Alvorlig hyperkalemi kan derfor forekomme hos pasienter med endret fosfatmetabolisme, nyresvikt eller ved samtidig bruk av hyperkalemi-induserende midler (ACE-hemmer, diuretika (f.eks. spironolakton)). Hos disse pasientene må serumfosfat og/eller kaliumnivået monitoreres.

Diaré/pseudomembranøs kolitt kan forekomme (se pkt. 4.8). Pasienter som får diaré må derfor følges nøye opp.

Trimetoprim kan forhindre fenylalaninmetabolismen, men det vil ikke påvirke pasienter som lider av fenylketonuri hvis de følger riktig diett.

Lokale retningslinjer for korrekt bruk av antibiotika bør følges.

Fertile kvinner, se pkt. 4.6.

Trimetoprim bør unngås hos pasienter med porfyri pga risiko for akutte anfall av porfyri..

Trimetoprim 10 mg/ml mikstur inneholder metylparahydroksybenzoat (E 218) og propylparahydroksybenzoat (E 216), som kan forårsake allergiske reaksjoner (kan også opptre etter seponering av behandlingen).

Trimetoprim 10 mg/ml mikstur inneholder også sorbitol (E 420). Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Dapson

Trimetoprim kan øke eliminasjonshalveringstiden serumkonsentrasjonen av dapson med 40-50 % med risiko for methemoglobinemi. Dapson kan øke serumkonsentrasjonen av trimetoprim.

Rifampicin

Rifampicin kan redusere serumkonsentrasjonen av trimetoprim.

Hyperkalemi-induserende legemidler

Økt risiko for klinisk relevant hyperkalemi. Forsiktighet bør utvises når trimetoprim administreres til pasienter som samtidig behandles med andre preparater som øker kaliumnivået, som f.eks. ACE-hemmere og kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton), Trimetoprim kan øke risikoen for diuretika-indusert hyponatremi.

Ciklosporin

Trimetoprim reduserer plasmakonsentrasjonen av ciklosporin. Ved samtidig bruk er reversibel forverring av nyrefunksjon observert hos nyretransplanterte pasienter.

Fenytoin

Trimetoprim hemmer metabolismen av fenytoin og forsterker derav dets effekt. Ved samtidig behandling bør plasmakonsentrasjonen av fenytoin kontrolleres.

Zidovudin

Trimetoprim hemmer den renale utskillelsen av zidovudin og dets glukuronid med henholdsvis 50 % og 20 %. Interaksjonen er av klinisk betydning ved samtidig hemming av glukuronideringen (leversykdom).

Digoksin

Trimetoprim reduserer den tubulære sekresjon av digoksin med høyere plasmakonsentrasjon som følge. Forsiktighet bør utvises, særlig hos eldre.

Metotreksat og andre folsyreantagonister

Samtidig bruk bør unngås på grunn av økt mulighet for utvikling av megaloblastisk anemi.

Antiepileptika

På grunn av hemming av folsyremetabolismen kan samtidig behandling med trimetoprim forsterke den teratogene effekten til antiepileptika som påvirker folsyremetabolismen (se pkt. 4.6 og 5.3).

Benmargssuppressive legemidler

Samtidig bruk av trimetoprim og benmargssuppressive legemidler kan øke risikoen for benmargsaplasi.

Warfarin

Det antas at trimetoprim kan forsterke effekten av warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

På grunn av hemming av folsyremetabolismen bør trimetoprim ikke brukes i første trimester av graviditeten, og skal ikke brukes sammen med antiepileptiske midler som påvirker folsyremetabolismen under graviditet (se pkt. 4.5 og 5.3). To store observasjonsstudier antyder dessuten at risiko for spontanabort hos kvinner behandlet med trimetoprim i de første 20 ukene av graviditeten er 1,5 til 5,5 ganger større enn ved eksponering for penicillin eller ingen eksponering for antibiotika. Trimetoprim krysser placenta og et likt nivå av substansen oppnås i foster, maternalt serum og fostervann. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (misdannelser og føtotoksisitet, se pkt. 5.3), som indikerer en mulig risiko for humane fostre.

Amming

Trimetoprim går over i morsmelk med maksimal konsentrasjon 2-3 timer etter dosering. Konsentrasjoner i melk på < 2,4 mikrog/ml er målt og forholdet melk:plasma er 1,25:1. Beregnet dose barnet får i seg er 0,18-0,82 mg/kg/dag og er 4,5–20 % av laveste terapeutiske dose (4 mg/kg/dag). Det er lite sannsynlig at barn som ammes påvirkes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De mest vanlige bivirkningene ved normale doser er kløe og hudutslett (observert hos henholdsvis 3 % og 7 % av pasientene) og milde gastrointestinale plager som kvalme, oppkast og glossitt. Det er rapportert at trimetoprim kan indusere hyperkalemi.

Bivirkningene klassifiseres slik: Vanlige ($\geq 1/100$, < 1/10), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, < 1/100), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Eosinofili, leukocytopeni	Agranulocytose, megaloblastisk anemi, trombocytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktiske reaksjoner, angionevrotisk ødem, allergiske/overfølsomhets-reaksjoner	
Nevrologiske sykdommer			Aseptisk meningitt	
Øyesykdommer			Uveitt	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, oppkast, glossitt		Diaré, pseudomembranøs kolitt	
Sykdommer i lever og galleveier			Kolestatisk ikterus	Endrede leverenzymverdier (økte serumtransaminaser, økte bilirubinnivåer)
Hud- og underhudssykdommer	Kløe, hudutslett	Urtikaria	Fotosensibilitet, eksfoliativ dermatitt, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, toksisk	

			epidermal nekrolyse	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Feber	

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering er kvalme, diaré, ansiktsødem og hodepine. Administrering av aktivt kull og symptomatisk behandling er vanligvis tilstrekkelig ved en overdosering av trimetoprim. Kalsiumfolinat motvirker evt. påvirkninger av benmargen. Pasienten kan dialyseres ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Trimetoprim og derivater, ATC-kode: J01E A01.

Virkningsmekanisme

Blokkerer bakteriell folsyremetabolisme gjennom hemming av enzymet dihydrofolatreduktase som katalyserer reduksjonen av dihydrofolsyre til den aktive formen av folsyre, tetrahydrofolsyre.

Farmakodynamiske effekter

Antibakterielt middel med effekt på grampositive og gramnegative aerobe bakterier, f.eks. streptokokker, E. coli, Enterobacter, Proteus, Klebsiella, Haemophilus influenzae. Virkningen er overveiende bakteriostatisk. Baktericid effekt er sett for enkelte bakteriestammer, avhengig av konsentrasjon og følsomhet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjonen skjer hurtig og nesten fullstendig. Det foreligger ingen "first pass" metabolisme.

Distribusjon

Maksimal plasmakonsentrasjon nås mellom 1-4 timer etter at en enkelt dose er tatt. Konsentrasjonen av trimetoprim i f.eks. prostatavæske, saliva, sputum og vaginalsekret er vanligvis høyere enn konsentrasjonen i plasma. I lungevev finner man særlig høye konsentrasjoner. I kammervann og cerebrospinalvæske er konsentrasjonen tilstrekkelig for antibakteriell effekt.

Det høye distribusjonsvolumet på 70-100 l indikerer at trimetoprim er fordelt i det meste av kroppen. Bindingsgraden til plasmaproteiner er ca. 45 %.

Biotransformasjon

Fem metabolitter av trimetoprim er identifisert; trimetoprim-1-oksidi, trimetoprim-3-oksidi, 4-hydroksytrimetoprim, 3-hydroksytrimetoprim og α -hydroksytrimetoprim. Det er kun de siste tre metabolittene som har antibakteriell aktivitet.

Eliminasjon

Halveringstiden for trimetoprim er ca. 11 timer. Substansen elimineres hovedsakelig ved glomerulær filtrering og renal sekresjon. Ca. 50 % skilles ut i uforandret form via nyrene, og 5 % via fæces.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon, som f.eks. eldre, kan ha behov for dosereduksjon for å unngå kumulativ effekt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Behandling av aper med 300 mg/kg/dag i 14 dager gir redusert bloddannelse. Samtidig behandling med folsyre forbedrer overlevelsen hos aper ved denne dosen.

Karsinogenitetsstudier er ikke blitt utført.

Trimetoprim er ikke mutagent i Ames test. Trimetoprim gir kromosomskader i CHO-celler (søsterkromatidutbyttinger og aberrasjoner), ved konsentrasjoner på ca. 1000 ganger terapeutisk plasmanivå. Ingen kromosomskader er funnet i humane leukocytter i kultur, ved konsentrasjoner av trimetoprim på ca. 20 ganger terapeutisk plasmanivå. Ingen kromosomeffekter er påvist i perifere leukocytter hos mennesker som fikk 320 mg trimetoprim i kombinasjon med 1600 mg sulfametoksazol per dag i opptil 112 uker.

I reproduksjonsstudier i rotter med trimetoprimdoser på 200 mg/kg og høyere, er det observert misdannelser hos avkommet, i hovedsak ganespalte. Trimetoprimdoser 6 ganger større enn humane doser er assosiert med føtal død og misdannede fostre hos kaniner. I drektige mus induserer ikke trimetoprim embryonal død eller encefali i doser på opp til 12,5 ganger human terapeutisk dose. Imidlertid fører behandling av drektige mus med trimetoprim til en økning av valproatinduserte neuralrørseffekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Metylparahydroksybenzoat (E 218)
Propylparahydroksybenzoat (E 216)
Sorbitol 70 % 286 mg/ml
Xylitol
Xantangummi
Polysorbat 80
Renset vann
Aprikossmak

6.2 Uforlikeligheter

Ingen kjente uforlikeligheter.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet: 3 år.
Etter åpning skal legemidlet brukes innen 6 uker.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares tørt ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

100 ml, flaske av mørkt glass, vedlagt gradert doseringssprøyte.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Miksturen rystes før bruk. Bruksanvisning for doseringssprøyten i pakningen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

7037

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. september 1985

Dato for siste fornyelse: 10. november 2002

10. OPPDATERINGSDATO

06.01.2023