

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Bactrim 40 mg/ml + 8 mg/ml oral suspension

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml Bactrim oral suspension innehåller 40 mg sulfametoxazol och 8 mg trimetoprim.
En sked på 5 ml innehåller 200 mg sulfametoxazol och 40 mg trimetoprim.

Hjälpämnen med känd effekt

Sorbitol (E 420) 630 mg/ml
Metylparahydroxibensoat (E 218) 0,5 mg/ml
Propylparahydroxibensoat (E 216) 0,1 mg/ml
Propylenglykol (E 1520) 4,8 mg/ml
Etanol 1,8 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Oral suspension

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bactrim oral suspension är indicerat för vuxna, ungdomar, barn och nyfödda från 6 veckors ålder vid följande indikationer (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 och 5.1):
Övre urinvägsinfektion. Nedre komplicerad urinvägsinfektion. Prostatit. Allvarliga infektioner utgånga från urinvägar. Akut exacerbation av kronisk bronkit. Shigellos. Tyfoid- och paratyfoidfeber. Behandling av infektioner orsakade av *Pneumocystis jirovecii*; *Profylax mot infektioner orsakade av Pneumocystis jirovecii*, särskilt hos immunförsvagade patienter.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel och den lokala förekomsten av resistens.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och ungdomar över 12 års ålder som har svårigheter att svälja tabletter:
Bactrim oral suspension rekommenderas för vuxna och ungdomar över 12 års ålder endast om det föreligger svårigheter att svälja tabletter.

Barn: Doseringen för barn motsvarar en ungefärlig dos på 6 mg trimetoprim och 30 mg sulfametoxazol per kg kroppsvikt per dag. Dosering efter kroppsvikt kan användas när den förskrivande läkaren anser att detta är mer tillförlitligt.

Lokala behandlingsriktlinjer ska följas.
Doseringsrekommendationer:

Vuxna och barn över 12 år: 20 ml (4 skedar) Bactrim oral suspension var 12:e timme (dvs. morgon och kväll).

Barn från 6 år upp till och med 12 år: 10 ml (2 skedar) Bactrim oral suspension var 12:e timme (dvs. morgon och kväll).

Barn från 6 månader upp till och med 5 år: 5 ml (1 sked) Bactrim oral suspension var 12:e timme (dvs. morgon och kväll).

Barn från 6 veckor upp till och med 5 månader: 2,5 ml (en halv sked) Bactrim oral suspension var 12:e timme (dvs. morgon och kväll).

Vid fulminanta infektioner kan dosen ökas med 50 % i alla åldersgrupper.

Specifika fall:

Profylax av Pneumocystis jirovecii-pneumoni:

Vuxna och ungdomar över 12 år: 10-20 ml (2-4 skedar) Bactrim oral suspension mellan tre och sju gånger i veckan (1 gång dagligen).

Barn: den rekommenderade dosen är 150 mg/m²/dag trimetoprim med 750 mg/m²/dag sulfametoxazol administrerat oralt i jämnt uppdelade doser två gånger dagligen, 3 dagar i följd per vecka. Om nödvändigt går det att överväga mer frekvent dosering, upp till sju gånger i veckan (dagligen). Detta motsvarar ungefär 5 mg/kg/dag trimetoprim och 25 mg/kg/dag sulfametoxazol. Den totala dagliga dosen bör inte överstiga 320 mg trimetoprim och 1 600 mg sulfametoxazol.

Behandling av Pneumocystis jirovecii-pneumoni:

Vuxna, ungdomar över 12 år, barn: 20 mg trimetoprim och 100 mg sulfametoxazol per kg kroppsvikt och dygn vid två eller flera doseringstillfällen.

Nedsatt njurfunktion:

Vid nedsatt njurfunktion skall doseringen ske enligt följande schema:

Kreatininclearance Normalvärde 60–120 ml/min	Serumkreatinin Normalvärde 45–115 mikromol/l	Dosering vid nedsatt njurfunktion
> 30 ml/min.	< 320 mikromol/l	Dosering som för patienter med normal njurfunktion.
30–15 ml/min.	320–405 mikromol/l	20 ml oral suspension var 12:e timme (dvs. morgon och kväll) i 3 dagar därefter 20 ml oral suspension var 24:e timme så länge som kontrollanalysen tillåter.
< 15 ml/min.	> 405 mikromol/l	Preparatet kan ges endast till patienter som får regelbunden dialysbehandling. 20 ml oral suspension var 24:e timme så länge kontrollanalysen tillåter.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) måste total koncentration sulfametoxazol i plasma bestämmas var tredje behandlingsdag, 12 timmar efter senaste dos. Behandlingen med Bactrim måste avbrytas om totalkoncentrationen i plasma av sulfametoxazol överstiger 600 mikromol/l. När totalkoncentrationen understiger 500 mikromol/l (t.ex. hos patienter under hemodialys) kan behandlingen fortsätta och kontrollanalyser utföras var tredje dag. Peritoneal dialys resulterar i en minimal clearance av administrerat sulfametoxazol+trimetoprim och användning rekommenderas därför inte hos dessa patienter.

Behandlingslängd

Behandlingen bör fortgå tills patienten varit symtomfri i 2 dagar och bör normalt inte överskrida 7 dagar. Om en klinisk förbättring inte är uppenbar efter 7 dagars behandling bör patienten utredas på nytt.

Exacerbationer av kronisk bronkit: Patienter som ej svarar tillfredsställande på 5–7 dagars behandling med Bactrim kräver ny utredning, varefter annan medicinsk terapi bör övervägas.

Administreringssätt

För oral användning.

En doseringssked medföljer denna orala suspension. Använd endast doseringsskeden som medföljer i den yttre förpackningen. Doseringsskeden är graderad med 1,25 ml, 2,5 ml och 5 ml.

Skaka flaskan före varje användning.

Se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot sulfametoxazol och trimetoprim eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Svår leverskada, blod dyskrasier (megaloblastisk hematopoes).

Skall ej ges till spädbarn yngre än 6 veckor (se 4.6 Graviditet och amning).

Brist på glukos-6-fosfat-dehydrogenas inklusive amning, mot bakgrund av risken att orsaka hemolys.

Ska ej ges till patienter med kreatininclearance < 15 ml/min (se avsnitt 4.2), om inte patienten går på regelbunden hemodialysbehandling.

Sulfametoxazol+trimetoprim får inte ges tillsammans med dofetilid (se 4.5 Interaktioner).

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet bör iakttas vid njurinsufficiens, misstänkt eller bekräftad folatbrist, dehydrering, malnutrition eller hög ålder, samt vid svår allergi och bronkialastma.

För att minimera risken för biverkningar måste behandlingstiden hållas så kort som möjligt. Behandlingen skall avbrytas om hudutslag uppträder.

Allvarliga hudreaktioner, (SCARs, severe cutaneous adverse reaction - såsom omfattande exudativ erytema multiforme [Stevens-Johnson syndrom, SJS], läkemedelsutlösta utslag med eosinofili och systemiska symtom [DRESS], toxisk epidermal nekrolis [TEN, Lyells syndrom] och akut generaliserad exantematös pustulos, [AGEP]) har rapporterats vid användning av sulfametoxazol+trimetoprim.

Patienter ska informeras om tecken och symtom på hudreaktioner och övervakas noga med avseende på dessa hudreaktioner. Det är störst risk att SJS, DRESS, TEN och AGEP utvecklas under behandlingens första veckor. Om symtom eller tecken på SJS, DRESS, TEN eller AGEP (t.ex. progressiva hudutslag, ofta med blåsor eller skadade slemhinnor) uppstår, ska behandlingen med sulfametoxazol+trimetoprim avbrytas.

Tidig diagnos och omedelbart utsättande av läkemedlet som misstänks orsaka symtomen ger bäst resultat för att förhindra progress av SJS, DRESS, TEN och AGEP. Ett tidigt utsättande innebär som regel bättre prognos.

Om en patient har utvecklat SJS, DRESS, TEN eller AGEP vid användning av sulfametoxazol+trimetoprim får patienten aldrig behandlas med sulfametoxazol+trimetoprim igen.

Dödliga utfall har också rapporterats, om än i sällsynta fall, relaterat till biverkningar som bloddyskrasi och fulminant hepatisk nekros.

Vid kutana eller hematologiska manifestationer krävs att behandlingen avbryts omedelbart och fullständigt.

Tätare blodkontroller med veckolånga intervaller rekommenderas vid behandling av äldre patienter och patienter predisponerade för folatbrist. Folattillskott bör också övervägas vid längre tids behandling med sulfametoxazol+trimetoprim i hög dos.

Vid långtidsbehandling skall patienterna följas upp noggrant. Uppföljningen bör bestå av regelbunden kontroll av kliniska och laboratoriemässiga parametrar, inkluderande hematologi, blodkemi och leverfunktionstest. Förändringar som hänförs till brist på tillgänglig folsyra kan reverseras genom administrering av folinsyra (se produktresumé för läkemedel som innehåller folinsyra) utan att den antibakteriella effekten försämras.

Särskild försiktighet skall iakttas vid förskrivning av sulfametoxazol+trimetoprim till äldre patienter. I synnerhet måste möjligheten av nedsatt njur- och/eller leverfunktion beaktas och doseringen vid nedsatt njurfunktion anpassas efter detta (se 4.2 Dosering och administreringssätt). Biverkningsfrekvensen är förhöjd hos äldre patienter. Risken förefaller dosrelaterad och ökar med behandlingstidens längd.

Särskild biologisk övervakning bör utföras vid leversvikt (transaminaser och bilirubin), hematologisk historik (blodkroppsräkning, blodplättar, retikulyocyter) och vid njurinsufficiens (kreatininclearance).

Patienter med gravt nedsatt njurfunktion (dvs. med kreatininclearance 15-30 ml/min) som får sulfametoxazol+trimetoprim ska övervakas noga för symtom eller tecken på toxicitet såsom illamående, kräkning och hyperkalemi.

Det krävs noggrann övervakning av kaliumnivåer i serum och njurfunktion hos patienter som får höga doser av sulfametoxazol+trimetoprim, som vid *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni, samt för patienter som får standarddoserna av sulfametoxazol+trimetoprim och har en underliggande nedsatt kaliummetabolism eller njurfunktion (se avsnitt 4.8), samt för hiv-infekterade patienter, äldre patienter och patienter som får andra kaliumökande läkemedel (se avsnitt 4.5).

Om antalet blodkroppar sjunker påtagligt måste behandlingen med sulfametoxazol+trimetoprim avbrytas. Utom i undantagsfall ska sulfametoxazol+trimetoprim inte administreras till patienter med svåra hematologiska besvär.

Mycket sällsynta fall av hemofagocytisk lymfohistiocytos (HLH) har rapporterats hos patienter som behandlats med sulfametoxazol+trimetoprim. HLH är ett livshotande syndrom med patologisk immunaktivering som kännetecknas av kliniska tecken och symtom på kraftig systemisk inflammation (t.ex. feber, hepatosplenomegali, hypertriglyceridemi, hypofibrinogenemi, högt serumferritin, cytopenier och hemofagocytos). Patienter som visar tidiga tecken på patologisk immunaktivering ska bedömas omedelbart. Om diagnosen HLH ställs ska behandlingen med sulfametoxazol+trimetoprim avbrytas.

Mycket sällsynta fall av allvarlig respiratorisk toxicitet som i vissa fall har utvecklats till chocklunga (ARDS) har rapporterats under behandling med sulfametoxazol+trimetoprim. Debut av pulmonella symtom som hosta, feber och dyspné inklusive radiologiska fynd såsom lunginfiltrat och försämrad lungfunktion kan vara begynnande tecken på ARDS. Under sådana omständigheter bör behandlingen med sulfametoxazol+trimetoprim avbrytas och lämplig behandling ges.

I likhet med alla läkemedel som innehåller sulfonamid bör försiktighet iakttas hos patienter med sköldkörteldysfunktion.

Adekvat hydrering och urinvolym bör upprätthållas under behandlingen. Tecken på kristalluri *in vivo* är sällsynta, även om sulfametoxazol-kristaller har observerats i kyld urin från behandlade patienter. Hos malnutrierade patienter kan risken för kristalluri vara förhöjd. Bildning av njurstenar bestående helt eller delvis av sulfametoxazolmetaboliter har också observerats (se avsnitt 4.8).

Patienter bör informeras om risken för fotosensitiva reaktioner (se avsnitt 4.8). Patienter bör undvika att exponeras för sol- eller UV-strålning och rekommenderas att bära kläder som skyddar mot omfattande direkt exponering för solen under hela behandlingstiden och upp till tre dagar efter att behandlingen avslutats.

Patienter som är "långsamma acetylerare" kan löpa större risk för idiosynkratiska reaktioner mot sulfonamider.

Vid samtidig behandling med antiepileptika, t ex fenytoin, primidon och barbiturater skall vid långtidssterapi folsyrahalten bestämmas. Det bör påpekas att rubbningar i folsyrametabolismen kan förekomma även utan sänkning av folsyrahalten i serum.

Höga doser trimetoprim som ges till patienter med *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni har visats inducera en progressiv men reversibel ökning av serumkaliumkoncentrationen. Även behandling med rekommenderade doser kan ge hyperkalemi hos patienter med störning i kaliummetabolismen, njurinsufficiens eller då andra hyperkalemi-inducerande läkemedel ges samtidigt. Noggrann övervakning av serumkalium är berättigad hos dessa patienter.

Diarré/pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridium difficile* förekommer. Patienter med diarré skall därför följas noggrant.

Sulfametoxazol+trimetoprim bör ej ges till patienter med känd eller misstänkt risk för akut porfyri.

Sulfonamider inklusive sulfametoxazol+trimetoprim kan inducera ökad diures särskilt hos patienter med ödem av kardiellt ursprung (se 4.8 Biverkningar).

Detta läkemedel innehåller sorbitol (E 420), metylparahydroxibensoat (E 218), propylparahydroxibensoat (E 216), propylenglykol (E 1520), alkohol (etanol) och natrium.

Detta läkemedel innehåller 630 mg sorbitol per ml.

Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och intaget av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas.

Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

Sorbitol kan ge obehag i mage/tarm och kan ha en mild laxerande effekt.

Detta läkemedel innehåller 24 mg propylenglykol per 5 ml motsvarande 4,8 mg/ml.

Detta läkemedel innehåller 9 mg alkohol (etanol) per 5 ml, motsvarande 1,8 mg/ml. Mängden i 5 ml av detta läkemedel motsvarar mindre än 0,23 ml öl eller 0,10 ml vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger ingen märkbara effekter.

Detta läkemedel innehåller metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat vilket kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, dvs. är i näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Bactrim kan kräva dosanpassning:

Farmakokinetiska interaktioner

Trimetoprim är en hämmare av den organiska katjontransportören 2 (OCT2), transportörerna MATE1/2-K och är en svag hämmare av CYP2C8. Sulfametoxazol är en svag hämmare av CYP2C9.

Läkemedel transporterade av OCT2, MATE1 och/eller MATE2-K

Systemisk exponering för läkemedel som transporteras av OCT2, MATE1 and MATE2-K kan öka när de ges tillsammans med sulfametoxazol+trimetoprim. Exempel inkluderar dofetilid, amantadin, memantin, metformin och lamivudin.

Sulfametoxazol+trimetoprim ska inte ges i kombination med dofetilid (se avsnitt 4.3). Det finns data på att trimetoprim hämmar den renala utsöndringen av dofetilid. Trimetoprim 160 mg i kombination med sulfametoxazol 800 mg gavs 2 gånger dagligen tillsammans med dofetilid 500 mikrogram 2 gånger dagligen under 4 dagar, vilket medförde en ökning av AUC för dofetilid med 103% och C_{max} ökade med 93%. Dofetilid kan förorsaka allvarlig ventrikellarrytmi associerat med QT-förlängning, inklusive *torsade de pointes*, vilket är direkt relaterat till plasmakoncentrationen av dofetilid.

Patienter som får amantadin eller memantin kan ha en förhöjd risk för neurologiska biverkningar så som delirium och myoklonus.

Vid samtidig administrering av trimetoprim (200 mg två gånger dagligen) och metformin ökade AUC för metformin ca 30%-40%. Den kliniska betydelsen av denna ökning är okänd.

Lamivudin

Trimetoprim har rapporterats hämma den renala utsöndringen och öka blodkoncentrationen av lamivudin.

Läkemedel metaboliserade av CYP2C8

Systemisk exponering för läkemedel som primärt metaboliseras av CYP2C8 kan öka när de ges med sulfametoxazol+trimetoprim. Exempel inkluderar paklitaxel, amiodaron, dapson, repaglinid, rosiglitazon och pioglitazon.

Paklitaxel och amiodaron har ett smalt terapeutiskt fönster, därför rekommenderas inte samtidig administrering av sulfametoxazol+trimetoprim.

Både dapson och sulfametoxazol+trimetoprim kan orsaka methemoglobinemi och både farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktioner är därför möjliga. Patienter som får både dapson och sulfametoxazol+trimetoprim ska kontrolleras för methemoglobinemi. Alternativa behandlingar ska övervägas om möjligt.

Patienter som får repaglinid, rosiglitazon eller pioglitazon ska kontrolleras regelbundet för hypoglykemi.

Läkemedel metaboliserade av CYP2C9

Systemisk exponering för läkemedel som primärt metaboliseras av CYP2C9 kan öka vid samtidig behandling med sulfametoxazol+trimetoprim. Exempel inkluderar kumariner (warfarin, acenokumarol, fenprokumon), fenytoin och sulfonylureaderivat (glibenklamid, gliclazid, glipizid, klorpropamid, och tolbutamid).

Koagulation ska kontrolleras hos patienter som får kumariner.

Trimetoprim hämmar metabolismen av fenytoin. Efter behandling med en standarddos sulfametoxazol+trimetoprim ökade fenytoins halveringstid med 39% och dess clearance minskade med 27%. Patienter som får fenytoin ska kontrolleras för tecken på fenytointoxicitet.

Farmakodynamiska interaktioner och interaktioner med okänd mekanism

Klozapin

Samtidig behandling med klozapin, ett läkemedel som har en möjlig potential att orsaka agranulocytos, ska undvikas.

Ciklosporin

Reversibel försämring av njurfunktionen har observerats hos njurtransplanterade patienter som fått samtidig behandling med sulfametoxazol+trimetoprim och ciklosporin.

Takrolimus

Samtidig behandling med takrolimus kan öka risken för nefrotoxiska biverkningar. Patienter som får sulfametoxazol+trimetoprim samtidigt med takrolimus ska därför övervakas avseende njurfunktion.

Digoxin

Ökade nivåer av digoxin i blodet kan inträffa vid samtidig behandling med Bactrim, främst hos äldre patienter. Serumnivåerna av digoxin ska följas.

Zidovudin

Zidovudin, och mindre vanligt sulfametoxazol+trimetoprim, är kända för att inducera hematologiska biverkningar. Det finns därför en möjlighet för en förstärkt farmakodynamisk effekt. Patienter som får kombinationsbehandling med sulfametoxazol+trimetoprim och zidovudin ska kontrolleras för hematologisk toxicitet och dosjustering kan behövas.

Azatioprin och merkaptopurin

Samtidig behandling med azatioprin eller merkaptopurin kan öka risken för hematologiska biverkningar, framförallt hos patienter som får sulfametoxazol+trimetoprim under lång tid eller som har en ökad risk för folsyrabrist. Alternativ till sulfametoxazol+trimetoprim ska därför övervägas för patienter som får azatioprin eller merkaptopurin. Om sulfametoxazol+trimetoprim ges i kombination med azatioprin eller merkaptopurin bör patienter kontrolleras för hematologiska biverkningar.

Hyperkalemiinducerande läkemedel

På grund av de kaliumsparande effekterna av sulfametoxazol+trimetoprim bör försiktighet iakttas när sulfametoxazol+trimetoprim ges samtidigt med andra läkemedel som kan öka serumkalium såsom ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare, kaliumsparande diuretika och prednisolon. Regelbunden kontroll av serumkalium rekommenderas, framförallt hos patienter med underliggande kaliumstörningar, nedsatt njurfunktion eller patienter som får höga doser av sulfametoxazol+trimetoprim (se avsnitt 4.4). Prednisolon förväntas minska förekomsten av trimetoprimorsakad hyperkalemi eftersom mineralokortikoideffekten som utövas på distala tubuli av glukokortikoidbehandling resulterar i en akut övergående kaliures. I en retrospektiv studie, utvecklades dock hyperkalemi hos 39% av de patienter som behandlades med sulfametoxazol+trimetoprim plus prednisolon mot 0% (ingen) hos patienter som behandlats med sulfametoxazol+trimetoprim ensamt. Författarnas hypotes var att den ökade förekomsten av hyperkalemi kunde relateras till den katabola effekten av samtidigt administrerat prednisolon hos patienter med trimetoprimorsakad nedsatt kaliumutsöndring.

Antikonceptionella medel

Vissa antibiotika skulle i sällsynta fall kunna minska effekten av p-piller genom att interferera med den bakteriella hydrolysen av steroidkonjugat i tarmen och därmed återabsorptionen av okonjugerad steroid. Härigenom skulle plasmanivåerna av aktiv steroid sjunka. Negativa studier föreligger med sulfametoxazol+trimetoprim men det rör sig om mycket små material.

Metotrexat

Sulfonamider, inklusive sulfametoxazol, kan hämma proteinbindning och renal transport av metotrexat och därigenom förstärka dess effekt. Fall av pancytopeni har förekommit vid kombination av trimetoprim och metotrexat. Trimetoprim har en låg affinitet för humant dehydrofolatreduktas men kan öka toxiciteten av metotrexat, framförallt i närvaro av andra riskfaktorer såsom hög ålder, hypoalbuminemi, nedsatt njurfunktion och minskad benmärgsreserv samt hos patienter som får höga doser metotrexat. Högriskpatienter ska behandlas med folsyra eller kalciumfolinat för att motverka effekterna av metotrexat på hematopoesen.

Tricykliska antidepressiva

Baserat på enstaka fallrapporter kan en minskad effekt av tricykliska antidepressiva vid samtidig behandling med sulfametoxazol+trimetoprim inte uteslutas.

Pyrimetamin

Enstaka rapporter antyder att patienter som erhåller pyrimetamin som malariaprophylax i doser överskridande 25 mg per vecka kan utveckla en megaloblastisk anemi vid samtidig behandling med kombinationen sulfametoxazol och trimetoprim.

Tiazider

Det tycks föreligga en ökad risk för trombocytopeni hos äldre patienter som samtidigt behandlas med diuretika, huvudsakligen tiazider. Trombocyter ska kontrolleras hos patienter som får diuretika.

Påverkan på diagnostiska metoder

Sulfametoxazol+trimetoprim, i synnerhet trimetoprim-komponenten, kan interferera med serumtester för metotrexat som använder kompetitiv proteinbindning när det som används som bindande protein är bakteriell dihydrofolatreduktas. Ingen interferens uppstår dock om metotrexat mäts med radioimmunologiska tester.

Förekomst av trimetoprim och sulfametoxazol kan också interferera med reaktionen vid bestämning av kreatinin genom Jaffé-metoden med alkaliskt pikrat och orsaka en ökning med ungefär 10 % jämfört med normala värden.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Trimetoprim och sulfametoxazol passerar placenta. Säkerheten vid användning under graviditet har inte fastställts. Sulfametoxazol+trimetoprim skall undvikas under graviditet, speciellt under den första trimestern, om inte nytta för modern överväger den potentiella risken för fostret.

En observationsstudie av mer än 165 000 graviditeter inom Quebec graviditetskohort konstaterade en 2,72 gånger ökad risk för spontan abort hos kvinnor behandlade med trimetoprim i kombination med sulfametoxazol före graviditetsvecka 20 jämfört med ingen användning av antibiotika under samma period. En observationsstudie av mer än 930 000 graviditeter i Danmark konstaterade en 2,04 gånger ökad risk för missfall efter exponering av trimetoprim under första trimestern vilket är 1,41 gånger högre jämfört med ingen användning av antibiotika under samma period.

Sulfonamider kan när modern behandlas under sista graviditetsmånaden ge upphov till kärnikterus hos barn under första levnadsmånaden genom att undantränga bilirubin från plasmaalbumin (se avsnitt 5.2).

Trimetoprim kan interferera med folsyrametabolismen och i djurförsök har visats att mycket höga doser av sulfametoxazol+trimetoprim givet under organogenesen kan ge upphov till teratogena effekter av folsyraantagonisttyp. Det rekommenderas att gravida eller kvinnor som planerar att bli gravida skall ges 5 mg folsyra dagligen under tiden de behandlas med Bactrim.

Amning

Trimetoprim och sulfametoxazol passerar över i modersmjölk. Trots att mängden sulfametoxazol+trimetoprim som det ammade barnet får i sig är liten (se avsnitt 5.2) måste moderns behov av behandling med sulfametoxazol+trimetoprim och fördelarna med amning vägas mot de potentiella riskerna för barnet. Särskild försiktighet rekommenderas vid för tidigt födda barn och barn med G-6-PD deficit, som har ökad risk för gulsot.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga specifika studier har utförts, men sulfametoxazol+trimetoprim förväntas inte ha några effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Under behandling med sulfametoxazol+trimetoprim kan biverkningar förekomma (t.ex. yrsel, kramper, hallucinationer) som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8). Patienter bör iaktta försiktighet när de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är hudutslag och gastrointestinala störningar.

Allvarliga hudreaktioner (severe cutaneous adverse reactions, SCARs); Stevens-Johnson syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos, AGEPE har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Biverkningar som rapporterats från den generella patientpopulationen som behandlats med sulfametoxazol+trimetoprim:

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Svampinfektioner såsom candidiasis			
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni, granulocytopeni, trombocytopeni, megaoblastisk anemi, hemolytisk/ autoimmun anemi, aplastisk anemi	Agranulocytos, pancytopeni, methemoglobine mi, eosinofili (förknippad med DRESS)	
Immunsystemet				Överkänslighetsreaktioner som t.ex. feber, angioneurotiskt ödem, anafylaktiska reaktioner och serumsjuka. Periarteritis nodosa	

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Metabolism och nutrition			Hypoglykemi	Ökning av serumkalium,	
Psykiska störningar				Hallucinationer	
Centrala och perifera nervsystemet		Konvulsioner	Neuropati (inklusive perifer neurit och parestesi)	Aseptisk meningit eller meningitliknande symtom, ataxi	
Ögon				Uveit	
Öron och balansorgan				Tinnitus, vertigo	
Hjärtat				Allergisk myokardit	
Blodkärlet				Purpura och Henoch-Schoenlein purpura, nekrotiserande vaskulit, granulomatös polyangit	Cirkulationskollaps, vaskulit, polyarteritis nodosa
Magtarmkanalen	Illamående, kräkning	Diarré, pseudomembranös kolit	Stomatit, glossit, buksmärta		Akut pankreatit
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminaser	Förhöjt bilirubin, hepatit	Kolestas	Levernekros	Förtvinande gallgångssyndrom
Hud och subkutan vävnad	Återkommande läkemedelsutslag, exfoliativ dermatit, hudutslag, makulopapulära utslag, morbilliformt utslag, erytem, pruritus	Urtikaria		Fotosensitivitet, erythema multiforme, Steven Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), läkemedelsutlösande utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), akut generaliserad exantematös pustulos	Akut febril neutrofil dermatos (Sweets syndrom)
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Rabdomyolys	Artralgi, myalgi

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Njurar och urinvägar	Förhöjd ureakväve i blodet, förhöjt serumkreatinin	Nedsatt njurfunktion	Kristalluri	Interstitiell nefrit, ökad diures (se 4.4)	Urolitiasis
Andningsvägar, bröstcorg och mediastinum				Lunginfiltrat, hosta, andfåddhet	
Undersökningar					Hyperkalemi, hyponatremi

Beskrivning av utvalda biverkningar

Fall av cirkulationskollaps, som ofta åtföljs av feber och som inte svarar på standardbehandling för överkänslighet, har rapporterats med sulfametoxazol + trimetoprim, främst hos patienter med nedsatt immunförsvar.

Majoriteten av de observerade hematologiska förändringarna har varit milda, asymtomatiska och reversibla efter utsättande av behandling.

Som med alla läkemedel kan allergiska reaktioner förekomma hos patienter som är överkänsliga mot innehållsämnen i läkemedlet. De vanligaste hudbiverkningarna som observerats med sulfametoxazol+trimetoprim har generellt varit milda och snabbt reversibla efter utsättande av läkemedel.

Höga doser trimetoprim som ges till patienter med *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni inducerar en progressiv men reversibel ökning av serumkaliumkoncentrationen hos ett stort antal patienter. Även vid rekommenderade doser kan trimetoprim ge hyperkalemi hos patienter med störning i kaliummetabolismen, njurinsufficiens eller då andra hyperkalemiinducerande läkemedel ges samtidigt (se avsnitt 4.4).

Fall av hypoglykemi har rapporterats hos icke-diabetiker som behandlats med sulfametoxazol +trimetoprim, vanligtvis efter några dagars behandling (se avsnitt 4.5). Patienter med nedsatt njurfunktion, leversjukdom, undernäring eller som får höga doser av sulfametoxazol +trimetoprim löper extra stor risk.

Fall av urolitiasis bildade genom aggregation av sulfametoxazolmetabolitkristaller (till 100 % eller delvis) har rapporterats hos patienter behandlade med sulfametoxazol+trimetoprim. Data tyder på ett samspel mellan själva läkemedlet och andra riskfaktorer för urolitiasis.

Biverkningar av Bactrim hos hiv-infekterade patienter:

Patienter infekterade med HIV har ett liknande spektrum av biverkningar som den övriga patientpopulationen. Vissa biverkningar uppträder dock med en högre frekvens och med andra kliniska symtom. Dessa skillnader berör följande organklasser:

Organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100
Blodet och lymfsystemet	Leukopeni, granulocytopeni och trombocytopeni		
Metabolism och nutrition			Hypoglykemi
Magtarmkanalen	Anorexi, illamående, kräkning, diarré		Stomatit, glossit, diarré
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminaser		
Hud och subkutan vävnad	Makulopapulösa hudutslag, vanligen med klåda, pruritus		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Feber vanligen i samband med makulopapulös eruption		
Undersökningar	Hyperkalemi		Hyponatremi

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 Läkemedelsverket.

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Illamående, kräkningar, diarré, huvudvärk, yrsel, hudreaktioner, kristalluri, hematuri, oliguri, anuri, methemoglobinemi, cyanos, leverpåverkan, CNS-påverkan.

Vid långvarig tillförsel av höga doser kan benmärgssuppression, manifesterad som trombocytopeni eller leukopeni, och andra blod dyskrasier inträffa på grund av folsyrabrist.

Behandling

Förhindrande av fortsatt absorption (magsköljning (om läkemedlet nyligen intagits) ska övervägas för att förhindra att läkemedlet fortsätter att absorberas), forcerad diures, alkalisering av urin, hemodialys vid anuri. Blodstatus, elektrolytstatus, leverfunktion följas, urinmängder mäts då risk för oliguri, anuri föreligger.

Kalciumfolinat ges för att förhindra blodbildsförändringar. Metyltionin ges vid uttalad methemoglobinemi.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC-klassificering

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriellt medel för systemiskt bruk

ATC-kod J01EE01

Verkningsmekanism

Sulfametoxazol är en sulfonamid som kompetitivt hämmar bakteriens folsyrasyntes. Trimetoprim är ett pyrimidinderivat och hämmar specifikt mikroorganismernas dihydrofolsyreduktas.

Kombinationen sulfonamid+trimetoprim blockerar två på varandra följande steg i folsyrametabolismen och mikroorganismernas syntes av purin, RNA och DNA, blir på detta sätt avbruten. Denna form av sekvensblockad innebär en baktericid effekt av kombinationen in vitro vid koncentrationer då de verksamma komponenterna var för sig endast uppvisar bakteriostatisk effekt. Verkningsmekanismen försvårar resistensutveckling och gör att kombinationen ofta är verksam mot organismer som är resistenta mot någondera av de ingående komponenterna.

Resistens

Resistens förekommer (1–10 %) hos streptokocker, pneumokocker samt stafylokocker och är vanlig (> 10 %) hos *Haemophilus influenzae* och gramnegativa tarmbakterier.

Korsresistens föreligger med trimetoprim- och sulfapreparat men inte med andra antibiotika.

Resistensmekanism:

Förvärvat, plasmidburen resistens mot både sulfa och trimetoprim förekommer främst hos arter tillhörande gramnegativa tarmbakterier. Resistens mot sulfa beror på produktionen av ett alternativt dihydropteroatsyntetas som är okänsligt för sulfonamider, medan resistens mot trimetoprim oftast beror på produktion av ett alternativt trimetoprimresistent dihydrofolatreduktas. Isolat resistenta mot enbart sulfa eller mot både trimetoprim och sulfa förekommer, medan isolat med trimetoprimresistens och sulfakänslighet är mycket ovanliga.

Resistensutveckling:

Förekomsten av resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, speciellt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov bör expertråd sökas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet vid åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Brytpunkter för resistensbestämning

Brytpunkterna för minsta inhiberande koncentration enligt "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) är:

	MIC (µg/ml) ^a	
	Känslig ≤	Resistent >
<i>Enterobacteriaceae</i>	2	4
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^b	0,001	4
<i>Staphylococcus</i> spp.	2	4
<i>Enterococcus</i> spp. ^c	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	2
<i>Streptococcus</i> grupper A, B, C och G	1	2

<i>Haemophilus influenzae</i>	0,5	1
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,06	0,06
<i>Pasteurella multocida</i>	0,25	0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,5	1
<i>Kingella kingae</i>	0,25	0,25
<i>Aeromonas spp</i>	2	4
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	0,001	4

^a Trimetoprim och sulfametoxazol i förhållande 1 till 19. Brytpunkterna uttrycks som trimetoprimkoncentration.

^b Brytpunkterna är baserade på högdosbehandling, ≥ 240 mg trimetoprim och 1,2 g sulfametoxazol administrerade tillsammans två gånger per dag.

^c Aktiviteten av trimetoprim och sulfametoxazol+trimetoprim är oklar mot *enterococci* och det är inte möjligt att förutse det kliniska utfallet.

Antibakteriellt spektrum

Känsliga	<i>Staphylococcus aureus</i> och koagulasnegativa stafylokocker Streptokocker, pneumokocker och enterokocker <i>Listeria</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> och <i>parainfluenzae</i> <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Proteus</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Serratia</i> och <i>Hafnia</i> <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Intermediära	<i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Providencia</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Aeromonas hydrophilia</i> .
Resistenta	<i>Pseudomonas</i> <i>Legionella</i> Anaeroba bakterier inklusive <i>Clostridium difficile</i> <i>Mycoplasma</i> .

Förutom sin antibakteriella effekt har sulfametoxazol+trimetoprim effekt mot *Pneumocystis jirovecii*.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Sulfametoxazol och trimetoprim absorberas snabbt och fullständigt i övre delen av magtarmkanalen efter peroral tillförsel. Serumkoncentrationerna av sulfametoxazol och trimetoprim är desamma oavsett om de båda komponenterna ges tillsammans eller var för sig. Maximal serumkoncentration av Bactrim uppnås inom 2–4 timmar efter oral tillförsel. Halveringstiden är för sulfametoxazol 11 timmar och för trimetoprim 10 timmar. Serumkoncentrationerna av respektive substans är vid upprepad administrering 6,5 (5,2–10,3) mikromol/l = 1,9 (1,5–3,0) mikrogram/ml (trimetoprim), 225 (150–300)

mikromol/l =56 (37,5–75) mikrogram/ml (sulfametoxazol). Dessa serumkoncentrationer överstiger med god marginal aktuella bakteriers MIC-värden.

Distribution

Distributionsvolymen är ungefär 1,6 l/kg för trimetoprim och ungefär 0,2 l/kg för sulfametoxazol. Plasmaproteinbindningen uppgår till 37% för trimetoprim och 62% för sulfametoxazol.

Sulfametoxazol och trimetoprim återfinns i serum i fri, proteinbunden och metaboliserad form.

Proteinbindningsgraden för trimetoprim och sulfametoxazol är 45 respektive 70%.

Vävnadskoncentrationerna av trimetoprim är vanligen högre än motsvarande koncentrationer i plasma. Särskilt höga koncentrationer uppnås i lung- och njurvävnad. Trimetoprimkoncentrationen i t.ex.

gallsekret, prostatavätska, saliv och sputum överstiger motsvarande koncentrationer i plasma.

Koncentrationerna i likvor och cerebrospinalvätska är tillräckliga för en antibakteriell effekt.

Koncentrationen av aktivt sulfametoxazol i likvor, galla, cerebrospinalvätska och sputum är omkring 30% av plasmakoncentrationen.

Hos människor detekteras trimetoprim och sulfametoxazol i fostervävnad (placenta, lever, lunga), navelsträngsblod och fostervatten vilket tyder på att båda substanserna passerar placentan. Generellt är koncentrationerna av trimetoprim hos fostret liknande de hos modern för trimetoprim och något lägre för sulfametoxazol (se avsnitt 4.6).

Båda substanserna utsöndras i bröstmjölk. Koncentrationerna i bröstmjölk är liknande plasmakoncentrationer hos modern för trimetoprim och något lägre för sulfametoxazol (se avsnitt 4.6).

Metabolism

Omkring 30% av trimetoprimdosen metaboliseras. Resultat från en *in vitro*-studie med humana levermikrosomer tyder på att CYP3A4, CYP1A2 and CYP2C9 är huvudsakligen ansvariga för metabolismen av trimetoprim. De huvudsakliga trimetoprimmetaboliterna är 1- och 3-oxider samt 3- och 4-hydroxiderivat; vissa metaboliter är mikrobiologiskt aktiva.

Omkring 80% av sulfametoxazoldosen metaboliseras i levern, företrädesvis till N₄-acetylderivat (≈ 40% av dosen) och till mindre del genom glukuronidkonjugering. Sulfametoxazol genomgår även oxidativ metabolism. Det första steget i den oxidativa metabolismen, som leder till bildningen av hydroxylaminderivatet, katalyseras av CYP2C9.

Eliminering

Halveringstiderna för de två komponenterna är lika (ett medelvärde på 10 timmar för trimetoprim och 11 timmar för sulfametoxazol).

Trimetoprim och sulfametoxazol utsöndras via njurarna genom glomerulär filtration; trimetoprim även genom tubulär sekretion. Sulfametoxazol utsöndras till ca 20% som oförändrad aktiv substans medan ca 60% föreligger i acetylerad och ca 15% i glukuroniderad form. Ungefär två tredjedelar av trimetoprim utsöndras oförändrad i aktiv form. Total plasmaclearance av trimetoprim är 1,9 ml/min/kg och för sulfametoxazol 0,32 ml/min/kg. En liten del av varje substans elimineras via feces.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Farmakokinetiken för båda komponenterna av Bactrim, trimetoprim och sulfametoxazol, är åldersberoende i den pediatrika populationen med normal njurfunktion. Medan elimination av trimetoprim och sulfametoxazol är reducerad hos nyfödda under de två första månaderna visar därefter både trimetoprim och sulfametoxazol en högre elimination med en högre kroppsclearance och kortare halveringstid. Skillnaderna är mest tydliga hos små spädbarn (> 1,7 månader upp till 24 månader) och minskar med ökande ålder, jämfört med små barn (1 år upp till 3,6 år), barn (7,5 år och < 10 år) och vuxna (se avsnitt 4.2).

Äldre

Eftersom trimetoprim till stor del utsöndras renalt i oförändrad form och med hänsyn till att kreatininclearance minskar fysiologiskt med stigande ålder kan en minskning av renalt clearance och totalclearance av trimetoprim förväntas. Farmakokinetiken av sulfametoxazol bör vara mindre påverkad av stigande ålder då renalt clearance av sulfametoxazol enbart utgör 20% av total sulfametoxazolclearance.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15–30 ml/min) är halveringstiden av båda substanserna förlängd, vilket kräver dosjustering (se avsnitt 4.2).

Intermittent eller kontinuerlig ambulatorisk peritoneal dialys bidrar inte signifikant till elimineringen av trimetoprim och sulfametoxazol. Trimetoprim och sulfametoxazol avlägsnas i betydande omfattning under hemodialys och hemofiltrering. En ökning av dosen av trimetoprim och sulfametoxazol med 50% efter varje hemodialysbehandling har föreslagits. Hos barn med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) är clearance av trimetoprim reducerad och halveringstiden förlängd. Doseringen av sulfametoxazol+trimetoprim hos dessa patienter ska baseras på njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken av sulfametoxazol+trimetoprim hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion tycks inte vara signifikant annorlunda än den observerade hos friska personer.

Patienter med cystisk fibros

Renalt clearance av trimetoprim och metabolt clearance av sulfametoxazol är förhöjda hos patienter med cystisk fibros. Följaktligen är total plasmaclearance förhöjt och halveringstiden reducerad för båda substanser.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sorbitol (E 420), mikrokristallin cellulosa, karmellosnatrium, metylparahydroxibensoat (E 218), propylparahydroxibensoat (E 216), polysorbat 80, banansmakämne (innehåller propylenglykol (E 1520)), vaniljsmakämne (innehåller etanol) och renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

Använd inom 8 veckor efter första öppnande.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C efter första öppnande.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad glasflaska innehållande 100 ml oral suspension.

Genomskinlig doseringssked som är graderad med 1,25 ml, 2,5 ml och 5 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förvara doseringsskeden med produkten i den yttre förpackningen.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EUMEDICA Pharmaceuticals GmbH

Basler Straße 126

79540 Lörrach

Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8674

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 1972-10-20

Datum för den senaste förnyelsen: 2007-01-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-07-02