

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eusaprim forte 160 mg/800 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett Eusaprim forte innehåller trimetoprim 160 mg och sulfametoxazol 800 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit, avlång, kupad med mittskåra, märkt S3.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Eusaprim Forte tabletter är avsedda för vuxna och barn över 12 år för behandling av följande infektioner, när de orsakas av känsliga organismer (se avsnitt 5.1):

- Övre urinvägsinfektion.
- Nedre komplicerad urinvägsinfektion.
- Akut exacerbation av kronisk bronkit.
- Shigellos.
- Profylax mot och behandling av infektioner orsakade av *Pneumocystis jirovecii*.

Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer gällande lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad normaldos för akuta infektioner

Vuxna och barn över 12 år

1 tablett Eusaprim forte morgon och kväll

Behandlingen bör fortgå tills patienten varit symtomfri i 2 dagar men bör normalt inte överskrida 7 dagar. Med undantag för behandling av *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni bör patienter som inte svarat tillfredsställande efter 7 dagars behandling bli föremål för ny bedömning.

Exacerbation av kronisk bronkit: Patienter som inte svarar tillfredsställande på 5–7 dagars behandling kräver ny utredning, varefter alternativ terapi bör övervägas.

Nedsatt njurfunktion (vuxna och barn över 12 år)

Vid nedsatt njurfunktion rekommenderas dosering enligt nedanstående schema:

Kreatininclearance (normalvärde 60–120 ml/min)	Serumkreatinin (normalvärde 45–115 mikromol/l)	Dosering vid nedsatt njurfunktion
>25ml/min	<320 mikromol/l	1 tablett Eusaprim forte morgon och kväll
25-15– ml/min	320–405 mikromol/l	1 tablett Eusaprim forte var 24:e timme så länge kontrollanalysen tillåter
<15 ml/min	>405 mikromol/l	Behandling rekommenderas inte

Det finns ingen information för barn i åldern 12 år och yngre med njursvikt. Farmakokinetiken hos den pediatrika populationen med normal njurfunktion är åldersberoende för de båda komponenterna i Eusaprim, trimetoprim och sulfametoxazol, se avsnitt 5.2.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 25 ml/min) bestäms koncentrationen av den totala mängden sulfametoxazol i plasma 12 timmar efter given dos varannan eller var tredje behandlingsdag. Behandlingen avbryts om koncentrationen överstiger 600 mikromol/l. När koncentrationen understiger 500 mikromol/l kan behandlingen fortsätta enligt rekommenderad dosering.

Pneumocystis jirovecii-pneumoni (PJP)

Behandling (vuxna och barn över 12 år)

20 mg trimetoprim och 100 mg sulfametoxazol per kg kroppsvikt och dygn fördelat på två eller flera doseringstillfällen under 2 veckor. Målet är att uppnå en serumkoncentration av trimetoprim på ≥ 5 mikrogram/ml.

Profylax (vuxna och barn över 12 år)

Något av följande doseringsscheman kan användas:

- 160 mg trimetoprim/800 mg sulfametoxazol dagligen.
- 160 mg trimetoprim/800 mg sulfametoxazol 3 gånger per vecka på alternerande dagar.
- 3 gånger per vecka på alternerande dagar: 320 mg trimetoprim/1 600 mg sulfametoxazol per dag uppdelat på 2 doseringstillfällen.

Administreringssätt

Oralt.

Eusaprim forte bör tas i samband med måltid för att minimera risken för gastrointestinala störningar.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot sulfonamider, trimetoprim, trimetoprim/sulfametoxazol eller mot något av hjälpämnena som redovisas i avsnitt 6.1
- patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion
- patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion där upprepade mätningar av läkemedelskoncentrationen i plasma inte kan utföras
- tidigare läkemedelsframkallad immun trombocytopeni vid användning av trimetoprim och/eller sulfonamider
- akut porfyri
- Eusaprim ska inte ges till spädbarn under de 6 första levnadsveckorna

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga hudreaktioner

I mycket sällsynta fall har dödsfall inträffat beroende på allvarliga reaktioner inkluderande Steven-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsutlösta utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), fulminant leversteatos, agranulocytos, aplastisk anemi, andra blod dyskrasier samt överkänslighetsreaktioner i andningsvägarna.

- Livshotande hudreaktioner av typen Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsutlösta utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats vid användning av Eusaprim forte.
- För att minimera biverkningsrisken måste behandlingstiden hållas så kort som möjligt.
- Patienter ska informeras om tecken och symtom på hudreaktioner och övervakas noga med avseende på dessa hudreaktioner. Det är störst risk att SJS, TEN och DRESS utvecklas under behandlingens första veckor.
- Om symtom eller tecken på SJS, TEN (t.ex. progressiva hudutslag, ofta med blåsor eller skadade slemhinnor) eller DRESS (t.ex. feber, eosinofili) uppstår, ska behandlingen med Eusaprim forte avbrytas.
- Tidig diagnos och omedelbart utsättande av läkemedlet som misstänks orsaka symtomen ger bäst resultat för att förhindra progress av SJS, TEN eller DRESS. Ett tidigt utsättande innebär som regel bättre prognos.
- Om en patient har utvecklat SJS, TEN eller DRESS vid användning av Eusaprim forte, får patienten aldrig behandlas med sulfametoxazol eller trimetoprim igen.
- I början av behandlingen bör förekomst av generaliserat febrilt erytem associerad med pustler väcka misstanke om akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.8); det kräver utsättning av behandlingen och utgör en kontraindikation för all ny administrering av trimetoprim-sulfametoxazol ensamt eller i kombination med andra läkemedel.

Hemofagocytisk lymfohistiocytos (HLH)

Mycket sällsynta fall av HLH har rapporterats hos patienter som behandlats med co-trimoxazol (trimetoprim+sulfametoxazol). 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 co-trimoxazol avbrytas.

Respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta fall av allvarlig respiratorisk toxicitet som i vissa fall har utvecklats till chocklunga (ARDS) har rapporterats under behandling med co-trimoxazol (trimetoprim+sulfametoxazol). 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 co-trimoxazol avbrytas och lämplig behandling ges.

Äldre

Särskild försiktighet ska alltid iakttas vid förskrivning till äldre patienter. I synnerhet måste möjligheten av nedsatt njur- och/eller leverfunktion beaktas och doseringen vid behov anpassas efter detta (se avsnitt 4.2. för doseringsrekommendationer för patienter med nedsatt njurfunktion). Biverkningsfrekvensen är förhöjd hos äldre patienter och förefaller vara relaterad till dos och behandlingstidens längd.

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 Eusaprim forte i hög dos, men detta bör initieras med försiktighet på grund av risken för interferens med den antimikrobiella effekten (se avsnitt 4.5).

Patienter med allvarliga hematologiska rubbningar

Endast om patienten övervakas noggrant ska Eusaprim forte ges till patienter med allvarliga hematologiska störningar (se avsnitt 4.8). Trimetoprim/sulfametoxazol som gavs till patienter som fick samtidig cytotoxisk behandling gav liten eller ingen ökad effekt på benmärgen eller det perifera blodet.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Vid nedsatt njurfunktion rekommenderas särskilda åtgärder (se avsnitt 4.2).

Urinutsöndring

Adekvat diures bör upprätthållas under behandlingen. Tecken på kristalluri *in vivo* är sällsynta, även om sulfakristaller har observerats i kyld urin från behandlade patienter. Hos patienter med hypoalbuminemi kan risken för kristalluri vara förhöjd.

Övervakning vid långtidsbehandling

Vid långtidsbehandling ska patienterna följas upp noggrant. Uppföljningen bör bestå av regelbunden kontroll av kliniska och laboratoriemässiga parametrar, däribland hematologi, blodkemi och leverfunktionstest.

Antiepileptika

Vid samtidig administrering av antiepileptika, t.ex. fenytoin, primidon och barbiturater, bör folsyrastatus kontrolleras under långvarig terapi med Eusaprim forte. Det bör dock påpekas att rubbningar i folsyrametabolismen kan uppträda även utan sänkning av folathalten i serum.

Glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist

Eusaprim forte kan orsaka hemolys hos vissa patienter med brist på glukos-6-fosfatdehydrogenas (G-6-PD), men detta verkar inte vara dosrelaterat.

Patienter med svår atopi eller astma bronchiale

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med svår atopi eller bronkialastma.

Metabolism av fenylalanin

Trimetoprim har observerats hämma fenylalaninmetabolismen, men detta anses vara utan klinisk betydelse för patienter med fenylketonuri som får adekvat kostbehandling.

Patienter med ökad risk för porfyri

Eusaprim forte bör inte ges till patienter med känd eller misstänkt risk för porfyri. Både trimetoprim och sulfonamider (dock inte specifikt sulfametoxazol) har förknippats med klinisk försämring av porfyri.

Patienter med hyperkalemi och hyponatremi

Kalium- och natriumhalten i serum bör kontrolleras noggrant hos patienter med risk för hyperkalemi och hyponatremi.

Clostridium difficile

Diarré/pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridium difficile* kan förekomma. Patienter med diarré ska därför följas noggrant.

Behandling av streptokockfaryngit orsakad av betahemolytiska grupp A-streptokocker

Eusaprim forte ska inte användas för behandling av streptokockfaryngit på grund av grupp A-betahemolytiska streptokocker. Att utrota dessa organismer från orofarynx är effektivare med penicillin än med Eusaprim.

Metabolisk acidosis

Eusaprim forte har förknippats med metabol acidosis när andra möjliga bakomliggande orsaker har uteslutits. Noggrann övervakning är alltid tillrådligt vid misstanke om metabol acidosis.

Graviditet och nyfödda

Sulfametoxazol konkurrerar med bilirubin om bindning till plasmaalbumin. Eftersom signifikanta nivåer av läkemedel finns kvar i flera dagar hos det nyfödda barnet, kan det finnas risk att neonatal hyperbilirubinemi påskyndas och förvärras, med en associerad teoretisk risk för kärnikterus när Eusaprim forte ges till modern i nära anslutning till förlossningen. Denna teoretiska risk är särskilt relevant hos en pediatrik population med ökad risk för hyperbilirubinemi, t.ex. för tidigt födda och de med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist (se avsnitt 4.6). Se avsnitt 4.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Eusaprim kan kräva dosjustering:

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

Fenytoin: Trimetoprim/sulfametoxazol hämmar metabolismen av fenytoin och förstärker därigenom dess effekt. Vid kombinationsbehandling bör plasmakoncentrationen av fenytoin kontrolleras.

Sulfonylurea: Flera fall av hypoglukemi har inträffat hos patienter som behandlats med olika sulfonureider (klorpropamid, glibenklamid, glipizid) i kombination med trimetoprim/sulfametoxazol. Båda komponenterna har i experimentella studier visats minska clearance av tolbutamid. Interaktionsstudier på relevant patientgrupp visar att trimetoprim/sulfametoxazol inte interagerar farmakokinetiskt med glibenklamid.

Warfarin: trimetoprim/sulfametoxazol hämmar warfarins metabolism med förstärkta effekter som följd; warfarins metabolism hämmas stereoselektivt så att plasmakoncentrationen av den mest potenta enantiomeren av warfarin ökar. Noggrann kontroll av antikoagulationsbehandlingen under behandling med trimetoprim/sulfametoxazol är tillrådlig.

Zidovudin: Zidovudin förlänger halveringstiden av trimetoprim, sulfametoxazol och acetylsulfametoxazol med 77 %, 39 % respektive 115 % vilket talar för att zidovudin ökar risken för dosberoende biverkningar av trimetoprim/sulfametoxazol. Däremot tycks inte trimetoprim/sulfametoxazol påverka kinetik för zidovudin. Samtidig användning av zidovudin kan i enstaka situationer ge en ökad risk för hematologiska biverkningar av trimetoprim/sulfametoxazol. Om kombinationsbehandling anses vara nödvändig bör man överväga uppföljning av hematologiska värden.

Övriga interaktioner samt interaktioner där den kliniska betydelsen inte har kunnat fastställas

Tiazider: Det tycks föreligga en ökad risk för trombocytopeni, med eller utan purpura, hos äldre patienter som samtidigt behandlas med diuretika, huvudsakligen tiazider.

Pyrimetamin: Enstaka rapporter antyder att patienter som får pyrimetamin som malariaprophylax i doser över 25 mg per vecka kan utveckla en megaloblastisk anemi vid samtidig behandling med trimetoprim/sulfametoxazol.

Rifampicin: Samtidigt intag av rifampicin och Eusaprim kan resultera i en förkortad plasmahalveringstid för trimetoprim efter ungefär en vecka, men detta verkar inte ha klinisk betydelse.

Digoxin: Trimetoprim tycks minska den tubulära sekretionen av digoxin med förhöjda plasmahalter som följd. Detta har visats på äldre patienter i monoterapi med trimetoprim.

Lamivudin: Administrering av profylaktiska doser av trimetoprim/sulfametoxazol ger en 40% ökning av plasmakoncentrationen av lamivudin, sannolikt p.g.a. att trimetoprim hämmar den renala utsöndringen av lamivudin. Lamivudin har ingen effekt på farmakokinetiken hos trimetoprim eller sulfametoxazol.

Om trimetoprim ges tillsammans med substanser som bildar katjoner vid fysiologiskt pH och som också delvis utsöndras via tubulär sekretion (prokainamid, amantadin) kan kompetitiv hämning av denna process leda till ökad plasmakoncentration av en eller båda substanserna.

Hyperkalemi: Försiktighet bör iakttas hos patienter som tar något annat läkemedel som kan orsaka hyperkalemi, t ex ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare och kaliumsparande diuretika såsom spironolakton. Samtidig behandling av trimetoprim/sulfametoxazol kan resultera i klinisk relevant hyperkalemi.

Azatioprin: Det finns motstridiga kliniska rapporter av interaktioner mellan azatioprin och trimetoprim/sulfametoxazol som resulterat i ökad risk för myelosuppression

Metotrexat: Trimetoprim/sulfametoxazol kan hämma proteinbindning och renal transport av metotrexat och därigenom förstärka dess effekt.

Om Eusaprim forte bedöms vara lämplig behandling för patienter som får andra anti-folatläkemedel, t.ex. metotrexat, ska folattillskott övervägas (se avsnitt 4.4).

Repaglinid: Trimetoprim kan öka exponeringen av repaglinid, vilket kan resultera i hypoglykemi.

Folinsyra: Tillskott av folinsyra har visat sig störa den antimikrobiella effekten hos trimetoprim/sulfametoxazol. Detta har observerats vid profylax och behandling av *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni.

Interaktion med laboratorieprover:

Trimetoprim kan interferera vid bedömningen av serum-/plasmakreatinin när alkalisk pikrinsyrareaktion används. Detta kan resultera i en överskattning av serum-/plasmakreatinin i storleksordningen 10 %. Funktionell hämning av tubulär sekretion av kreatinin kan ge en falsk nedgång i det beräknade värdet för kreatinin-clearance.

Trimetoprim stör analyser av serummetotrexat när dihydrofolatreduktas från *Lactobacillus casei* används i analysen. Ingen störning uppträder om metotrexat mäts med radioimmunanalys.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Trimetoprim/sulfametoxazol passerar placenta och säkerheten vid användning under graviditet har inte fastställts. Trimetoprim är en folatantagonist och i djurstudier har visats att båda substanserna kan ge upphov till missbildningar hos foster (se avsnitt 5.3). Fallrapportstudier har visat att det hos människa kan finnas ett samband mellan exponering för folatantagonister och missbildningar. Trimetoprim/sulfametoxazol ska inte användas under graviditet, särskilt inte under den första trimestern, om det inte är absolut nödvändigt. Om trimetoprim/sulfametoxazol används under graviditet skall folattillskott övervägas.

Angående neonatal hyperbilirubinemi, se avsnitt 4.4.

Amning

Trimetoprim och sulfametoxazol passerar över i modersmjölk, men risken för påverkan på barnet förefaller vara osannolik med terapeutiska doser. Administrering av trimetoprim/sulfametoxazol ska undvikas i slutet av graviditeten och av ammande mödrar om modern eller spädbarnet löper risk eller ökad risk att utveckla hyperbilirubinemi. Dessutom ska man undvika att ge trimetoprim/sulfametoxazol till spädbarn yngre än åtta veckor eftersom dessa är predisponerade för hyperbilirubinemi.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar såsom yrsel kan påverka förmågan att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Eftersom Eusaprim forte innehåller trimetoprim och en sulfonamid, förväntas typen och frekvensen av biverkningar för dessa substanser att överensstämma med tidigare omfattande erfarenhet.

Data från stora publicerade kliniska studier har använts för att bestämma frekvensen för mycket vanliga till sällsynta biverkningar. Mycket sällsynta biverkningar har beräknats framför allt från data efter

marknadsgodkännande och refererar snarare till rapporterad än verklig frekvens. Incidensen för biverkningarna kan dessutom variera beroende på indikation.

Biverkningarna är klassificerade och indelade enligt följande frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Systemorganklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Candida-infektioner
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, agranulocytos, megaloblastisk anemi, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, methemoglobinemi, eosinofili, hemolys hos vissa känsliga patienter med G-6-PD-brist
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Serumsjuka, anafylaktisk reaktion, purpura
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hyperkalemi
	Mycket sällsynta	Hypoglykemi, hyponatremi, minskad aptit, metabolisk acidosis
Psykiska störningar	Mycket sällsynta	Depression, hallucinationer
	Ingen känd frekvens	Psykotiska tillstånd
Nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Mycket sällsynta	Aseptisk meningit*, kramper, perifer neuropati, ataxi, yrsel
Öron och balansorgan	Mycket sällsynta	yrsel, tinnitus
Blodkärl	Mycket sällsynta	Purpura, periarteritis nodosa
Ögon	Mycket sällsynta	Uveit, uveitsyndrom
Blodkärl	Ingen känd frekvens	Cirkulationskollaps*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket sällsynta	Hosta*, dyspné*, lunginfiltration*
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, diarré
	Mindre vanliga	Kräkningar
	Mycket sällsynta	Glossit, stomatit, pseudomembranös kolit, pankreatit
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Kolestatisk ikterus ¹ , levernekros ¹
Hud och subkutan vävnad*	Vanliga	Utslag
	Mycket sällsynta	Ljusöverkänslighetsreaktioner, angioödem, allergisk vaskulit liknande Henoch-Schonlein, exfoliativ dermatit, fixt läkemedelsutslag, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom (SJS) *, toxisk epidermal nekrolys (TEN) *, Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
	Ingen känd frekvens	Läkemedelsutlösta utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*, Akut febril neutrofil dermatos (Sweets syndrom)
Muskuloskeletala systemet och bindväven	Mycket sällsynta	Artralgi, myalgi, systemisk lupus erythematosus,
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Nedsatt njurfunktion (i vissa fall rapporterat som njursvikt), tubulointerstitiell nefrit och renal tubulär acidosis
Hjärtat	Mycket sällsynta	Allergisk myokardit

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket sällsynta	Pyrex
Undersökningar	Mycket sällsynta	Förhöjda transaminaser, förhöjt bilirubin i blodet, Förhöjda leverenzym

¹Kolestatisk gulsot och levernekros kan leda till döden

*Se beskrivning av utvalda biverkningar nedan.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Effekter associerade med behandling av Pneumocystis jirovecii-pneumoni (PJP)

Mycket sällsynta: Allvarliga överkänslighetsreaktioner, hudutslag, pyrex, neutropeni, trombocytopeni, förhöjda levervärden, rabdomyolys, hyperkalemi, hyponatremi.

Vid de höga doser som används vid behandling av PJP har allvarliga överkänslighetsreaktioner rapporterats vilket krävt utsättande av behandlingen. Allvarliga överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos PJP-patienter som exponerats på nytt för trimetoprim/sulfametoxazol, ibland efter bara några få dagars behandling. Rabdomyolys har rapporterats hos hiv-positiva patienter som fått trimetoprim/sulfametoxazol som profylax eller behandling av PJP.

Aseptisk meningit

Aseptisk meningit var snabbt reversibel efter utsättande av läkemedlet, men recidiverade i ett antal fall vid reexponering för antingen trimetoprim-sulfametoxazol eller för enbart trimetoprim.

Pulmonära överkänslighetsreaktioner

Pulmonella överkänslighetsreaktioner: hosta, andfåddhet och lunginfiltrat kan vara tidiga tecken på respiratorisk överkänslighet som, även om det är mycket sällsynt, har haft dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Allvarliga hudreaktioner

Det har förekommit rapporter om Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolis (TEN) och läkemedelsutlösta utslag med eosinofili, systemiska symtom (DRESS) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.4).

Cirkulationskollaps

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.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänka oönskade reaktioner efter godkännandet av läkemedlet. Det möjliggör fortsatt övervakning av nytta/risk-balansen för läkemedlet. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet:

- Trimetoprim: Upp till 700 mg i engångsdos till 2–3 år gamla barn gav inga symtom. 8 g till vuxen gav lindrig intoxikation.
- Sulfonamider: Enstaka intag av stor mängd har i sällsynta fall medfört allvarlig förgiftning. 43 g under

24 timmar till vuxen gav letal intoxikation (sulfhemoglobinemi och methemoglobinemi). OBS: Förekomst av allergiska symtom. Risk för kärnikterus hos nyfödda.

Symtom och tecken

- Trimetoprim: Illamående, kräkningar. Huvudvärk, yrsel. Hudreaktioner. (Folatbristsymtom med bl.a. påverkan på blodbildande organ förekommer vid långvarig tillförsel av höga doser samt vid hög dos och mycket dålig njurfunktion). Benmärgsdepression har rapporterats vid akut överdosering av trimetoprim.
- Sulfonamider: Illamående, kräkningar. Kristalluri, hematuri, oliguri och anuri. Hypoglykemi, i enstaka fall methemoglobinemi, cyanos, leverpåverkan, sulfhemoglobinemi. CNS-påverkan. Överkänslighetsreaktioner såsom blodbildsförändringar (letal agranulosytos), urtikaria, polyneurit, cerebrala symtom.

Behandling

Beroende på njurfunktionens status rekommenderas administrering av vätska om urinproduktionen är låg. Både trimetoprim och aktivt sulfametoxazol är dialyserbara via hemodialys. Peritonealdialys är dock inte effektiv.

Om patienten inte har kräkt kan det vara befogat att framkalla kräkning. Ventrikeltömning kan vara användbart, även om absorptionen från GI-kanalen normalt är mycket snabb och har slutförts inom cirka två timmar. Detta kanske dock inte är fallet vid kraftig överdosering.

- Trimetoprim: Om befogat ventrikeltömning, kol. Sörj för god diures. Symtomatisk behandling. (Kalciumfolinat ges profylaktiskt för att undvika förändringar i blodet vid mycket dålig njurfunktion och höga doser samt vid långvarig administrering av höga doser.)
- Sulfonamider: Om befogat ventrikeltömning i tidigt skede, kol. Riklig intravenös väsketillförsel för att bibehålla hög diures, alkalisering med natriumbikarbonat intravenöst. Risken för oliguri och anuri måste observeras. Vid anuri, initiera dialys. Vid uttalad methemoglobinemi (cyanos), ge metyltionin 1–2 mg/kg långsamt intravenöst. Annars, symtomatisk behandling. Vid svår sulfhemoglobinemi, eventuell utbytestransfusion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kombinationer av sulfonamider och trimetoprim, inkl. derivat, ATC-kod: J01EE01.

Verkningsmekanism

Sulfametoxazol ger en kompetitiv hämning av utnyttjandet av para-aminobensoesyra i syntesen av dihydrofolat av bakteriecellen vilket resulterar i bakteriostas. Trimetoprim ger en reversibel hämning av bakteriellt dihydrofolatreduktas (DHFR), ett enzym som är aktivt i den metabola vägen för folat genom att omvandla dihydrofolat till tetrahydrofolat. Beroende på omständigheterna kan effekten vara bakteriedödande. Trimetoprim och sulfametoxazol blockerar alltså två konsekutiva steg i biosyntesen av puriner och därmed nukleinsyror som är nödvändiga för många bakterier. Denna åtgärd ger en markant förstärkning av aktivitet *in vitro* mellan de båda agensen.

Trimetoprim binder till plasmodie-DHFR men inte lika hårt som det bakteriella enzymet. Dess affinitet för mammalie-DHFR är cirka 50 000 gånger mindre än för motsvarande bakteriella enzym.

Resistens

In vitro-studier har visat att bakterieresistens kan utvecklas långsammare med sulfametoxazol och trimetoprim i kombination än med sulfametoxazol eller trimetoprim var för sig.

Resistens mot sulfametoxazol kan uppträda genom olika mekanismer. Bakteriella mutationer orsakar en ökning av koncentrationen av PABA och konkurrerar därigenom ut sulfametoxazol vilket resulterar i en minskning av den hämmande effekten på enzymet dihydropteroatsyntetas. En annan resistensmekanism är plasmidmedierad och är ett resultat av produktionen av ett förändrat dihydropteroatsyntetasenzym med reducerad affinitet för sulfametoxazol jämfört med vildtypenzymet.

Resistens mot trimetoprim sker genom en plasmidmedierad mutation som resulterar i produktion av ett förändrat dihydrofolatreduktasenzym med en reducerad affinitet för trimetoprim jämfört med vildtypenzymet.

Brytpunkter för mottaglighetstestning

Testning av trimetoprim/sulfametoxazol utförs med hjälp av sedvanlig spädningsserie. Följande minimala hämningskoncentration för känsliga och resistenta bakterier fastställdes:

EUCAST-gränsvärden (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Patogener	Känslig	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 0,03 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> (grupperna A, B, C, G)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l

De koncentrationer för hämning som anges för bedömningshalterna avser andelen av trimetoprim i kombinationen av de aktiva ingredienserna, där en del utgörs av trimetoprim och 19 delar av sulfametoxazol.

Farmakodynamiska effekter

Majoriteten av vanliga sjukdomsframkallande bakterier är känsliga *in vitro* för trimetoprim och sulfametoxazol i koncentrationer långt under dem som uppnåddes i blod, vävnadsvätskor och urin efter administrering av rekommenderade doser. I likhet med andra antimikrobiella agens innebär *in vitro*-aktivitet inte nödvändigtvis att klinisk effekt har visats.

Känslig	<i>Staphylococcus aureus</i> och koagulasnegativa stafylokocker Streptokocker, pneumokocker och enterokocker <i>Listeria</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Serratia</i> och <i>Hafnia</i> <i>Shigella</i>
---------	--

	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Klamydia
--	---

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

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

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

Resistenssituationen varierar geografiskt och information om de lokala resistensförhållandena bör inhämtas via lokalt mikrobiologiskt laboratorium.

Nöjaktig känslighetstestning kan bara uppnås med rekommenderade media som är fria från hämmande ämnen, i synnerhet tymidin och tymin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administration absorberas trimetoprim och sulfametoxazol snabbt och i stort sett fullständigt. Oral biotillgänglighet för trimetoprim/sulfametoxazol är > 90 %. Serumkoncentrationerna av trimetoprim och sulfametoxazol är desamma oberoende av om komponenterna ges tillsammans eller var för sig. Maximala serumkoncentrationer av trimetoprim och sulfametoxazol uppnås inom 2–4 timmar efter oral tillförsel. Mätbara halter kvarstår i blodet i upp till 24 timmar efter en terapeutisk dos. Steady state-koncentrationer hos vuxna uppnås efter dosering under 2–3 dagar. Serumkoncentrationerna efter oral administrering av 160 mg trimetoprim och 800 mg sulfametoxazol 2 gånger dagligen är för trimetoprim ca 2,3 mikrog/ml (7,9 mikromol/l) och för sulfametoxazol ca 70 mikrog/ml (280 mikromol/l). Dessa serumkoncentrationer överstiger med god marginal aktuella mikroorganismers MIC-värden.

Distribution

Både trimetoprim och sulfametoxazol återfinns i serum i fri, metaboliserad och proteinbunden form. Proteinbindningen är för trimetoprim ca 50% och för sulfametoxazol ca 70%. Vävnadskoncentrationerna av trimetoprim är vanligen högre än motsvarande koncentrationer i plasma. Särskilt höga koncentrationer uppnås i lung- och njurvävnad. Trimetoprimkoncentrationerna i t ex gallsekret och 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 25-30% av plasmakoncentrationen.

Biotransformation och eliminering

Halveringstiden för sulfametoxazol och trimetoprim är ca 10 timmar. 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 65% föreligger i acetylerad och ca 15% i glukuroniderad form. Trimetoprim utsöndras till ca 50% i oförändrad form.

Farmakokinetiken hos den pediatrika populationen med normal njurfunktion är åldersberoende för de båda komponenterna i Eusaprim, trimetoprim och sulfametoxazol. Elimineringen av trimetoprim och sulfametoxazol är nedsatt hos nyfödda under de första två månaderna, därefter uppvisar både trimetoprim och sulfametoxazol en högre eliminering med en högre kroppsclearance och kortare elimineringshalveringstid. Skillnaderna är mest uttalade hos yngre spädbarn (>1,7 månader upp till 24 månader) och minskar med ökande ålder, jämfört med yngre barn (1 år upp till 3,6 år), barn (7,5 år och <10 år) samt vuxna (se avsnitt 4.2).

Särskilda patientpopulationer

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).

Äldre patienter

Halveringstiden av trimetoprim och sulfametoxazol är inte signifikant förändrad hos äldre.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxikologi:

Vid doser som överstiger de rekommenderade doserna till människa har trimetoprim och sulfametoxazol rapporterats orsaka kluven gom och andra fostermissbildningar hos råtta, fynd som är typiska för folatantagonister. Effekterna av trimetoprim kunde förebyggas med folattillskott. Förlust av fostret sågs hos kaniner vid trimetoprimdosor som överskred den terapeutiska dosen till människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumstärkelseglykolat, povidon, dokusatnatrium, magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning av PVC/aluminium som innehåller 20 eller 50 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9263

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1977-09-09/2007-01-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-07-19