

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zomylac 80 mg/ml + 16 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat till infusionslösning innehåller sulfametoxazol 80 mg och trimetoprim 16 mg.
5 ml Zomylac koncentrat till infusionslösning innehåller 400 mg sulfametoxazol och 80 mg trimetoprim.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 7,3 mg (0,32 mmol) natrium, 107 mg etanol och 450 mg propylenglykol per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Lösningen är en klar vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Parenteral administrering av Zomylac är indicerad när oral terapi inte kan genomföras, t.ex. vid postoperativa infektioner och septiska tillstånd.

Zomylac koncentrat till infusionsvätska är avsedd för barn från 6 veckors ålder och vuxna (>18 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

Ålder	Dos
Vuxna (>18 år)	2 ampuller (à 5 ml) morgon och kväll. Högsta dos är 3 ampuller (à 5 ml) Zomylac morgon och kväll.

Standarddosen för barn motsvarar cirka 6 mg trimetoprim och 30 mg sulfametoxazol per kg kroppsvikt per dag, uppdelad i två lika stora doser. Doseringsschemat för barn följer barnets ålder och anges i tabellerna nedan.

Barn 12-18 år

Ålder	Dos
Barn över 12 år (12-18 år)	2 ampuller (à 5 ml) morgon och kväll. Högsta dos är 3 ampuller (à 5 ml) Zomylac morgon och kväll.

Barn från 6 veckor upp till 12 år

Ålder	Dos
Barn från 6 veckor upp till 6 månader	1,25 ml morgon och kväll
Barn från 6 månader upp till 6 år	2,5 ml morgon och kväll
Barn 6-12 år	5 ml morgon och kväll

Äldre patienter

Se avsnitt 4.4.

Nedsatt njurfunktion (vuxna och barn över 12 år)

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 Zomylac, trimetoprim och sulfametoxazol, se avsnitt 5.2.

Vid nedsatt njurfunktion rekommenderas dosering enligt nedanstående schema:

Kreatininclearance (normalvärde 60-120 ml/min)	Serumkreatinin (normalvärde 45-115 mikromol/l)	Dosering vid nedsatt njurfunktion
>25 ml/min	<320 mikromol/l	2 ampuller (à 5 ml) morgon och kväll
25-15 ml/min	320-405 mikromol/l	2 ampuller (à 5 ml) morgon och kväll under 3 dagar, därefter 2 ampuller (à 5 ml) var 24:e timme så länge kontrollanalysen tillåter
<15 ml/min	>405 mikromol/l	Behandling rekommenderas inte

Hos patienter med nedsatt njurfunktion 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 6 veckors ålder)

15-20 mg trimetoprim och 75-100 mg sulfametoxazol per kg kroppsvikt och dygn fördelat på två eller flera doseringstillfällen. Övergång till oral behandling ska ske så snart som möjligt. Målet är att uppnå en serumkoncentration av trimetoprim på $5 \geq$ mikrogram/ml.

Profylax

Standarddosering (i.v. eller oralt) under hela riskperioden.

Administreringssätt

Intravenös infusion.

Zomylac koncentrat till infusionslösning är ENBART avsedd att ges intravenöst och måste spädas före administrering (se avsnitt 6.6).

I regel bör Zomylac ges som infusion endast under den tid patienten inte kan tillgodogöra sig peroral terapi.

Den maximala doseringen bör inte ges under mer än tre på varandra följande dagar.

Infusionstiden bör vara omkring 1-1,5 timme, men detta måste vägas mot patientens vätskebehov.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot sulfonamider, trimetoprim, trimetoprim/sulfametoxazol eller mot något hjälpämne som anges 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.
- Zomylac ska inte ges till spädbarn under de 6 första levnadsveckorna.
- Akut porfyri.
- Graviditetens första trimester (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Svåra hudbiverkningar (SCARs)

I mycket sällsynta fall har dödsfall inträffat beroende på allvarliga reaktioner inkluderande Stevens-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.

- Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats vid behandling med Zomylac (se avsnitt 4.8). För att minimera biverkningsrisken måste behandlingstiden hållas så kort som möjligt.
- Patienterna ska informeras om tecken och symtom samt övervakas noggrant för hudreaktioner. Det är störst risk att SJS, TEN och DRESS utvecklas under behandlingens första veckor.
- Om tecken och symtom uppträder som tyder på dessa reaktioner, ska behandlingen med Zomylac sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas (enligt vad som är lämpligt). 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 patienten har utvecklat en allvarlig reaktion såsom SJS, TEN eller DRESS vid användning av Zomylac, får behandlingen inte någonsin återupptas för denna patient. 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 eller 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 patienter

Särskild försiktighet ska alltid iakttas vid behandling av 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.

Täta blodkontroller med veckolånga intervaller rekommenderas vid behandling av äldre patienter.

Patienter med folatbrist

Täta blodkontroller med veckolånga intervaller rekommenderas vid behandling av patienter som är predisponerade för folatbrist. Folattillskott bör också övervägas vid längre tids behandling med Zomylac 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 Zomylac 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 sulfakrystaller har observerats i kyld urin från behandlade patienter. Hos patienter med hypoalbuminemi, till exempel hos patienter som får Zomylac tillsammans med metenamin, kan risken för kristalluri vara förhöjd (se avsnitt 4.5).

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 folatnivåerna kontrolleras under långvarig terapi med Zomylac. Det bör dock påpekas att rubbningar i folsyrametabolismen kan uppträda även utan sänkning av folathalten i serum.

Patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist

Zomylac kan orsaka hemolys hos vissa patienter med brist på glukos-6-fosfatdehydrogenas (G-6-PD). Detta verkar dock inte vara dosrelaterat.

Patienter med svår atopi eller astma bronchiale

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

Metabolism av fenylalanin

Trimetoprim har observerats hämma fenylalaninmetabolismen. Detta anses dock vara utan klinisk betydelse för patienter med fenylketonuri som får adekvat kostbehandling.

Patienter med ökad risk för porfyri

Zomylac 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.

Hypervolemi kan förekomma, särskilt när mycket höga doser ges till patienter med underliggande vaskulära och pulmonella sjukdomar.

Clostridioides difficile

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

Behandling av streptokockfaryngit orsakad av betahemolytiska grupp A-streptokocker

Zomylac 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 Zomylac.

Metabolisk acidosis

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

Etanol

Detta läkemedel innehåller 535 mg alkohol (etanol) per ampull motsvarande 535 mg/5 ml (11 % w/v). Mängden i 5 ml av detta läkemedel motsvarar 13 ml öl eller 5 ml vin. Mängden alkohol i detta läkemedel ger troligtvis inga effekter hos vuxna och ungdomar och dess effekt hos barn är troligtvis inte märkbar. Den kan ha viss effekt hos yngre barn, t.ex. sömnhush.

En dos på 1,25 ml av detta läkemedel som ges till ett barn som är 6 veckor och väger 5 kg ger en exponering av 26,8 mg/kg etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet motsvarande ungefär 4,5 mg/100 ml.

En dos på 2,5 ml av detta läkemedel som ges till ett barn som är 6 månader och väger 7 kg ger en exponering av 38,2 mg/kg etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet motsvarande ungefär 6,4 mg/100 ml.

En dos på 5 ml av detta läkemedel som ges till ett barn som är 6 år och väger 20 kg ger en exponering av 26,8 mg/kg etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet motsvarande ungefär 4,5 mg/100 ml.

En dos på 15 ml av detta läkemedel som ges till en vuxen som väger 70 kg ger en exponering av 23 mg/kg etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet motsvarande ungefär 3,8 mg/100 ml.

Som jämförelse, för en vuxen som dricker ett glas vin eller 500 ml öl, är alkoholkoncentrationen i blodet troligtvis ungefär 50 mg/100 ml.

Alkoholen i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel.

Samtidig användning av läkemedel som innehåller t.ex. propylenglykol eller etanol, kan leda till ackumulering av etanol och orsaka biverkningar, särskilt hos yngre barn med låg eller outvecklad metaboliseringsförmåga.

När en dos ges under en längre tid (t.ex. genom långsam infusion i flera timmar), blir förhöjningen av alkoholkoncentrationen i blodet mindre och effekterna av etanol kan bli lägre. Eftersom detta läkemedel vanligtvis ges långsamt under 1-1,5 timme kan effekten av alkohol vara mindre.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 7,3 mg natrium per ml, motsvarande 1,8 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna). Detta bör beaktas av patienter som ordinerats natriumfattig kost.

Propylenglykol

Detta läkemedel innehåller 450 mg propylenglykol per ml motsvarande 2 250 mg/5 ml.

Samtidig användning av andra substrat för enzymet alkoholdehydrogenas så som etanol kan inducera allvarliga biverkningar hos barn som är yngre än 5 år.

Även om propylenglykol inte har visats orsaka negativa reproduktionseffekter eller negativa effekter på utveckling i djur eller människa kan det passera över till fostret och har påvisats i bröstmjölk.

Därför ska propylenglykol ges till gravida eller ammande patienter efter en individuell bedömning.

Monitorering krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion eftersom biverkningar orsakade av propylenglykol har rapporterats, så som akut njursvikt (akut tubulär nekros) och leversvikt.

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 Zomylac 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). Dessutom ska man undvika att ge trimetoprim/sulfametoxazol till spädbarn yngre än åtta veckor eftersom dessa är predisponerade för hyperbilirubinemi.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Zomylac 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 hypoglykemi 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 relevanta patientgrupper 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 tillrådligt.

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

Azatioprin: Det finns motstridiga kliniska rapporter om 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 Zomylac 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.

Disulfiram: Eftersom detta läkemedel innehåller etanol kan det förekomma interaktioner mellan etanol och disulfiram, vilket kan ge biverkningar. Läs produktresumén för disulfiram för mer information.

Metenamin: Sulfonamider kan kristalliseras i urin när urinen är sur. Användning av metenamin ska undvikas eftersom det orsakar sur urin (se avsnitt 4.4).

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..

Trimetoprim är en folatantagonist och i djurstudier har visats att båda substanserna kan ge upphov till missbildningar hos foster (se avsnitt 5.3).

Trimetoprim är kontraindicerat under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.3). Data från djurstudier har visat en teratogen effekt. Epidemiologiska studier har visat en ökad risk för spontana aborter och medfödda missbildningar, särskilt neuralrörsdefekter, orala spalter och kardiovaskulära defekter, hos barn till mödrar som behandlats med trimetoprim under graviditetens första trimester. Den förmodade verkningsmekanismen tros vara interferens med folater. Användning ska undvikas under den andra och tredje trimestern, om det inte är kliniskt nödvändigt . Om trimetoprim/sulfametoxazol används under graviditet skall folattillskott övervägas.

Mer information om innehållet av etanol i detta läkemedel och neonatal hyperbilirubinemi finns i avsnitt 4.4.

Amning

Trimetoprim och sulfametoxazol utsöndras i modersmjölk men vid terapeutiska doser av Zomylac förväntas inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn. 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.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar såsom yrsel kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Eftersom Zomylac innehåller trimetoprim och en sulfonamid, förväntas 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).

Organsystem	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
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hyperkalemi
	Mycket sällsynta	Hypoglykemi, hyponatremi, minskad aptit, metabol acidosis
Psykiatriska tillstånd	Mycket sällsynta	Depression, hallucinationer
	Ingen känd frekvens	Psykotiska tillstånd
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Mycket sällsynta	Aseptisk meningit*, kramper, perifer neuropati, ataxi, yrsel
Öron och balansorgan	Mycket sällsynta	Vertigo, tinnitus
Blodkärl	Mycket sällsynta	Purpura, polyarteritis nodosa
	Ingen känd frekvens	Cirkulationskollaps
Ögon	Mycket sällsynta	Uveit, uveitsyndrom
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 Hensch-Schönlein, exfoliativ dermatit, fixt läkemedelsutslag, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom (SJS) *, toxisk epidermal nekrolys (TEN) *, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)

	Ingen känd frekvens	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*, akut febril neutrofil dermatos (Sweets syndrom)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	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
Hjärtsjukdomar	Mycket sällsynta	Allergisk myokardit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket sällsynta	Pyrexia
Undersökningar och provtagningar	Mycket sällsynta	Förhöjda transaminaser, förhöjt bilirubin i blodet, förhöjda leverenzymmer

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, pyrexia, 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.

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.

Pulmonära överkänslighetsreaktioner

Hosta, andfåddhet och lunginfiltrat kan vara tidiga tecken på respiratorisk överkänslighet som, även om det är mycket sällsynt, har haft dödlig utgång.

Allvarliga hudreaktioner

Det har förekommit rapporter om livshotande fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsutlösta utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4).

Liksom för alla läkemedel kan allergiska reaktioner, såsom kliande utslag och nässelutslag, uppstå hos patienter som är överkänsliga mot läkemedlets beståndsdelar. Mycket sällsynta fall av akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har observerats (se avsnitt 4.4).

Undersökningar och provtagningar Förhöjda leverenzymmer associerat med behandling av *pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PJP) har observerats.

Intravenös infusion:

Fortsatt infusion av trimetoprim/sulfametoxazol hos patienter med förhöjda leverenzymmer och som har *pneumocystis jirovecii*-pneumoni kan tillåtas vid administrering av intravenöst difenhydramin.

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 via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet

Den högsta tolererade dosen hos människa är inte känd.

- 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 i kombination med 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 agranulocytos), 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.

- Trimetoprim: Sörj för god diures. Surgörning av urinen ökar elimineringen av trimetoprim. 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: Riklig intravenös vätsketillförsel för att bibehålla hög diures, alkalisering med natriumbikarbonat intravenöst. Alkaliseringen bromsar elimineringen av trimetoprim. Risken för oliguri och anuri måste observeras. Vid anuri, initiera dialys. Vid uttalad methemoglobinemi (cyanos), ge metyltjonin 1-2 mg/kg långsamt intravenöst. Annars, symtomatisk behandling. Vid svår sulfhemoglobinemi, eventuell utbytestransfusion.

Allmänna stödåtgärder rekommenderas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Co-trimoxazol är ett antibakteriellt läkemedel som består av två aktiva huvudingredienser, sulfametoxazol och trimetoprim.

Sulfametoxazol är en kompetitiv hämmare av enzymet dihydropteroatsyntas. Det hämmar bakteriens syntes av dihydrofolat genom att förhindra kondenseringen av pteridin med para-aminobensoesyra i 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.

Den synergistiska kombinationen av trimetoprim och sulfametoxazol hämmar två konsekutiva steg i bakteriens folsyraomsättning. Trimetoprim binder till plasmodie-DHFR men inte lika hårt som det bakteriella enzymet. Sulfametoxazol ger kompetitiv hämning av dihydropteroatsyntas, ett enzym som krävs för att bakterien ska kunna omvandla PABA till dihydrofolsyra. När denna metabola väg hämmas förhindras syntesen av tetrahydrofolat och i förlängningen syntesen av bakteriella puriner och DNA, vilket resulterar i en bakteriostatisk effekt.

Trimetoprim och sulfametoxazol blockerar alltså två konsekutiva steg i biosyntesen av puriner och därmed nukleinsyror som är nödvändiga för många bakterier.

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 dihydropteroatsyntas. En annan resistensmekanism är plasmidmedierad och är ett resultat av produktionen av ett förändrat dihydropteroatsyntasenzym med reducerad affinitet för sulfametoxazol jämfört med vildtypenzymet.

Resistens mot trimetoprim sker genom en plasmidmedierad mutation som resulterar i produktion av ett förändrad 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) 2022-08-04.

Patogener	Känslighet	Resistens
<i>Acinetobacter baumannii</i>	≤0,25 mg/l	>4 mg/l
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	≤0,03 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤1 mg/l	>8 mg/l
<i>Campylobacter coli</i>	≤1 mg/ml	>8 mg/l
<i>Campylobacter jejuni</i>	≤2 mg/l	>64 mg/l
<i>Enterobacter cloacae</i>	≤0,125 mg/l	>2 mg/l
<i>Escherichia coli</i>	≤0,125 mg/l	>1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,125 mg/l	>1 mg/l
<i>Klebsiella oxytoca</i>	≤0,03 mg/l	>4 mg/l
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≤0,25 mg/l	>1 mg/l
<i>Mannheimia haemolytica</i>	≤0,016 mg/l	>0,125 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,25 mg/l	>2 mg/l
<i>Morganella morganii</i>	≤0,25 mg/l	>1 mg/l

<i>Proteus mirabilis</i>	≤0,125 mg/l	>1 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤8 mg/l	>64 mg/l
<i>Serratia marcescens</i>	≤0,5 mg/l	>4 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤0,03 mg/l	>1 mg/l
<i>Staphylococcus hyicus</i>	≤0,06 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤0,25 mg/l	>4 mg/l
<i>Streptococcus agalactiae</i>	≤0,125 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Streptococcus canis</i>	≤0,03 mg/l	>0,25 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.

Farmakodynamisk effekt

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.

Känslighet	<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> <i>Chlamydia</i>
------------	--

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

Maximala plasmahalter av trimetoprim och sulfametoxazol är högre och uppnås snabbare efter en timmes intravenös infusion av trimetoprim-sulfametoxazol för infusion än efter oral administrering av en ekvivalent dos av trimetoprim-sulfametoxazol.

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.

Metabolism 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, 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.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min) är halveringstiden av båda substanserna förlängd. Därför krävs dosjustering (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre patienter

En liten minskning i njurclearance av sulfametoxazol, men inte trimetoprim, har observerats hos äldre patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktions- och utvecklingstoxikologi

Vid doser som överstiger de rekommenderade doserna till människa femfaldigt (baserat på kroppsytta) har trimetoprim och sulfametoxazol rapporterats orsaka kluven gom och andra fostermissbildningar hos råttor. Dessa fynd 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 sexfaldigt (baserat på kroppsytta).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykol (E1520)
Trometamol
Natriumhydroxid (E524)
Etanol
Vatten för injektioner

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad ampull

3 år

Lösningen efter öppnande

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats för 5 timmar i 20-25 °C för glukos (5 % w/v = 50 mg/ml), Ringerlösning för injektioner och Dextran 40 intravenös infusion i glukos (5 % w/v) och i 25 timmar i 20-25 °C för NaCl (0,9 % w/v = 9 mg/ml).

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart, såvida inte spädningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om produkten inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstiden och förvaringsförhållandena.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller av typ 1 fiolax-glas à 5 ml med vit one point cut-prick och vitt band. 5 ampuller per bricka, 2 brickor i en kartong med 10 ampuller.

Förpackningsstorlek: 10 × 5 ml ampuller.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Zomylac koncentrat till infusionslösning måste spädas före administrering.

När Zomylac har tillsatts i infusionslösningen ska den skakas noggrant för att säkerställa att den blandas ordentligt.

Vid oklar lösning eller utkristallisering före eller under infusion skall lösningen kasseras.

Spädning bör ske enligt följande:

En ampull (5 ml) tillsätts i 125 ml infusionslösning.

Två ampuller (10 ml) tillsätts i 250 ml infusionslösning.

Tre ampuller (15 ml) tillsätts i 500 ml infusionslösning.

Zomylac är kompatibelt, vid spädning enligt ovan, med följande vätskor:

Glukoslösning för intravenös infusion (5 % w/v = 50 mg/ml)

Natriumkloridlösning för intravenös infusion (0,9 % w/v = 9 mg/ml)

Dextran 40 intravenös infusion BP (10 % w/v) i glukos (5 % w/v)

Ringerlösning för injektion

Lösningens pH är mellan 9,5 och 11,0.

Ingen annan substans får blandas med infusionen.

Infusionstiden bör vara cirka 1 till 1,5 timme, men detta bör vägas mot patientens vätskebehov.

Om begränsning av vätska krävs kan Zomylac administreras i en högre koncentration, 5 ml utspätt i 75 ml glukos 5 % (w/v) i vatten. Infusionstiden bör inte överskrida 1 timme.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Healthcare Ltd.
62 Arclight Building
Triq l-Gharbiel
Is-Swieqi, SWQ 3251
Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

63751

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-02-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-24