

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zomylac 80 mg/ml + 16 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 80 mg sulfametoksatsolia ja 16 mg trimetopriimia.

5 ml Zomylac-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 400 mg sulfametoksatsolia ja 80 mg trimetopriimia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 7,3 mg (0,32 mmol) natriumia, 107 mg etanolia ja 450 mg propyleeniglykolia per millilitra.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Liuos on kirkas neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zomylac-valmisteen parenteraalinen anto on aiheellista, kun hoitoa ei voida toteuttaa suun kautta, esim. leikkauksen jälkeisten infektioiden tai septisten tilojen yhteydessä.

Zomylac-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on tarkoitettu vähintään 6 viikon ikäisille lapsille ja aikuisille (> 18-vuotiaille) seuraavien, valmisteelle herkkien organismien (ks. kohta 5.1) aiheuttamien infektioiden hoitoon:

- ylempien virtsateiden infektiot
- alempien virtsateiden komplisoituneet infektiot
- kroonisen bronkiitin akuutti pahenemisvaihe
- shigelloosi
- *Pneumocystis jirovecii* -sienen aiheuttamien infektioiden ennaltaehkäisy ja hoito.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annossuosituks^{et} akuuteissa infek^{ti}oissa

Aikuiset

Ikä	Annos
Aikuiset (> 18-vuotiaat)	2 ampullia (à 5 ml) aamulla ja illalla. Zomylac-valmisteen enimmäisannos on 3 ampullia (à 5 ml) aamulla ja illalla.

Tavallinen annos lapsille on noin 6 mg trimetopriimia ja 30 mg sulfametoksatsolia painokiloa kohti vuorokaudessa kahteen yhtä suureen annokseen jaettuna. Lasten annostus riippuu iästä ja esitetään alla olevassa taulukossa.

12–18-vuotiaat lapset

Ikä	Annos
Vähintään 12-vuotiaat (12–18-vuotiaat) lapset	2 ampullia (à 5 ml) aamulla ja illalla. Zomylac-valmisteen enimmäisannos on 3 ampullia (à 5 ml) aamulla ja illalla.

Vähintään 6 viikon ja enintään 12 vuoden ikäiset lapset

Ikä	Annos
Vähintään 6 viikon ja enintään 6 kuukauden ikäiset lapset	1,25 ml aamulla ja illalla
Vähintään 6 kuukauden ja enintään 6 vuoden ikäiset lapset	2,5 ml aamulla ja illalla
6–12-vuotiaat lapset	5 ml aamulla ja illalla

Iäkkäät potilaat

Ks. kohta 4.4.

Munuaisten vajaatoiminta (aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset)

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista, enintään 12-vuotiaista lapsista ei ole saatavilla tietoja. Zomylac-valmisteen molempien komponenttien eli trimetopriimin ja sulfametoksatsolin farmakokinetiikka pediatriisilla potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, riippuu potilaan iästä, ks. kohta 5.2.

Annossuositukset munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille esitetään alla olevassa taulukossa:

Kreatiniinipuhdistuma (normaaliarvo 60–120 ml/min)	Seerumin kreatiniiniarvo (normaaliarvo 45–115 mikromol/l)	Annossuositus munuaisten vajaatoiminnassa
> 25 ml/min	< 320 mikromol/l	2 ampullia (à 5 ml) aamulla ja illalla
25–15 ml/min	320–405 mikromol/l	2 ampullia (à 5 ml) aamulla ja illalla 3 vuorokauden ajan, minkä jälkeen 2 ampullia (à 5 ml) 24 tunnin välein niin kauan kuin kontrollianalyysin sallii
< 15 ml/min	> 405 mikromol/l	Hoitoa ei suositella

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sulfametoksatsolin plasmapitoisuutta tulee seurata hoidon aikana 12 tunnin kuluttua annoksen antamisen jälkeen aina 2 tai 3 vuorokauden välein. Hoito on keskeytettävä, jos pitoisuus suurenee yli arvon 600 mikromol/l. Jos pitoisuus on alle 500 mikromol/l, hoitoa jatketaan suositellun annostuksen mukaisesti.

Pneumocystis jirovecii -keuhkotulehdus (PJP)

Hoito (aikuiset ja yli 6 viikon ikäiset lapset)

15–20 mg trimetopriimia ja 75–100 mg sulfametoksatsolia painokiloa kohti jaettuna kahteen tai useampaan annokseen vuorokaudessa. Potilas on siirrettävä suun kautta annettavaan hoitoon mahdollisimman pian. Trimetopriimin tavoitepitoisuus seerumissa on $5 \geq$ mikrog/ml.

Ennaltaehkäisy

Tavanomainen suositeltu annos (laskimoon tai suun kautta) koko riskialttiin vaiheen ajan.

Antotapa

Laskimoinfuusio.

Zomylac-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on tarkoitettu AINOASTAAN laskimoon annettavaksi, ja se on laimennettava ennen antoa (ks. kohta 6.6).

Pääsääntöisesti Zomylac-valmistetta tulisi antaa infuusiona vain, jos hoidon antaminen suun kautta ei ole mahdollista.

Enimmäisannostusta ei saa käyttää kolmea peräkkäistä päivää pidempään.

Infuusion keston tulee olla 1–1,5 tuntia potilaan nesteytyksen tarpeesta riippuen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys sulfonamideille, trimetopriimille, trimetopriimille/sulfametoksatsolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat.
- Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, joille ei voida tehdä toistuvasti plasman lääkepitoisuuksien mittauksia.
- Aiempi trimetopriimin ja/tai sulfonamidien aiheuttama immuunitrombositopenia.
- Zomylac-valmistetta ei saa antaa alle 6 viikon ikäisille vauvoille.
- Akuutti porfyria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikeat ihoreaktiot

Vaikeita reaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysyä, lääkeihottumaa, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS), fulminanttia rasvamaksaa, agranulosytoosia, aplastista anemiamia, muita veren dyskrasioita ja hengitysteiden yliherkkyyttä, sekä niihin liittyviä hyvin harvinaisia kuolemantapauksia, on esiintynyt.

- Zomylac-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu hengenvaarallisia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysyä (TEN) ja lääkeihottumaa, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS).
- Haittavaikutusten riskin pienentämiseksi hoidon kesto on pidettävä mahdollisimman lyhyenä.
- Ihoreaktioiden merkeistä ja oireista on kerrottava potilaille, ja potilaita on seurattava tarkasti niiden varalta. SJS-, TEN- ja DRESS-reaktioiden ilmaantumisen riski on suurimmillaan ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.
- Jos SJS- tai TEN-reaktioiden oireita tai merkkejä (esim. etenevä ihottuma, johon liittyy usein rakkuloita tai limakalvomuutoksia) tai DRESS-oireyhtymän oireita tai merkkejä (esim. kuume, eosinofilia) todetaan, Zomylac-hoito on lopetettava (ks. kohta 4.8).
- SJS-, TEN- tai DRESS-reaktioiden hoidossa saavutetaan parhaat tulokset, jos sairaus diagnosoidaan varhaisessa vaiheessa ja sen mahdollisesti aiheuttaneen lääkkeen käyttö lopetetaan välittömästi. Hoitoennuste on parempi, jos lääkitys lopetetaan varhaisessa vaiheessa.
- Jos potilaalle kehittyy SJS, TEN tai DRESS Zomylac-valmisteen käytön aikana, hänelle ei saa enää koskaan antaa trimetopriimi- tai sulfametoksatsolihoitoa.
- Jos hoidon alussa ilmaantuu yleistynyttä kuumeista eryteemaa, johon liittyy märkärakkuloita, on syytä epäillä akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP, ks. kohta 4.8). Se vaatii hoidon lopettamista ja on vasta-aihe trimetopriimi- tai sulfametoksatsolihoitoon antamiselle jatkossa joko yksin tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa.

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH)

Trimetopriimilla/sulfametoksatsolilla hoidetuilla potilailla on raportoitu hyvin harvoin HLH-tapauksia. HLH on hengenvaarallinen oireyhtymä, johon liittyy patoginen immuunijärjestelmän aktivaatio. Sille ovat ominaisia voimakkaan systeemisen tulehduksen kliiniset merkit ja oireet (esim. kuume, hepatosplenomegalia, hypertriglyseridemia, hypofibrinogenemia, suuri seerumin ferritiinipitoisuus, sytopeniat ja hemofagosytoosi). Jos varhaisia immuunijärjestelmän patologisen aktivoitumisen merkkejä ilmaantuu, potilaan tila on arvioitava välittömästi. Jos HLH todetaan, trimetopriimi-/sulfametoksatsolihoito on lopetettava.

Hengitysteihin kohdistuva toksisuus

Trimetopriimi-/sulfametoksatsolihoidon aikana on raportoitu hyvin harvinaisia ja vaikeita hengityselintoksisia tapahtumia, jotka ovat joissakin tapauksissa edenneet akuutiksi hengitysvaikeusoireyhtymäksi (ARDS). Keuhko-oireiden, kuten yskän, kuumeen ja hengenahdistuksen, ilmeneminen yhdessä kuvantamistutkimuksessa havaittavien keuhkoinfiltraattien kanssa sekä keuhkojen toiminnan heikkeminen voivat olla ARDS:n ensimerkkejä. Tällaisissa tilanteissa trimetopriimi-/sulfametoksatsolihoito on lopetettava ja potilaalle on annettava asianmukaista hoitoa.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden potilaiden hoidossa on aina suositeltavaa noudattaa erityistä varovaisuutta. Etenkin munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminnan mahdollisuus on otettava huomioon, ja annosta on tarpeen mukaan säädettävä vastaavasti (annossuositukset munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, ks. kohta 4.2). Haittatapahtumien ilmaantuvuus on iäkkäillä potilailla suurempi ja liittyy ilmeisesti annokseen ja hoidon keston.

Iäkkäitä potilaita hoidettaessa suositellaan viikoittain toistuvia verikokeita.

Potilaat, joilla on folaatin puutos

Viikoittain toistuvia verikokeita suositellaan hoidettaessa potilaita, joilla on taipumus folaatin puutukseen. Jos potilas saa pitkäkestoista ja suuriannoksista Zomylac-hoitoa, on syytä harkita folaattilisän käyttöä. Se on kuitenkin aloitettava varoen, ettei se häiritsisi hoidon antimikrobista vaikutusta (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on vakavia hematologisia häiriöitä

Potilaille, joilla on vakavia hematologisia häiriöitä, saa antaa Zomylac-valmistetta ainoastaan huolellisessa seurannassa (ks. kohta 4.8). Trimetopriimi-/sulfametoksatsolihoidon antaminen solunsalpaajahoitoa saaville potilaille ei ole vaikuttanut luuytimeen tai ääreisvereen lainkaan tai juuri lainkaan.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoito vaatii erityistoimenpiteitä (ks. kohta 4.2).

Virtsantuotanto

Riittävästä virtsanerityksestä on huolehdittava koko hoidon ajan. Kristalluriasta on saatu näyttöä vain harvoin *in vivo*, mutta hoitoa saaneiden potilaiden jäähtyneessä virtsassa on todettu sulfonamidikiteitä. Kristallurian riski saattaa olla suurentunut potilailla, joilla on hypoalbuminemia, kuten esimerkiksi potilailla, jotka saavat Zomylac-valmistetta yhdessä metenamiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

Seuranta pitkäkestoisen hoidon aikana

Potilaita on seurattava huolellisesti pitkäkestoisen hoidon aikana. Seurannan yhteydessä on tarkistettava säännöllisesti kliiniset parametrit ja laboratorioparametrit, kuten hematologia, veren kemia ja maksan toimintakokeet.

Epilepsialääkkeet

Folaattipitoisuuksia on seurattava, jos pitkäkestoista Zomylac-hoitoa annetaan samanaikaisesti epilepsialääkkeiden, kuten fenytoiinin, primidonin ja barbituraattien, kanssa. On kuitenkin syytä muistaa, että foolihappoaineenvaihdunnan häiriöitä voi esiintyä myös ilman seerumin folaattipitoisuuksien laskua.

Potilaat, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos

Hemolyyysiä voi esiintyä potilailla, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin (G-6-PD) puutos. Se ei ilmeisesti riipu annoksesta.

Potilaat, joilla on vaikea atopia tai keuhkoastma

Vaikeaa atopiaa tai keuhkoastmaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Fenyylialaniinin metabolia

Trimetopriimin on todettu estävän fenyylialaniinin metaboliaa. Tätä ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä fenyyliketonuriaa sairastaville potilaille, jotka saavat riittävää ruokavaliohoitoa.

Potilaat, joilla on porfyrian riski

Zomylac-valmisteen antamista potilaille, joilla on tai epäillään olevan porfyrian kehittymisen riski, on vältettävä. Sekä trimetopriimin että sulfonamidien (vaikkakaan ei nimenomaisesti sulfametoksatsolin) käyttöön on liittynyt porfyrian kliinistä pahenemista.

Potilaat, joilla on hyperkalemia ja hyponatremia

Seerumin kalium- ja natriumpitoisuuksia on syytä seurata tiiviisti, jos potilaalla on hyperkalemian ja hyponatremian riski.

Hypervolemiaa voi esiintyä etenkin, jos hyvin suuria annoksia annetaan potilaille, joilla on piileviä verisuoni- ja keuhkosairauksia.

Clostridioides difficile

Clostridioides difficile -bakteerin aiheuttamaa ripulia / pseudomembranoottista koliittia voi esiintyä. Siksi ripuloivia potilaita on seurattava huolellisesti.

Ryhmän A beetahemolyyttisten streptokokkien aiheuttaman streptokokkifaryngiitin hoito

Zomylac-valmistetta ei pidä käyttää ryhmän A beetahemolyyttisten streptokokkien aiheuttaman streptokokkifaryngiitin hoitoon. Penisilliini on Zomylac-valmistetta tehokkaampi näiden taudinaiheuttajien häätämiseen suunielusta.

Metabolinen asidoosi

Zomylac-valmisteen käyttöön on liittynyt metabolistaa asidoosia tapauksissa, joissa muut mahdolliset aiheuttajat on suljettu pois. Tiivistä seurantaa suositellaan aina, kun metabolistaa asidoosia epäillään.

Etanoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 535 mg alkoholia (etanolia) per ampulli, joka vastaa 535 mg/5 ml (11 % w/v). Alkoholimäärä 5 ml:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa 13 ml:aa olutta tai 5 ml:aa viiniä. Tämän lääkevalmisteen sisältämällä alkoholimäärällä ei todennäköisesti ole vaikutusta aikuisiin tai nuoriin, eivätkä vaikutukset lapsiin todennäköisesti ole havaittavia. Pienillä lapsilla saattaa esiintyä joitain vaikutuksia, kuten uneliaisuutta.

Yksi 1,25 ml:n annos tätä lääkevalmistetta annettuna 6 kuukauden ikäiselle lapselle, joka painaa 7 kg, aiheuttaa etanolialtistuksen 19 mg/kg, joka saattaa nostaa veren alkoholipitoisuuden noin tasolle 3,1 mg/100 ml.

Yksi 2,5 ml:n annos tätä lääkevalmistetta annettuna 6-vuotiaalle lapselle, joka painaa 20 kg, aiheuttaa etanolialtistuksen 5,4 mg/kg, joka saattaa nostaa veren alkoholipitoisuuden noin tasolle 0,9 mg/100 ml.

Yksi 5 ml:n annos tätä lääkevalmistetta annettuna 12-vuotiaalle lapselle, joka painaa 35 kg, aiheuttaa etanolialtistuksen 15,3 mg/kg, joka saattaa nostaa veren alkoholipitoisuuden noin tasolle 2,5 mg/100 ml.

Yksi 15 ml:n annos tätä lääkevalmistetta annettuna 70 kg painavalle aikuiselle aiheuttaa etanolialtistuksen 23 mg/kg, joka saattaa nostaa veren alkoholipitoisuuden noin tasolle 3,8 mg/100 ml. Vertailun vuoksi, kun aikuinen juo lasillisen viiniä tai 500 ml olutta, veren alkoholipitoisuus on todennäköisesti noin 50 mg/100 ml.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholi saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Samanaikainen anto esimerkiksi propyleeniglykolia tai etanolia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa etanolin kumuloitumiseen ja aiheuttaa haittavaikutuksia erityisesti pienille lapsille, joiden metaboliakyky on alhainen tai kehittymätön. Kun annos annetaan pitkäkestoisesti (esimerkiksi useita tunteja kestäväna hitaana infuusiona), veren alkoholipitoisuus nousee vähemmän ja etanolin vaikutukset saattavat olla vähäisempiä. Koska tätä lääkevalmistetta annetaan tavallisesti hitaasti 1–1,5 tunnin ajan, alkoholin vaikutukset saattavat olla vähäisempiä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 7,3 mg natriumia per millilitra, joka vastaa 1,8 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Tämä on otettava huomioon potilailla, joilla on ruokavalion natriumrajoitus.

Propyleeniglykoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 450 mg propyleeniglykolia per millilitra, joka vastaa 2 250 mg/5 ml. Yhtäaikainen anto alkoholidehydrogenaasin substraatin kuten etanolin kanssa saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia alle 5-vuotiaalle lapsille.

Vaikka propyleeniglykolin ei ole osoitettu aiheuttavan lisääntymis- tai kehitystoksisuutta eläimillä tai ihmisillä, se voi kulkeutua sikiöön ja sitä on havaittu maidossa. Siksi propyleeniglykolin antoa raskaana oleville ja imettäville potilaille tulee harkita tapauskohtaisesti.

Lääkärin on valvottava niiden potilaiden hoitoa, joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta, sillä erilaisia propyleeniglykoliin liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaisten toimintahäiriöitä (akuutti tubulusnekroosi), akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja maksan toimintahäiriöitä on raportoitu.

Raskaus ja imeväiset

Sulfametoksatsoli kilpailee bilirubiinin kanssa plasman albumiiniin sitoutumisesta. Lääkepitoisuus pysyy merkittävänä vastasyntyneen elimistössä useiden päivien ajan, joten vastasyntyneen hyperbilirubinemian nopeutumisen ja pahenemisen riski voi olla olemassa jos äidille annetaan

Zomylac-hoitoa lähellä synnytystä, ja siihen voi teoriassa liittyä kernikteruksen riski. Teoreettinen riski koskee erityisesti pediatria potilaita, joilla on suurentunut hyperbilirubinemian riski, esim. keskoset ja glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutosta sairastavat potilaat (ks. kohta 4.6). Trimetopriimi-/sulfametoksatsolihoito on syytä välttää myös alle 8 viikon ikäisillä vauvoilla hyperbilirubinemia-alttiuden vuoksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien käyttö yhdessä Zomylac-valmisteen kanssa voi vaatia annoksen säätämistä.

Siklosporiini: Korjaantuvaa munuaisten toiminnan heikentymistä on todettu munuaissiirtopotilailla, jotka saivat samanaikaisesti trimetopriimi-/sulfametoksatsolihoitoa ja siklosporiinia.

Fenytoiini: Trimetopriimi-/sulfametoksatsolihoito estää fenytoiinin metaboliaa ja lisää sen vaikutusta. Yhdistelmähoidossa plasman fenytoiinipitoisuutta on syytä seurata.

Sulfonyyliurea: Useita hypoglykemia tapauksia on esiintynyt potilailla, jotka saivat eri sulfonyyliureoita (klooripropamidi, glibenklamidi, glipitsidi) yhdessä trimetopriimi-/sulfametoksatsolihoitoon kanssa. Kokeellisissa tutkimuksissa molempien yhdisteiden on osoitettu pienentävän tolbutamidin puhdistumaa. Relevanteilla potilasryhmillä tehdyt yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, ettei trimetopriimillä/sulfametoksatsolilla ole farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia glibenklamidin kanssa.

Varfariini: Trimetopriimi-/sulfametoksatsolihoito estää varfariinin metaboliaa ja voimistaa sen vaikutusta. Varfariinin metabolia estyy stereoselektiivisesti, mikä suurentaa varfariinin voimakkaimman enantiomeerin pitoisuutta plasmassa. Antikoagulanttihoitoon huolellista seurantaa suositellaan trimetopriimi-/sulfametoksatsolihoitoon aikana.

Tsidovudiini: Tsidovudiini pidentää trimetopriimin puoliintumisaikaa 77 %:lla, sulfametoksatsolin puoliintumisaikaa 39 %:lla ja asetyyliisulfametoksatsolin puoliintumisaikaa 115 %:lla, mikä viittaa siihen, että tsidovudiini suurentaa trimetopriimin/sulfametoksatsolin annoksesta riippuvien haittavaikutusten riskiä. Trimetopriimi-/sulfametoksatsolihoito ei ilmeisesti kuitenkaan vaikuta tsidovudiinin kinetiikkaan. Yksittäisissä tapauksissa tsidovudiinin ja trimetopriimin/sulfametoksatsolin samanaikainen käyttö voi suurentaa hematologisten haittavaikutusten riskiä. Jos yhdistelmähoito katsotaan tarpeelliseksi, veriarvojen seurantaa on syytä harkita.

Muut yhteisvaikutukset ja yhteisvaikutukset, joiden kliinistä merkitystä ei ole varmistettu

Tiatsidit: Trombosytopenian riski, purppuran kanssa tai ilman, on ilmeisesti suurentunut iäkkäillä potilailla, jotka saavat samanaikaisesti diureetteja (pääasiassa tiatsideja).

Pyrimetamiini: Yksittäisten raporttien mukaan potilaille, jotka saavat malarian estohoitoa yli 25 mg:n viikkoannoksina, voi kehittyä megaloblastinen anemia samanaikaisen trimetopriimi-/sulfametoksatsolihoitoon aikana.

Rifampisiini: Rifampisiinin ja trimetopriimin/sulfametoksatsolin samanaikainen anto voi lyhentää trimetopriimin puoliintumisaikaa plasmassa noin viikon kuluttua, mutta tällä ei ilmeisesti ole kliinistä merkitystä.

Digoksiini: Trimetopriimi ilmeisesti vähentää digoksiinin tubulaarista erittymistä ja suurentaa siten sen pitoisuuksia plasmassa. Tätä on todettu iäkkäillä potilailla, jotka saivat trimetopriimia monoterapiana.

Lamivudiini: Profylaktisten trimetopriimi-/sulfametoksatsoliannosten anto suurentaa lamivudiinin pitoisuutta plasmassa 40 %:lla. Trimetopriimi saattaa estää lamivudiinin erittymistä munuaisten kautta. Lamivudiini ei vaikuta trimetopriimin tai sulfametoksatsolin farmakokinetiikkaan.

Jos trimetopriimia annetaan samanaikaisesti sellaisten yhdisteiden kanssa, jotka muodostavat kationeja fysiologisessa pH:ssa ja erittyvät osittain tubuluste kautta (prokaiiniamidi, amantadiini), tämän prosessin kilpaileva esto saattaa suurentaa toisen tai molempien aineiden pitoisuutta plasmassa.

Hyperkalemia: Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää muita mahdollisesti hyperkalemiaa aiheuttavia lääkkeitä, kuten ACE:n estäjiä, angiotensiinireseptorin salpaajia ja kaliumia säästäviä diureetteja, kuten spironolaktonia. Samanaikainen trimetopriimi-/sulfametoksatsolihoito voi aiheuttaa kliinisesti merkityksellisen hyperkalemian.

Atsatiopriini: Ristiriitaisten kliinisten tietojen mukaan atsatiopriinilla ja trimetopriimilla/sulfametoksatsolilla on raportoitu yhteisvaikutuksia, jotka suurentavat myelosuppression riskiä.

Metotreksaatti: Trimetopriimi-/sulfametoksatsolihoito voi estää metotreksaatin sitoutumista proteiineihin ja munuaiskuljetusta ja siten voimistaa sen vaikutusta. Jos Zomylac-hoito katsotaan asianmukaiseksi muita folaattipitoisuutta pienentäviä lääkkeitä kuten metotreksaattia saaville potilaille, tulee harkita folaattisän käyttöä (ks. kohta 4.4).

Repaglinidi: Trimetopriimi saattaa suurentaa repaglinidialtistusta, mikä voi johtaa hypoglykemiaan.

Foolihappo: Foolihappolisän on osoitettu häiritsevän trimetopriimin/sulfametoksatsolin antimikrobista vaikutusta. Tätä on todettu *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumeen ennaltaehkäisyssä ja hoidossa.

Disulfiraami: Tämä lääkevalmiste sisältää etanolia, joten etanolin ja disulfiraamin väliset yhteisvaikutukset voivat aiheuttaa haittavaikutuksia. Lisätietoja on disulfiraamin valmisteyhteenvedossa.

Metenamiini: Sulfonamidit voivat muodostaa kiteitä virtsassa, jos virtsa on hapanta. Metenamiinin käyttöä tulee välttää, koska se happamoittaa virtsaa (ks. kohta 4.4).

Vaikutukset laboratorikokeisiin:

Trimetopriimi saattaa häiritä seerumin/plasman kreatiniinimäärityksiä, jos reagenssina käytetään emäksistä pikriinihappoa. Tämä voi johtaa seerumin/plasman kreatiniiniarvon yliarviointiin noin 10 %:lla. Kreatiniinin tubulaarisen erittymisen toiminnallinen esto voi aiheuttaa virheellistä kreatiinipuhdistuman laskennallisen arvon laskua.

Trimetopriimi häiritsee seerumin metotreksaattimäärityksiä, jos analyysissä käytetään *Lactobacillus casei* -dihydrofolaattireduktaasia. Häiriövaikutusta ei esiinny, jos metotreksaatti mitataan radioimmunomäärityksellä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli läpäisee istukan, ja turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu. Trimetopriimi on folaattiantagonisti, ja eläintutkimukset ovat osoittaneet, että molemmat lääkeaineet voivat aiheuttaa sikiön epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Ihmisistä saadut tapaukset ovat osoittaneet, että folaattiantagonistille altistumisen ja epämuodostumien välillä voi olla yhteys. Trimetopriimia/sulfametoksatsolia ei pidä käyttää raskauden aikana eikä etenkin raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, ellei hoito ole ehdottoman välttämätöntä. Jos trimetopriimia/sulfametoksatsolia käytetään raskauden aikana, folaattisän käyttöä on syytä harkita.

Lisätietoja tämän lääkevalmisteen sisältämästä etanolista ja vastasyntyneen hyperbilirubinemiasta on kohdassa 4.4.

Imetys

Trimetopriimi ja sulfametoksatsoli erittyvät äidinmaitoon, mutta hoitoannoksia käytettäessä vauvaan kohdistuvat vaikutukset ovat epätodennäköisiä. Trimetopriimin/sulfametoksatsolin antoa on vältettävä raskauden loppuvaiheessa ja imetyksen aikana, jos äidillä tai lapsella on hyperbilirubinemian riski tai tämä riski on suurentunut.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Haittavaikutukset, kuten huimaus, voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Zomylac sisältää trimetopriimia ja sulfonamidia, joten näiden lääkeaineiden haittavaikutusten esiintyvyyden odotetaan vastaavan aiemmin kertynyttä kattavaa kokemusta.

Haittavaikutusten esiintyvyydet hyvin yleisestä harvinaiseen on määritetty kulkaistuista laajoista kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella. Hyvin harvinaiset haittavaikutukset on laskettu pääasiassa markkinoille tulon jälkeisistä tiedoista, ja tämä yleisyysluokka viittaa raportoituihin tapauksiin eikä todelliseen esiintyvyyteen. Haittavaikutusten ilmaantuvuus saattaa vaihdella myös käyttöaiheen mukaan.

Haittavaikutukset luokitellaan ja jaetaan esiintyvyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	<i>Candida</i> -infektiot
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Leukopenia, neutropenia, trombosytopenia, agranulosytoosi, megaloblastinen anemia, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, methemoglobinemia, eosinofilia, hemolyysi tietyillä herkillä potilailla, joilla on G-6-PD-puutos.
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	Seerumitauti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Hyperkalemia
	Hyvin harvinainen	Hypoglykemia, hyponatremia, ruokahalun vähentyminen, metabolinen asidoosi
Psyykkiset häiriöt	Hyvin harvinainen	Masennus, aistiharhat
	Tuntematon	Psykoottinen häiriö
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
	Hyvin harvinainen	Aseptinen aivokalvotulehdus*, kouristukset, perifeerinen neuropatia, ataksia, huimaus
Kuulo ja tasapainoelin	Hyvin harvinainen	Kiertohuimaus, korvien soiminen
Verisuonisto	Hyvin harvinainen	Purppura, polyarteritis nodosa
Silmät	Hyvin harvinainen	Uveitti, uveittioireyhtymä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	Yskä*, hengenahdistus*, keuhkoinfiltraatit*
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, ripuli

	Melko harvinainen	Oksentelu
	Hyvin harvinainen	Kielitulehdus, suutulehdus, pseudomembranoottinen koliitti, haimatulehdus
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Kolestaattinen keltaisuus ¹ , maksanekroosi ¹ .
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Ihottuma
	Hyvin harvinainen	Valoherkkyysreaktio, angioedeema, Henoch-Schönleinin purppuraa muistuttava yliherkkyysvaskuliitti, eksfoliativinen dermatiitti, toistopunoittuma, erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS)*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)*, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
	Tuntematon	Lääkeihottumat, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS)*, akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi (Sweetin oireyhtymä)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	Nivelkipu, lihaskipu, systeeminen lupus erythematosus
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	Munuaisten toiminnan heikentyminen (raportoidaan joskus munuaisten vajaatoimintana), tubulointerstiaalinen nefriitti ja munuaisperäinen asidoosi
Sydän	Hyvin harvinainen	Allerginen sydänlihastulehdus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin harvinainen	Kuume
Tutkimukset	Hyvin harvinainen	Transaminaasiarvojen nousu, veren bilirubiiniarvon nousu, maksaentsyymiarvojen nousu

¹Kolestaattinen keltaisuus ja maksanekroosi voivat johtaa kuolemaan.

*Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset annetaan alla.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Pneumocystis jirovecii -keuhkokuumeen (PJP) hoitoon liittyvät vaikutukset

Hyvin harvinaiset: Vaikeat yliherkkyysreaktiot, ihottuma, kuume, neutropenia, trombosytopenia, maksa-arvojen nousu, rabdomyolyyysi, hyperkalemia, hyponatremia.

PJP:n hoitoon käytettävien suurten annosten yhteydessä on raportoitu vaikeita yliherkkyysreaktioita, jotka ovat vaatineet hoidon lopettamista. Vaikeita yliherkkyysreaktioita on raportoitu PJP-potilailla, jotka ovat altistuneet uudelleen trimetopriimille/sulfametoksatsolille joskus vain joitakin päiviä kestäneen hoidon jälkeen.

Rabdomyolyyssia on raportoitu HIV-positiivisilla potilailla, jotka saivat trimetopriimia/sulfametoksatsolia PJP:n ennaltaehkäisyyn tai hoitoon.

Aseptinen aivokalvotulehdus

Aseptinen aivokalvotulehdus korjaantui nopeasti lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen, mutta uusiutui useissa tapauksissa potilaiden altistuttua uudelleen joko trimetopriimille/sulfametoksatsolille tai pelkälle trimetopriimille.

Keuhkojen yliherkkyysreaktiot

Yskä, hengenahdistus ja keuhkoinfiltraatit saattavat olla varhaisia merkkejä hengitysteiden yliherkkyystä, joka on hyvin harvoin johtanut kuolemaan.

Vaikeat ihoon liittyvät haittavaikutukset: (SCAR)

Stevens-Johnsonin oireyhtymän (SJS), toksisen epidermaalisen nekrolyysin (TEN) ja lääkehottuman, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS), on raportoitu olleen henkeä uhkaavia (ks. kohta 4.4).

Kuten minkä tahansa muunkin lääkkeen käytön yhteydessä, allergisia reaktioita, kuten kutisevaa ihottumaa ja nokkosihottumaa, voi esiintyä potilailla, jotka ovat yliherkkiä lääkkeen ainesosille. Hyvin harvoin on todettu akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.4).

Tutkimukset

Pneumocystis jirovecii -keuhkokuumeen (PJP) hoitoon liittyvää maksaentsyymiarvojen nousua on todettu.

Laskimoinfuusio:

Jatkuva trimetopriimi-/sulfametoksatsoli-infuusio voidaan sallia *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumetta sairastaville potilaille, joiden maksaentsyymiarvot ovat koholla, mikäli heille annetaan laskimoon difenhydramiinia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Toksisuus

Ihmisten enimmäisannosta ei tunneta.

- Trimetopriimi: enintään 700 mg kerta-annoksena 2–3-vuotiaalle lapselle ei aiheuttanut mitään oireita. 8 g aikuiselle aiheutti lievän myrkytyksen.
- Sulfonamidit: Suurten määrien ottaminen satunnaisesti suun kautta on harvinaisissa tapauksissa aiheuttanut vaikean myrkytyksen. Vuorokauden aikana otettu 43 g:n kokonaisannos aiheutti aikuiselle kuolemaan johtaneen myrkytyksen (sulfhemoglobinemian ja methemoglobinemian). HUOM: allergiaoireita esiintyi. Imeväisillä on kernikteruksen riski.

Oireet ja merkit

- Trimetopriimi: Pahoinvointi, oksentelu, päänsärky, huimaus. Ihoreaktiot (folaatien puutoksen oireet, joihin sisältyy esim. verta muodostaviin elimiin kohdistuvia vaikutuksia, jos suuria annoksia annetaan pitkäkestoisesti tai jos suuria annoksia annetaan potilaille, joiden munuaiset toimivat hyvin heikosti). Luuydinlammaa on raportoitu akuutin trimetopriimiyliannostuksen yhteydessä.
- Sulfonamidit: Pahoinvointi, oksentelu. Kristalluria, hematuria, oliguria ja anuria. Hypoglykemia, toisinaan methemoglobinemia, syanoosi, maksan vajaatoiminta, sulfhemoglobinemia. Keskushermostoon kohdistuvat vaikutukset. Yliherkkyysoireet, kuten hematologiset muutokset (kuolemaan johtava agranulosytoosi), nokkosihottuma, polyneuriitti, aivo-oireet.

Hoito

Munuaisten toiminnasta riippuen nesteiden antoa suositellaan, jos virtsaneritys on vähäistä. Sekä trimetopriimi että sulfametoksatsoli ovat poistettavissa hemodialyysillä. Peritoneaaldialyysi ei kuitenkaan ole tehokas keino.

- Trimetopriimi: varmista riittävä diureesi. Virtsan happamoittaminen lisää trimetopriimin eliminaatiota. Oireenmukainen hoito. (Kalsiumfolinaattia annetaan ennaltaehkäisevästi veren muutosten välttämiseksi, jos munuaistoiminta on hyvin heikkoa ja annokset suuria, sekä annettaessa suuria annoksia pitkäkestoisesti).
- Sulfonamidit: Rungas laskimonsisäinen nesteytys diureesin pitämiseksi riittävän suurena; alkalisointi laskimoon annettavalla natriumbikarbonaatilla. Alkalisointi hidastaa trimetopriimin eliminaatiota. Oligurian ja anurian riski on otettava huomioon. Jos anuriaa esiintyy, on aloitettava dialyysihoito. Jos voimakasta methemoglobinemiaa (syanoosia) esiintyy, potilaalle on annettava metyylylitioniinia 1–2 mg/kg hitaasti laskimoon. Muutoin hoito on oireenmukaista. Jos vaikeaa sulfhemoglobinemiaa esiintyy, on ehkä tehtävä verenvaihto.

Yleisiä tukitoimenpiteitä suositellaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sulfonamidien ja trimetopriimin yhdistelmävalmisteet, myös johdokset, ATC-koodi: J01EE01

Vaikutusmekanismi

Kotrimoksatsoli on bakteerilääke, joka koostuu kahdesta vaikuttavasta aineesta, sulfametoksatsolista ja trimetopriimista.

Sulfametoksatsoli on dihydropteroaattisyntaasientsyymiin kilpaileva estäjä, joka estää dihydrofolaatin bakteerisynteesiä estämällä bakteerisolussa pteridiinin kondensaation para-aminobentsoehapon kanssa, mikä johtaa bakteriostaasiin. Trimetopriimi estää palautuvasti bakteerien dihydrofolaatireduktaasientsyymiä (DHFR), joka vaikuttaa folaatien metaboliareitissä muuttamalla dihydrofolaatia tetrahydrofolaatiksi. Olosuhteista riippuen vaikutus voi olla bakteereita tappava.

Trimetopriimin ja sulfametoksatsolin synergistinen yhdistelmä estää foolihapon bakteerimetaboliassa kahta peräkkäistä vaihetta. Trimetopriimi sitoutuu plasmidien DHFR:hon, mutta ei yhtä voimakkaasti kuin bakteerien entsyymi. Sulfametoksatsoli estää kilpailevasti dihydropteroaattisyntaasientsyymiä, joka vastaa PABA:n muuttumisesta dihydrofoolihapoksi bakteerissa. Tämän reitin esto estää tetrahydrofolaatien synteesin ja lopulta bakteerien puriinien ja DNA:n synteesin, millä on bakteriostaattinen vaikutus.

Näin trimetopriimi ja sulfametoksatsoli salpaavat kahta peräkkäistä vaihetta puriinien biosynteesissä ja siten myös monille bakteereille välttämättömien nukleinihappojen biosynteesissä.

Resistenssi

In-vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että bakteeriresistenssi voi kehittyä hitaammin sulfametoksatsolin ja trimetopriimin yhdistelmää käytettäessä kuin pelkkää sulfametoksatsolia tai pelkkää trimetopriimia käytettäessä.

Resistenssi sulfametoksatsolille voi kehittyä useiden eri mekanismien kautta. Bakteerien mutaatiot suurentavat PABA-pitoisuutta, jolloin sulfametoksatsoli jää kilpailussa toiseksi ja dihydropteroaattisyntetaasientsyymiin estovaikutus heikkenee. Toinen resistenssimekanismi on plasmidivälitteinen ja seurausta muuttuneen dihydropteroaattisyntetaasin tuotannosta. Tämän muuttuneen dihydropteroaattisyntetaasin affiniteetti sulfametoksatsolille on heikentynyt villityypin entsyymiin verrattuna.

Trimetopriimiresistenssi kehittyi plasmidivälitteisen mutaation kautta, jonka seurauksena muodostuu muuttunutta dihydropteroaattisyntetaasia, jonka affiniteetti trimetopriimille on heikentynyt villityypin entsyymiin verrattuna.

Herkkyystestien raja-arvot

Trimetopriimin ja sulfametoksatsolin testauksessa on käytetty tavanomaista laimennossarjaa. Seuraavat pienimmät bakteerien kasvua estävät pitoisuudet määritettiin herkkien ja resistenttien bakteerien osalta:

EUCAST-raja-arvot (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) 2022-08-04.

Taudinaiheuttajat	Herkkyys	Resistenssi
<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

Arviointitasoja koskevat bakteerien kasvua estävät pitoisuudet viittaavat trimetopriimin osuuteen vaikuttavien aineiden yhdistelmässä (1 osa trimetopriimia ja 19 osaa sulfametoksatsolia).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Suurin osa yleisistä taudinaiheuttajabakteereista on herkkiä trimetopriimille ja sulfametoksatsolille *in vitro* pitoisuuksina, jotka ovat huomattavasti pienempiä kuin suositelluilla annoksilla saavutettavat pitoisuudet veressä, kudosteissa ja virtsassa. Kuten muidenkin mikrobilääkkeiden kohdalla, aktiivisuus *in vitro* ei välttämättä tarkoita, että kliininen vaikutus olisi osoitettu.

Herkkyys	<i>Staphylococcus aureus</i> ja koagulaasinegatiiviset stafylokokit Streptokokit, pneumokokit ja enterokokit <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> ja <i>Hafnia</i> <i>Shigella</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Chlamydia</i>
----------	---

Streptokokeilla, pneumokokeilla ja stafylokokeilla esiintyy resistenssiä (1–10 %), ja se on normaalia (> 10 %) *Haemophilus influenzae*-bakteerilla ja gramnegatiivisilla ruoansulatuskanavan bakteereilla.

Bakteereja tappavan vaikutuksen lisäksi trimetopriimilla/sulfametoksatsolilla on myös *Pneumocystis jirovecii*-sieneen kohdistuva vaikutus.

Trimetopriimilla on ristiresistenssiä sulfayhdisteiden mutta ei muiden antibioottien kanssa.

Resistenssitilanteet vaihtelevat maantieteellisesti, joten tiedot paikallisesta resistenssitilanteesta on tarkistettava mikrobiologian laboratorion kautta.

Tarkat herkkyystestit voidaan tehdä vain suositelluilla viljelyneesteillä, jotka eivät sisällä estäjiä ja etenkin tyymiiniä ja tyymiiniä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun trimetopriimi/sulfametoksatsoli annetaan laskimoinfuusiona 1 tunnin kuluessa, trimetopriimin ja sulfametoksatsolin huippupitoisuudet plasmassa ovat suurempia ja saavutetaan nopeammin kuin jos vastaava annos trimetopriimia/sulfametoksatsolia annettaisiin suun kautta.

Jakautuminen

Sekä trimetopriimia että sulfametoksatsolia voidaan todeta seerumissa muuttumattomana, metaboloituneena ja proteiineihin sitoutuneena. Trimetopriini sitoutuu proteiineihin noin 50-prosenttisesti ja sulfametoksatsoli noin 70-prosenttisesti. Trimetopriimin pitoisuudet kudoksissa ovat yleensä suuremmat kuin vastaavat pitoisuudet plasmassa. Erityisen suuret pitoisuudet saavutetaan keuhko- ja munuaiskudoksissa. Trimetopriimin pitoisuudet esim. sappieritteissä, eturauhasnesteessä, syljessä ja ysköksissä ovat suuremmat kuin vastaavat pitoisuudet plasmassa. Pitoisuudet elimistön nesteissä ja aivo-selkäydinnesteessä riittävät bakteereja tappavan vaikutuksen saavuttamiseen. Aktiivisen sulfametoksatsolin pitoisuus elimistön nesteissä, sapessa, aivo-selkäydinnesteessä ja ysköksissä on noin 25–30 % pitoisuudesta plasmassa.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Sulfametoksatsolin ja trimetopriimin puoliintumisaika plasmassa on noin 10 tuntia. Trimetopriimi ja sulfametoksatsoli erittyvät munuaisten kautta glomerulusfiltraation kautta ja trimetopriimi myös tubulussekreetin kautta. Sulfametoksatsoli erittyy noin 20-prosenttisesti muuttumattomana lääkeaineena ja noin 65-prosenttisesti asetiloituneena ja noin 15-prosenttisesti glukuronidoituneena muodossa. Trimetopriimi erittyy noin 50-prosenttisesti muuttumattomassa muodossa.

Molempien komponenttien eli trimetopriimin ja sulfametoksatsolin farmakokinetiikka pediatrisilla potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, riippuu potilaan iästä. Sekä trimetopriimin että sulfametoksatsolin eliminaatio on vähäisempää vastasyntyneillä ensimmäisten kahden kuukauden ajan, minkä jälkeen molempien lääkeaineiden eliminaatio lisääntyy, puhdistuma suurenee ja eliminaation puoliintumisaika lyhenee. Erot ovat selkeimpiä nuoremmilla vauvoilla (> 1,7 kuukauden iästä enintään 24 kuukauden ikään) ja vähenevät lapsen varttuessa.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Molempien lääkeaineiden puoliintumisajat pitenevät vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min) sairastavilla potilailla. Siksi annoksen säätäminen on tarpeen (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Trimetopriimin ja sulfametoksatsolin farmakokinetiikka keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole merkittävästi erilaista kuin terveillä henkilöillä.

Ikäkkäät potilaat

Ikäkkäillä potilailla on todettu pientä sulfametoksatsolin, mutta ei trimetopriimin, munuaispuhdistuman vähenemistä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Trimetopriimia ja sulfametoksatsolia saaneilla rotilla on raportoitu suolakihalkiota ja muita sikiön epämuodostumia annoksilla, jotka ovat olleet 5-kertaisia ihmisille suositeltuihin annoksiin nähden (kehon pinta-alan perusteella). Tämä on tyypillistä folaattiantagonisteille. Trimetopriimin vaikutukset ovat estettävissä folaattisällä. Sikiöiden menetyksiä todettiin kaniineilla, joiden saamat trimetopriimiannokset olivat 6-kertaisia ihmisten hoitoannokseen nähden (kehon pinta-alan perusteella).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Propyleeniglykoli (E1520)
Trometamoli
Natriumhydroksidi (E524)
Etanoli
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektiopullo
36 kuukautta

Liuos avaamisen jälkeen

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 5 tuntia 20–25 °C:ssa, jos se laimennetaan glukoosilla (5 % w/v = 50 mg/ml), Ringerin injektionesteellä tai glukoosia (5 % w/v) sisältävällä dekstraani 40 -infuusionesteellä ja 25 tuntia 20–25 °C:ssa, jos se laimennetaan NaCl-liuoksella (0,9 % w/v = 9 mg/ml).

Mikrobiologisesti kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi, ellei laimennusmenetelmä poista mikrobikontaminaation mahdollisuutta. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä ampulli ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

5 ml kertakäyttöisissä tyypin 1 fiolax-lasista valmistetuissa ampulleissa, joissa on valkoinen OPC-piste ja valkoinen rengas. 5 ampullia on asetettu alustalle, ja 2 tällaista alustaa on pakattu koteloon, jolloin pakkauskoko on 10.

Pakkauskoko: 10 × 5 ml:n ampullia

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle <ja muut käsittelyohjeet>

Zomylac-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on laimennettava ennen antoa.

Kun Zomylac on lisätty infuusioliuokseen, sitä on ravistettava perusteellisesti, jotta se sekoittuu kunnolla.

Jos seos on silminnähdän sameaa tai siinä näkyy kiteitä milloin tahansa ennen infuusiota tai infuusion aikana, se on hävitettävä.

Zomylac suositellaan laimennettavaksi seuraavien ohjeiden mukaisesti:

Yksi ampulli (5 ml) lisätään 125 ml:aan infuusioliuosta.

Kaksi ampullia (10 ml) lisätään 250 ml:aan infuusioliuosta.

Kolme ampullia (15 ml) lisätään 500 ml:aan infuusioliuosta.

Zomylac-valmisteen tiedetään olevan yhteensopiva seuraavien nesteiden kanssa, kun laimennus tehdään yllä suositellulla tavalla:

glukoosi-infuusioneste laskimoinfuusioon (5 % w/v = 50 mg/ml)

natriumkloridi-infuusioneste laskimoinfuusioon (0,9 % w/v = 9 mg/ml)

glukoosia (5 % w/v) sisältävä dekstraani 40 -infuusioneste laskimoinfuusioon, BP (10 % w/v)

Ringerin injektioneste

Liuoksen pH-arvo on 9,5–11,0.

Infuusionesteeseen ei saa sekoittaa mitään muita aineita.

Infuusion keston tulee olla noin 1–1,5 tuntia, mutta se tulee sovittaa potilaan nesteytystarpeen mukaan.

Jos nesteen saantia on tarpeen rajoittaa, Zomylac-valmisteen pitoisuus voi olla suurempi, eli 5 ml laimennetaan 75 ml:lla 5-prosenttista (w/v) glukoosi-infuusionestettä. Infuusion kesto ei saa ylittää yhtä tuntia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Macure Healthcare Ltd.

62 Arclight Building

Triq l-Gharbiel

Is-Swieqi, SWQ 3251

Malta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

41547

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}>

<Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}>

<[Täytetään kansallisesti]>

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.01.2024

1. LÄKEMEDLETS 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 (å 5 ml) morgon och kväll. Högsta dos är 3 ampuller (å 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 (å 5 ml) morgon och kväll. Högsta dos är 3 ampuller (å 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 (å 5 ml) morgon och kväll
25-15 ml/min	320-405 mikromol/l	2 ampuller (å 5 ml) morgon och kväll under 3 dagar, därefter 2 ampuller (å 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.

Administreringsätt

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.

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga hudreaktioner

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.

- 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 Zomylac.
- 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 Zomylac avbrytas (se avsnitt 4.8).
- 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 Zomylac, 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 eller sulfametoxazol ensamt eller i kombination med andra läkemedel.

Hemofagocytisk lymfocytos (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 sulfakristaller 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. sömnhet.

En dos på 1,25 ml av detta läkemedel som ges till (ett barn som är 6 månader och väger 7 kg ger en exponering av 19 mg/kg etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet motsvarande ungefär 3,1 mg/100 ml.

En dos på 2,5 ml av detta läkemedel som ges till ett barn som är 6 år och väger 20 kg ger en exponering av 5,4 mg/kg etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet motsvarande ungefär 0,9 mg/100 ml.

En dos på 5 ml av detta läkemedel som ges till ett barn som är 12 år och väger 35 kg ger en exponering av 15,3 mg/kg etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet motsvarande ungefär 2,5 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 bröstmjolk.

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 malariaprofylax 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 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.

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 marknads godkännande 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, purpura
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
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 Henoch-Schönlein, 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 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
Hjärtjukdomar	Mycket sällsynta	Allergisk myokardit
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Mycket sällsynta	Pyrexia
Utredningar	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, 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.

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 leverenzymen associerat med behandling av *pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PJP) har observerats.

Intravenös infusion:

Fortsatt infusion av trimetoprim/sulfametoxazol hos patienter med förhöjda leverenzymen 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

Finland	Sverige
webbplats: www.fimea.fi Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea Biverkningsregistret PB 55 00034 FIMEA	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 intoxication.
- Sulfonamider: Enstaka intag av stor mängd har i sällsynta fall medfört allvarlig förgiftning. 43 g under 24 timmar till vuxen gav letal intoxication (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 metyltionin 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 %. Vävnskoncentrationerna av trimetoprim är vanligen högre än motsvarande koncentrationer i plasma. Särskilt höga koncentrationer uppnås i lung- och njurvävnad. Trimetoprimkoncentrationerna i tex 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 fostermisbildningar 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 injektionsflaska

36 månader

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.

6.6 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

41547

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

<Datum för det första godkännandet: {DD månad ÅÅÅÅ}>

<Datum för den senaste förnyelsen: {DD månad ÅÅÅÅ}>

<[Kompletteras nationellt]>

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.01.2024