

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bactrim 400 mg/80 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Sulfametoksazol 400 mg og trimetoprim 80 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter

Hvit til nesten hvit, rund, bikonveks tablett med en diameter på ca. 11 mm, med «BACTRIM» på den ene siden og en delestrek på den andre siden.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Akutt purulent bronkitt, akutt eksaserbasjon av kronisk bronkitt. Pneumocystis jirovecii-pneumoni. Profylakse mot Pneumocystis jirovecii-pneumoni, særlig hos alvorlig immunsupprimerte pasienter. Urinveisinfeksjoner. Tyfoid og paratyfoid feber. Akutte salmonelloser, dersom antibakteriell terapi er indisert. Infeksjoner i øvre luftveier. Primær akutt chlamydiainfeksjon der tetracyklinbehandling er kontraindisert.

Bactrim tabletter er indisert til voksne, ungdom og barn fra 6 års alder.

Offisielle retningslinjer for egnet bruk av antibakterielle midler bør tas i betraktning.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Ved akutte infeksjoner er anbefalt behandlingstid minst 5 dager eller inntil pasienten har vært fri for symptomer i 2 dager.

Anbefalt dosering til voksne og barn i henhold til barnets alder angis i tabellen under:

Barn 6-12 år:	1 tablett	2 ganger daglig
Voksne og barn over 12 år:		
Standarddosering	2 tabletter	2 ganger daglig
Langtidsbehandling (utover 14 dager)	1 tablett	2 ganger daglig
Høyeste dosering (særlig alvorlige tilfeller)	3 tabletter	2 ganger daglig

Pneumocystis jirovecii-pneumoni

¼ tablett pr. kg pr. døgn, fordelt på 4 døgndoser. Behandlingsvarighet 14 dager.

Profylakse mot Pneumocystis jirovecii-pneumoni

Halv standarddosering, f.eks. svarende til 2 tabletter 1 gang daglig til voksne. Primærprofylakse mot Pneumocystis jirovecii-pneumoni hos HIV-smittede pasienter anbefales begrenset til pasienter med betydelig immunsvikt (CD4+ -tall lavere enn 200/mikroliter).

Ukomplisert cystitt hos ikke gravide kvinner

Korttidsbehandling: 2 tabletter 2 ganger daglig i 3 dager. Pasienten bør etterkontrolleres mht. bakteriuri.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosen bør tilpasses pasientens kreatininclearance. Dersom en ikke har verdien for kreatininclearance, kan dosen beregnes etter serumkreatininverdiene.

Følgende doseringsskjema anbefales:

Kreatininclearance (ml/minutt)	Serumkreatinin (mikromol/liter)	Dosering
>30	<320	Dosering som for pasienter med normal nyrefunksjon.
15-30	320-405	Normaldosering i 3 døgn, deretter dosering hver 24. time så lenge kontrollanalysen tillater
<15	>405	Skal ikke brukes (se pkt. 4.3)
Hemodialyse	-	Normal startdose, etterfulgt av ytterligere en halv dose etter hver hemodialyse.
Peritonealdialyse	-	Ikke anbefalt

Doseringsanbefaling til barn med nedsatt nyrefunksjon er ikke fastsatt. Barn og nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt), se pkt. 5.2

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene, sulfonamider eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Alvorlige leverskade.

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 15 ml/min) (se pkt. 4.2).

Folsyremangel. Vitamin B₁₂-mangel.

Bloddyskrasier.

Skal ikke gis i kombinasjon med dofetilid (se pkt. 4.5).

Skal ikke gis til spedbarn yngre enn 6 uker.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlige bivirkninger

Dødelig utfall, selv om det er sjeldent, har blitt rapportert i forbindelse med bivirkninger, for eksempel bloddyskrasier, alvorlige hudreaksjoner (SCARs – for eksempel alvorlig eksudativ erythema multiforme (Stevens-Johnson syndrom), toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), legemiddelutløst utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS, «Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms») og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) og fulminant levernekrose. Pasientene skal informeres om symptomer på hudreaksjoner og overvåkes nøye. Disse hudreaksjonene utvikles vanligvis under de første ukene av behandlingen. Dersom slike hudreaksjoner oppstår, skal preparatet seponeres umiddelbart.

Overfølsomhet og allergiske reaksjoner

Forsiktighet må utvises ved behandling av pasienter som lider av allergi eller bronkial astma.

Lungetoksisitet

Ved behandling med ko-trimoksazol er det rapportert svært sjeldne, alvorlige tilfeller av lungetoksisitet, som enkelte ganger har utviklet seg til akutt lungesviktsyndrom (ARDS). Tidlige tegn

på ARDS kan være begynnende lungesyntomer slik som hoste, feber og dyspne i kombinasjon med radiologiske tegn på lungeinfiltrater og forverring av lungefunksjonen. I slike tilfeller bør ko-trimoksazol seponeres og det bør gis egnet behandling.

Langtidsbehandling

Trimetoprim-sulfametoksazol kan forårsake hematologiske endringer. Blodbildet, folsyrestatus, nyrefunksjon og leverfunksjon bør kontrolleres, spesielt ved langtidsbehandling, hos eldre og svekkede pasienter med nedsatt nyrefunksjon og/eller leverfunksjon. Hvis det opptrer signifikant reduksjon i antall blodceller bør trimetoprim-sulfametoksazol seponeres. I tilfeller der det foreligger alvorlig nedsatt nyrefunksjon skal dosen reduseres eller intervallene forlenges for å unngå en kumulativ effekt. Endringer i blodbildet som skyldes mangel på folsyre kan reverseres ved tilskudd av folsyre.

En adekvat diurese bør opprettholdes under behandlingen for å redusere risikoen for krystalluri.

Renale effekter

Hyppig måling av kalium i serum er anbefalt. Dette er spesielt viktig hos pasienter med underliggende sykdommer relatert til kalium, pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter som får høye doser av trimetoprim-sulfametoksazol.

Hemofagocytisk lymfocytose (HLH)

Det er rapportert svært sjeldne tilfeller av HLH hos pasienter behandlet med ko-trimoksazol. HLH er et livstruende syndrom av patologisk immunaktivering kjennetegnet av kliniske tegn og symptomer på en overdreven systemisk inflammasjon (f.eks. feber, hepatosplenomegali, hypertriglyseridemi, hypofibrinogenemi, høy serumferritin, cytopenier og hemofagocytose). Pasienter som utvikler tidlige tegn på patologisk immunaktivering bør evalueres umiddelbart. Dersom diagnosen HLH etableres bør behandling med ko-trimoksazol seponeres.

Spesielle populasjoner

Ved nedsatt nyrefunksjon bør dosen justeres i henhold til pkt. 4.2. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance 15-30 ml/min) som får trimetoprim-sulfametoksazol bør kontrolleres nøye for tegn og symptomer på toksisitet, som kvalme, oppkast og hyperkalemi.

Høye trimetoprimdoser induserer en progressiv, reversibel økning av serum-fosfatkonsentrasjonen hos mange pasienter. Alvorlig hyperkalemi kan derfor forekomme hos pasienter med endret fosfatmetabolisme, nyresvikt eller ved samtidig bruk av hyperkalemiinduserende midler (ACE-hemmere, diuretika, f.eks. spironolakton). Hos disse pasientene må serumfosfat og/eller kaliumnivået monitoreres (se også pkt. 4.5).

Hos pasienter med G-6-PD (glukose 6-fosfatdehydrogenase)-svikt kan det oppstå hemolyse slik at behandling bare må settes i gang hvis det er absolutt nødvendig, og da ved lavest mulige dose.

Pasienter som er langsomme acetylatorer kan ha lettere for å få idiosynkratiske reaksjoner overfor sulfonamider.

Forsiktighet må utvises ved behandling av pasienter som lider av porfyri og tyroide sykdommer.

Bactrim tabletter inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i tabletter og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ciklosporin

Reversibel forverring av nyrefunksjonen er observert hos nyretransplanterte pasienter som har blitt behandlet med både ciklosporin og trimetoprim-sulfametoksazol.

Digoksin

Hos noen eldre pasienter har samtidig bruk av trimetoprim-sulfametoksazol og digoksin ført til en økning i digoksinnivået i plasma. Digoksinnivået bør monitoreres.

Metotreksat

Sulfonamider, inklusive sulfametoksazol, kan hemme proteinbindingen og den renale transporten av metotreksat og dermed føre til høyere systemisk eksponering av metotreksat. Tilfeller av pancytopeni er rapportert ved samtidig bruk av trimetoprim og metotreksat. Trimetoprim er en folatantagonist med lav affinitet til dehydrofolatreduktase og kan forsterke effekten av metotreksat og dermed øke toksisiteten. Spesielt eldre pasienter og pasienter med hypoalbuminemi, nedsatt nyrefunksjon, liten benmargsreserve eller de som får høy dose metotreksat bør behandles med forsiktighet. Hos risikopasienter bør behandling med folsyre eller kalsiumfolinat vurderes for å motvirke effekten av metotreksat på hematopoiesis.

Preparater transportert via organisk kationtransportør 2 (OCT2)

Trimetoprim hemmer renal utskillelse av preparater som transporteres via OCT2 og forårsaker økt systemisk eksponering av:

- dofetilid – kan føre til økt risiko for ventrikkellarytmi assosiert med QT-forlengelse, inkludert *torsades de pointes*
- amantadin og memantin - kan føre til økt risiko for nevrologiske bivirkninger som delirium og myoklonus
- lamivudin – kan gi økt effekt

Klozapin

Både klozapin og trimetoprim-sulfametoksazol hemmer benmargsfunksjonen. Samtidig bruk bør unngås. Klozapin har et stort potensiale til å indusere agranulocytose.

Diuretika - tiazider

Hos eldre pasienter som samtidig behandles med enkelte typer diuretika, hovedsakelig tiazider, bør antall trombocytter regelmessig måles.

Hyperkalemi-induserende legemidler

Økt risiko for klinisk relevant hyperkalemi. Forsiktighet bør utvises når trimetoprim-sulfametoksazol administreres til pasienter som samtidig behandles med preparater som øker kaliumnivået (f.eks. ACE-hemmere, angiotensin-II-reseptorantagonister, og kaliumsparende diuretika, f.eks. spironolakton).

CYP2C9-substrater

Sulfametoksazol hemmer CYP2C9 og øker den systemiske eksponeringen av preparater som hovedsakelig metaboliseres via CYP2C9 når disse gis samtidig:

- kumariner (warfarin) - koagulasjonen bør overvåkes
- fenytoin - smal terapeutisk bredde, pasienten bør monitoreres for tegn på fenytointoksisitet og plasmakonsentrasjonen av fenytoin bør kontrolleres
- sulfonylureaderivater (glibenklamid) - pasienten bør monitoreres for hypoglykemi

CYP2C8-substrater

Trimetoprim hemmer CYP2C8 og øker den systemiske eksponeringen av preparater som hovedsakelig metaboliseres via CYP2C8 når disse gis samtidig:

- paklitaksel, amiodaron - smal terapeutisk bredde, mulig økt eksponering ved samtidig administrering med trimetoprim-sulfametoksazol er derfor ikke anbefalt
- dapson - pasienten bør monitoreres for methemoglobinemi, alternativ behandling bør vurderes
- repaglinid, rosiglitazon og pioglitazon - pasienten bør monitoreres for hypoglykemi

Farmakodynamiske interaksjoner og interaksjoner med udefinert mekanisme

Insidensrate og alvorlighetsgrad av myelotoksiske og nefrotoksiske bivirkninger kan bli forhøyet når trimetoprim-sulfametoksazol administreres samtidig med andre legemidler som er kjent for å være myelosuppressive eller som er forbundet med nedsatt nyrefunksjon, som nukleosidanaloger,

takrolimus, azatioprin eller merkaptopurin. Pasienter som får trimetoprim-sulfametoksazol samtidig med slike legemidler bør monitoreres for hematologisk toksisitet og/eller nyretoksitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt. Trimetoprim krysser placenta og et likt nivå av stoffet oppnås i foster, maternalt serum, og fostervann. Sulfametoksazol krysser placenta og likevekt med maternalt blod skjer i løpet av 2 til 3 timer. Nivået av sulfametoksazol i foster kommer opp mot morens. To store observasjonsstudier antyder at risiko for spontanabort hos kvinner behandlet med trimetoprim alene eller i kombinasjon med sulfametoksazol i de første 20 ukene av graviditeten er 1,5 til 5,5 ganger større enn ved eksponering for penicillin eller ingen eksponering for antibiotika. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter, inkludert misdannelser (se pkt. 5.3), som indikerer en mulig risiko for humane fostre. Trimetoprim-sulfametoksazol bør kun brukes under graviditet dersom potensiell nytte for moren oppveier potensiell risiko for fosteret, og bør ikke brukes i første trimester av graviditeten. Dersom trimetoprim-sulfametoksazol skal gis under graviditeten bør pasientens folsyrestatus kontrolleres og tilskudd av folsyre eventuelt vurderes. Trimetoprim-sulfametoksazol må ikke brukes etter uke 30 av graviditeten på grunn av fare for kernicterus, gulsott og hemolytisk anemi.

Amming

Trimetoprim går over i morsmelk med toppkonsentrasjon 2 til 3 timer etter dosering. Konsentrasjoner i melk på < 2,4 mikrog/ml er målt, og forholdet melk:plasma er 1,25:1. Beregnet dose barnet får i seg er 0,18-0,82 mg/kg/dag og er < 10 % av laveste terapeutiske dose (til barn).

Det er ukjent hvor mye sulfametoksazol som går over i morsmelk. Dersom barnet er prematurt eller har hyperbilirubinemi eller glukose-6-fosfatdehydrogenasesvikt må ikke sulfametoksazol brukes under amming.

Dersom barnet er friskt er det lite sannsynlig at barn som ammes påvirkes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Inntil 10 % av behandlede pasienter får en form for bivirkning. Bivirkningsfrekvensen er forhøyet hos eldre pasienter. Risikoen er doserelatert og øker med behandlingstiden. Økt bivirkningsfrekvens er vanlig hos HIV-infiserte pasienter.

Bivirkningene er listet opp nedenfor i henhold til MedDRA, organklasser og frekvenskategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Bivirkninger rapportert hos den generelle pasientpopulasjonen behandlet med trimetoprim-sulfametoksazol

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukopeni	Trombocytopeni, anemi (megaloblastisk, hemolytisk/ autoimmun, aplastisk), agranulocytose, pancytopeni, methemo-		

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
			globinemi, agranulocytopeni		
Hjertesykdommer			Allergisk myokarditt		
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus		
Øyesykdommer			Uveitt		Retinal vaskulitt
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, diaré, glossitt	Pseudo-membranøs enterokolitt	Stomatitt, akutt pankreatitt		
Sykdommer i lever og gallegeier	Forhøyede transaminaser	Hepatitt	”Vanishing bile duct syndrom”, levernekrose, kolestase		
Forstyrrelser i immunsystemet	Feber		Overfølsomhet/ allergiske reaksjoner, anafylaktiske reaksjoner, serumsyke, angioødem		
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Soppinfeksjoner, som candidiasis			
Undersøkelser			Hyperkalemi, hyponatremi		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Hypoglykemi		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Artralgi, myalgi	Rabdo-myolyse	
Nevrologiske sykdommer		Kramper	Nevropati, aseptisk meningitt eller meningittliknende symptomer, ataksi, og svimmelhet		Cerebral vaskulitt
Psykiatriske lidelser			Hallusinasjoner		
Sykdommer i nyre og urinveier	Forhøyet serumkreatinin, økning i serumurea		Nyresvikt, interstitiell nefritt, krystalluri, økt diurese		Urolitiasis*
Hud- og underhudssykdommer	Utslett, kløe	Urtikaria	Purpura, Henoch-Schönlein purpura, Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, fotosensitivitet, legemiddelutløst utslett med eosinofili og	Akutt generalisert eksantematøs pustulose	Akutt febril nøytrofil dermatose (Sweets syndrom)

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
			systemiske symptomer (DRESS - “drug rash with eosinophilia and systemic symptoms”)		
Karsykdommer			polyarteritis nodosa		Vaskulitt, nekrotiserende vaskulitt, granulomater med polyangitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum					Pulmonal vaskulitt

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

*Tilfeller av urolitiasis dannet ved aggregering av N-acetylsulfametoksazol-krystaller (enten 100 % eller delvis) er rapportert hos pasienter behandlet med Bactrim. Dataene tyder på et samspill mellom legemidlet og andre risikofaktorer for urolitiasis.

Interferens med in vitro-tester

Trimetoprim reduserer fenyilalaninmetabolismen og vil derfor kunne påvirke thyreoideafunksjonstester. Kan også påvirke serum plasma-kreatininbestemmelser, hvis alkalisk pikratreagens benyttes.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

Akutt overdosering: Kvalme, oppkast, diaré, hodepine, vertigo, svimmelhet, mentale og visuelle forstyrrelser, krystalluri, hematuri og anuri i alvorlige tilfeller.

Kronisk overdosering: Benmargsdepresjon, trombocytopeni eller leukopeni og andre blodforstyrrelser pga. folsyremangel.

Behandling

Forebygge ytterligere absorpsjon, øke renal utskillelse ved forsterket diurese (alkalisering av urin øker utskillelsen av sulfametoksazol), monitorering av blodstatus og elektrolyttstatus. Kalsiumfolinat motvirker ev. påvirkning av benmargen. Både trimetoprim og sulfametoksazol kan dialyseres ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielt middel til systemisk bruk, ATC-kode: J01E E01

Virkningsmekanisme

Inneholder to virkestoff, trimetoprim og sulfametoksazol, som blokkerer to påfølgende enzymatiske trinn i bakterienes folsyresyntese. Gir baktericid virkning i konsentrasjoner der enkeltkomponentene hver for seg kun har bakteriostatisk effekt. Denne virkningsmekanismen reduserer faren for resistensutvikling, og man oppnår derfor ofte god effekt på mikroorganismer som ellers er resistente overfor enkeltkomponentene.

Farmakodynamiske effekter

Det antibakterielle spektrum omfatter både Gram-positive og Gram-negative bakterier selv om sensitiviteten avhenger av det geografiske området.

Antibakterielt spektrum

Følsomme	<i>Staphylococcus aureus</i> og koagulasenegative stafylokokker <i>Streptokokker</i> , <i>pneumokokker</i> og <i>enterokokker</i> <i>Listeria</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> og <i>parainfluenzae</i> <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Proteus</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Serratia</i> og <i>Hafnia</i> <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Chlamydia</i> .
Resistente	<i>Pseudomonas</i> <i>Legionella</i> Anaerobe bakterier inkludert <i>Clostridium difficile</i> <i>Mycoplasma</i> .

E. coli

I Norge er det en relativt høy andel resistens. Dette er basert på data fra Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM).

Ved empirisk forskrivning av Bactrim bør lokal resistensprevalens overfor Bactrim hos bakterier som er relevante for infeksjonen som behandles være kjent.

For å utelukke resistens, særlig ved infeksjoner som trolig er forårsaket av intermediært følsomme patogener, bør isolatet testes for følsomhet.

Brytningspunkter for resistensbestemmelse

Brytningspunkter for minste inhiberende konsentrasjon (MIC) i henhold til «European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)» er:

	MIC (µg/ml) ^a	
	Følsom ≤	Resistent >
<i>Enterobacteriaceae</i>	2	4
<i>Acinetobacter spp.</i>	2	4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^b	4	4
<i>Staphylococcus spp.</i>	2	4
<i>Enterococcus spp.</i> ^c	0,032	1

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	2
<i>Streptococcus</i> grupper A, B, C og G	1	2
<i>Haemophilus influenzae</i> & <i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0,5	1
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,06	0,06
<i>Pasteurella multocida</i>	0,25	0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,5	1

^a Trimetoprim og sulfametoksazol i forholdet 1 til 19

^b Brytningspunkter er basert på høydosebehandling, ≥ 240 mg trimetoprim og 1,2 g sulfametoksazol administrert sammen to ganger daglig

^c Aktiviteten av trimetoprim og sulfametoksazol mot *enterococci* er uklar, derfor er villtypepopulasjonen kategorisert som intermediært følsom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Trimetoprim-sulfametoksazol er raskt og fullstendig absorbert. Dette reflekteres ved den absolutte orale biotilgjengeligheten som er 100 % for begge virkestoffene. Maks. serumkonsentrasjon nås 1-4 timer etter oral tilførsel. Likevektskonsentrasjon («steady state») hos voksne nås etter 2-3 dagers dosering.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet er ca. 1,6 liter/kg for trimetoprim og ca. 0,2 liter/kg for sulfametoksazol, mens bindingen til plasmaproteiner er 37 % for trimetoprim og 62 % for sulfametoksazol. Sulfonamider konkurrerer med bilirubin om binding til plasmaproteiner. Konsentrasjonen av trimetoprim i f.eks. prostatavæske, saliva, sputum og vaginalsekret er vanligvis høyere enn konsentrasjonen i plasma. Spesielt høy konsentrasjon oppnås i lungevev. I kammervann og cerebrospinalvæske er konsentrasjonen tilstrekkelig for antibakteriell effekt.

Biotransformasjon

Ca. 30 % av trimetoprimdosen metaboliseres. Basert på resultatene fra en *in vitro*-studie med humane levermikrosomer kan involvering av CYP3A4, CYP1A2 og CYP2C9 i den oksidative metabolismen av trimetoprim ikke utelukkes. Trimetoprim oksideres til fire forskjellige derivater, hvorav noen av metabolittene har mikrobiologisk aktivitet. Ca. 80 % av en sulfametoksazoldose metaboliseres i lever, hovedsakelig til et N₄-acetylderivat (≈ 40 % av dosen) og i mindre grad ved glukuronidkonjugering. Sulfametoksazol gjennomgår også oksidativ metabolisme. Første trinn fører til dannelse av et hydroksylaminderivat og katalyseres av CYP2C9.

Eliminasjon

Halveringstiden er på ca. 11 timer for begge virkestoffene. Begge virkestoffene og deres metabolitter elimineres hovedsakelig gjennom nyrene ved både glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Rundt to tredjedeler av trimetoprimdosen og en femtedel av sulfametoksazoldosen utskilles uforandret i urinen. Total plasmaclearance av trimetoprim er 1,9 ml/min/kg, mens for sulfametoksazol er den 0,32 ml/min/kg.

Barn

Resultatene fra ulike kliniske farmakokinetiske studier i den pediatrike populasjonen med normal nyrefunksjon har bekreftet at farmakokinetikken til begge komponentene i Bactrim, trimetoprim og

sulfametoksazol, er aldersavhengig i denne populasjonen. Mens eliminering av trimetoprim-sulfametoksazol er redusert hos nyfødte de to første levemånedene, viser både trimetoprim og sulfametoksazol deretter høyere eliminasjon med høyere kroppsclearance og en kortere eliminasjonshalveringstid. Forskjellene er mest fremtredende hos spedbarn (> 1,7 måneder opp til 24 måneder), og avtar med økende alder sammenlignet med småbarn (1 år opp til 3,6 år), barn (7,5 år og < 10 år) og voksne (se pkt. 4.2).

Eldre

Basert på betydningen av renal clearance i eliminasjonsprosessen for trimetoprim, og tatt i betraktning at kreatininclearance avtar fysiologisk med økende alder, kan det forventes en reduksjon av renal clearance og total kroppsclearance av trimetoprim med økende alder. Farmakokinetikken til sulfametoksazol bør være mindre påvirket av høyere alder siden renal clearance av sulfametoksazol kun tilsvarende 20 % av totalclearance av sulfametoksazol.

Nedsatt nyrefunksjon

Se pkt. 4.3 og pkt. 4.4. Intermitterende eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse bidrar ikke vesentlig til eliminering av trimetoprim-sulfametoksazol. Trimetoprim-sulfametoksazol fjernes i vesentlig grad under hemodialyse og hemofiltrering. Det er foreslått å øke dosen med 50 % etter hver hemodialyse. Hos barn med nedsatt nyrefunksjon ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) er clearance av trimetoprim redusert og dens halveringstid forlenget. Dosen av trimetoprim-sulfametoksazol hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør være basert på nyrefunksjonen. Se pkt. 4.2.

Nedsatt leverfunksjon

Se pkt. 4.3 og pkt. 4.4. Farmakokinetikken til trimetoprim og sulfametoksazol hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke vesentlig forskjellig fra det som ble observert hos friske personer.

Pasienter med cystisk fibrose

Renal utskillelse av trimetoprim og metabolsk clearance av sulfametoksazol er forhøyet hos pasienter med cystisk fibrose. Følgelig blir total plasmaclearance økt og halveringstid er redusert for begge virkestoff.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenstudier har ikke blitt utført.

Trimetoprim var ikke mutagent i Ames test. Det ga kromosomskader i CHO-celler (søsterkromatidutbyttinger og aberrasjoner), ved konsentrasjoner på ca. 1000 ganger terapeutisk plasmanivå. Ingen kromosomskader ble funnet i humane leukocytter i kultur, behandlet med hver enkelt virkestoff eller i kombinasjon ved konsentrasjoner over terapeutisk blodnivå. Ingen kromosomeffekter ble påvist i perifere leukocytter fra mennesker som fikk 320 mg trimetoprim i kombinasjon med 1600 mg sulfametoksazol per dag i opptil 112 uker.

Ingen kromosomaberrasjoner ble funnet i benmargsceller fra pasienter behandlet med trimetoprim og sulfametoksazol, men det ble funnet en økning av mikronuklei i pasienter sammenliknet med kontroller.

I reproduksjonsstudier hos rotter ga doser på 200 mg/kg og høyere av trimetoprim, og 533 mg/kg og høyere av sulfametoksazol, misdannelser hos avkommet, i hovedsak ganespalte. I kombinasjon ga 355 mg/kg trimetoprim og 88 mg/kg sulfametoksazol økning i frekvens av ganespalte. Hos kaniner var doser av trimetoprim 6 ganger human dose, assosiert med føtal død og misdannede fostre. Hos drektige mus induserte ikke trimetoprim embryonal død eller eksencefali i doser opp til 12,5 ganger human terapeutisk dose. Imidlertid førte behandling av drektige mus med trimetoprim til en økning av valproatinduserte neuralrørdefekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Povidon
Natriumstivelseglykolat
Magnesiumstearat
Natriumdioktylsulfosuksinat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 tabletter, blisterpakning

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

EUMEDICA Pharmaceuticals GmbH
Basler Strasse 126
DE-79540 Lörrach
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

5669

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/ SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 6. mai 1971
Dato for siste fornyelse: 5. oktober 2010

10. OPPDATERINGSDATO

21.03.2023