

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zomylac 80 mg/ml + 16 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 80 mg sulfametoksazol og 16 mg trimetoprim.

5 ml Zomylac konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 400 mg sulfametoksazol og 80 mg trimetoprim.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 7,3 mg (0,32 mmol) natrium, 107 mg etanol og 450 mg propylenglykol per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Oppløsningen er en klar væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Parenteral administrering av Zomylac er indisert når peroral behandling ikke er mulig, f.eks. ved postoperativ infeksjon eller septisk tilstand.

Zomylac konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er indisert for barn fra 6 ukers alder og voksne (>18 år) for behandling av følgende infeksjoner når disse er forårsaket av følsomme organismer (se pkt. 5.1).

- Øvre urinveisinfeksjon.
- Nedre komplisert urinveisinfeksjon.
- Akutt forverring av kronisk bronkitt.
- Shigellose.
- Profylakse og behandling av infeksjoner forårsaket av *Pneumocystis jirovecii*.

Offisiell veiledning om riktig bruk av antibakterielle legemidler bør tas i betraktning.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doseanbefalinger ved akutt infeksjon

Voksne

Alder	Dose
Voksne (>18 år)	2 ampuller (på 5 ml) morgen og kveld. Den høyeste dosen er 3 ampuller (på 5 ml) Zomylac morgen og kveld.

Standarddosen til barn er ca. 6 mg trimetoprim og 30 mg sulfametoksazol per kg kroppsvekt per dag, fordelt på to like doser. Doseregimet til barn avhenger av alder og er oppført i tabellen nedenfor.

Barn 12-18 år

Alder	Dose
Barn fra 12 år (12-18 år)	2 ampuller (på 5 ml) morgen og kveld. Den høyeste dosen er 3 ampuller (på 5 ml) Zomylac morgen og kveld.

Barn fra 6 uker til 12 år

Alder	Dose
Barn fra 6 uker til 6 måneder	1,25 ml morgen og kveld
Barn fra 6 måneder til 6 år	2,5 ml morgen og kveld
Barn fra 6-12 år	5 ml morgen og kveld

Eldre pasienter

Se pkt. 4.4.

Nedsatt nyrefunksjon (voksne og barn over 12 år)

Det finnes ingen data for barn på 12 år eller yngre med nyresvikt. Farmakokinetikken for den pediatrike populasjonen med normal nyrefunksjon avhenger av alder for begge komponenter i Zomylac, trimetoprim og sulfametoksazol, se pkt. 5.2.

Doseanbefalinger for pasienter med nedsatt nyrefunksjon er oppført i tabellen nedenfor:

Kreatininclearance (normalverdi 60-120 ml/min)	Serumkreatinin (normalverdi 45-115 mikromol/l)	Doseanbefaling ved nedsatt nyrefunksjon
>25 ml/min	<320 mikromol/l	2 ampuller (på 5 ml) morgen og kveld
25-15 ml/min	320-405 mikromol/l	2 ampuller (på 5 ml) morgen og kveld i 3 dager etterfulgt av 2 ampuller (på 5 ml) hver 24. time så lenge kontrollanalysen tillater det
<15 ml/min	>405 mikromol/l	Behandlingen er ikke anbefalt

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon overvåkes konsentrasjonen av total mengde sulfametoksazol i plasma 12 timer etter doseadministrering hver andre eller tredje behandlingsdag. Behandlingen seponeres hvis konsentrasjonen blir over 600 mikromol/l. Hvis konsentrasjonen er mindre enn 500 mikromol/l, fortsettes behandlingen i henhold til anbefalt dosering.

Pneumocystis jirovecii-pneumoni (PJP)

Behandling (voksne og barn over 6 uker)

15-20 mg trimetoprim og 75-100 mg sulfametoksazol per kg kroppsvekt fordelt på to eller flere doser daglig. Behandlingen bør endres til peroral administrering så snart som mulig. Målkonsentrasjon av trimetoprim i serum er $5 \geq$ mikrogram/ml.

Forebygging

Standard doseanbefaling (intravenøs eller peroral) i løpet av hele risikoperioden.

Administrasjonsmåte

Intravenøs infusjon.

Zomylac konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er KUN til intravenøs administrasjon og må fortynnes før administrering (se pkt. 6.6).

Som en generell regel skal Zomylac kun gis som en infusjon når pasienten ikke er i stand til å motta peroral behandling.

Maksimumsdosen bør ikke gis i mer enn tre etterfølgende dager.

Infusjonens varighet bør være 1-1,5 timer avhengig av pasientens væskebehov.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor sulfonamider, trimetoprim, trimetoprim/sulfametoksazol eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, der gjentatte målinger av legemiddelkonsentrasjonen i plasma ikke er mulig.
- Tidligere legemiddelindusert trombocytopeni forårsaket av trimetoprim og/eller sulfonamider.
- Zomylac skal ikke administreres til barn som er yngre enn 6 uker.
- Akutt porfyri.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlige hudreaksjoner

Dødsfall er svært sjeldne, men har forekommet som følge av alvorlige reaksjoner som Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, legemiddelindusert utslett med eosinofili med systemiske symptomer (DRESS), fulminant hepatisk steatose, agranulocytose, aplastisk anemi, andre bloddyskrasier og overfølsomhet i luftveiene.

- Livstruende hudreaksjoner som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelindusert utslett med eosinofili med systemiske symptomer (DRESS) er rapportert ved bruk av Zomylac.
- Behandlingsperioden skal være så kort som mulig for å redusere risikoen for bivirkninger.
- Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på hudreaksjoner og overvåkes nøye for disse hudreaksjonene. Risikoen for SJS, TEN og DRESS er høyest i løpet av de første behandlingssukene.
- Hvis det oppstår symptomer eller tegn på SJS, TEN (f.eks. progressivt hudutslett som ofte oppstår med blemmer eller slimhinnelesjoner) eller DRESS (f.eks. feber, eosinofili), skal behandling med Zomylac seponeres (se pkt. 4.8).
- De beste resultatene av håndtering av SJS, TEN eller DRESS kommer fra tidlig diagnostisering og umiddelbar seponering av mistenkte legemidler. Tidlig seponering er assosiert med en bedre prognose.
- Hvis pasienten utvikler SJS, TEN eller DRESS under bruk av Zomylac, skal pasienten aldri behandles med trimetoprim eller sulfametoksazol igjen.
- Ved starten av behandlingen bør generalisert febril erytem assosiert med pustuler gi mistanke om akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) (se pkt. 4.8). Dette nødvendiggjør behandlingsskifte og kontraindicerer eventuell ny administrering av trimetoprim eller sulfametoksazol som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler.

Hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH)

I svært sjeldne tilfeller er tilfeller med HLH rapportert hos pasienter behandlet med trimetoprim/sulfametoksazol. HLH er et livstruende syndrom med patologisk immunaktivering

karakterisert av kliniske tegn og symptomer på kraftig systemisk inflammasjon (f.eks. feber, hepatosplenomegali, hypertriglyseridemi, hypofibrinogenemi, høyt serumferritin, cytopenier og hemofagocytose). Pasienter som utvikler tidlige manifestasjoner av patologisk immunaktivering bør evalueres øyeblikkelig. Hvis HLH diagnostiseres, bør behandling med trimetoprim/sulfametoksazol seponeres.

Respirasjonstoksitet

Svært sjeldne, alvorlige tilfeller av respirasjonstoksitet, som av og til utvikles til akutt lungesviktsyndrom (ARDS), er rapportert under behandling med trimetoprim/sulfametoksazol. Debut av lungetegn som hoste, feber og dyspné assosiert med radiologiske tegn på lungeinfiltrater, og forverring av lungefunksjon kan være tidlige tegn på ARDS. Under slike forhold bør trimetoprim/sulfametoksazol seponeres og egnet behandling igangsettes.

Eldre pasienter

Spesiell forsiktighet er alltid anbefalt ved behandling av eldre pasienter. Mulighet for nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon skal spesielt tas i betraktning og dosen justeres tilsvarende ved behov (se pkt. 4.2 for doseanbefalinger hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon). Forekomst av bivirkninger er forhøyet hos eldre pasienter og har tilsynelatende sammenheng med dose og behandlingsvarighet.

Hyppige blodprøver med ukentlige intervaller er anbefalt ved behandling av eldre pasienter.

Pasienter med folatmangel

Hyppige blodprøver med ukentlige intervaller er anbefalt ved behandling av pasienter som er disponert for folatmangel. Folattilskudd bør overveies ved langvarig behandling med Zomylac i høye doser, men bør startes med forsiktighet grunnet risikoen for å forstyrre den antimikrobielle effekten (se pkt. 4.5).

Pasienter med alvorlige hematologiske forstyrrelser

Zomylac bør ikke gis til pasienter med alvorlige hematologiske forstyrrelser (se pkt. 4.8), med mindre de overvåkes nøye. Trimetoprim/sulfametoksazol har blitt gitt til pasienter som får cytotoksisk behandling, med liten eller ingen ytterligere påvirkning på benmargen eller det perifere blodet.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

For pasienter med kjent nedsatt nyrefunksjon skal det treffes spesielle tiltak (se pkt. 4.2).

Urinproduksjon

Tilstrekkelig urinproduksjon bør opprettholdes til enhver tid. Holdepunkter for krystalluri *in vivo* er sjeldne, selv om sulfonamidkrystaller har blitt observert i nedkjølt urin fra behandlede pasienter. Hos pasienter med hypoalbuminemi, for eksempel pasienter der Zomylac administreres sammen med metanamin, kan risikoen for krystalluri være høyere (se pkt. 4.5).

Overvåking under langvarig behandling

Ved langvarig behandling bør pasientene overvåkes nøye. Overvåkingen bør bestå av jevnlig kontroll av kliniske og laboratorieparametere, inkludert hematologiske tester, blodkjemitester og tester av leverfunksjon.

Antiepileptika

Ved langvarig behandling når Zomylac administreres samtidig som antiepileptika, f.eks. fenytoin, promidon og barbiturater, må folatnivåene kontrolleres. Man bør imidlertid være klar over at forstyrrelser av folsyremetabolismen kan oppstå selv når folatnivåene i serum ikke er redusert.

Pasienter med glukose-6-fosfatdehydrogenasemangel

Hos pasienter med glukose-6-fosfatdehydrogenasemangel (G-6-PD) kan det oppstå hemolyse. Dette ser ikke ut til å være doseavhengig.

Pasienter med alvorlig atopi eller bronkial astma

Forsiktighet må utvises ved behandling av pasienter med alvorlig atopi eller bronkial astma.

Fenylalaninmetabolisme

Trimetoprim er observert å hemme metabolismen av fenylalanin. Dette anses ikke å være klinisk relevant for pasienter med fenylketonuri som får tilstrekkelig behandling via kostholdet.

Pasienter med porfyri eller risiko for porfyri

Zomylac bør ikke administreres til pasienter med kjent eller mistenkt risiko for porfyri. Både trimetoprim og sulfonamider (dog ikke spesifikt sulfametoksazol) har blitt assosiert med klinisk forverring av porfyri.

Pasienter med hyperkalemi og hyponatremi

Nøye overvåking av serumnivåer av kalium og natrium er berettiget hos pasienter med risiko for hyperkalemi og hyponatremi.

Hypervolemi kan forekomme, spesielt når svært høye doser gis til pasienter med underliggende kar- og lungesykdommer.

Clostridioides difficile

Diaré / pseudomembranøs kolitt forårsaket av *Clostridioides difficile* kan forekomme. Pasienter med diaré bør derfor overvåkes nøye.

Behandling av streptokokkfaryngitt forårsaket av betahemolytiske streptokokker gruppe A

Zomylac bør ikke brukes til behandling av streptokokkfaryngitt forårsaket av betahemolytiske streptokokker gruppe A. Det er mer effektivt å fjerne disse organismene fra orofarynks med penicillin enn med Zomylac.

Metabolsk acidose

Zomylac har blitt assosiert med metabolsk acidose når andre mulige underliggende årsaker er utelukket. Nøye overvåking anbefales alltid ved mistanke om metabolsk acidose.

Etanol

Dette legemidlet inneholder 535 mg alkohol (etanol) i hver ampulle. Dette tilsvarer 535 mg/5 ml (11 % vekt/volum). Mengden per 5 ml av dette legemidlet tilsvarer 13 ml øl eller 5 ml vin. Mengden alkohol i dette legemidlet vil sannsynligvis ikke ha noen effekt hos voksne og ungdom, og sannsynligvis ikke en merkbar effekt hos barn. Den kan ha en viss effekt hos yngre barn, for eksempel at de blir søvnige.

En dose på 1,25 ml av dette legemidlet administrert til et barn på 6 uker som veier 5 kg vil føre til eksponering for 26,8 mg/kg etanol, noe som kan øke konsentrasjonen av alkohol i blodet (BAC) med omtrent 4,5 mg/100 ml.

En dose på 2,5 ml av dette legemidlet administrert til et barn på 6 måneder som veier 7 kg vil føre til eksponering for 38,2 mg/kg etanol, noe som vil øke konsentrasjonen av alkohol i blodet (BAC) med omtrent 6,4 mg/100 ml.

En dose på 5 ml av dette legemidlet administrert til et barn på 6 år som veier 20 kg vil føre til eksponering for 26,8 mg/kg etanol, noe som vil øke konsentrasjonen av alkohol i blodet (BAC) med omtrent 4,5 mg/100 ml.

En dose på 15 ml av dette legemidlet administrert til en voksen som veier 70 kg vil føre til eksponering for 23 mg/kg etanol, noe som kan øke konsentrasjonen av alkohol i blodet (BAC) med omtrent 3,8 mg/100 ml. Til sammenligning, hvis en voksen drikker et glass vin eller 500 ml øl, vil BAC sannsynligvis være omtrent 50 mg/100 ml.

Alkoholen i dette legemidlet kan endre effektene av andre legemidler. Samtidig administrering av legemidler som inneholder f.eks. propylenglykol eller etanol kan føre til akkumulering av etanol og indusere bivirkninger, spesielt hos små barn med lav eller umoden metabolsk kapasitet. Når en dose gis over en lengre periode (f.eks. via langsom infusjon over flere timer), vil økningen av BAC være mindre, og effektene av etanol kan bli redusert. Siden dette legemidlet som regel gis langsomt over 1-1,5 timer, kan effektene av alkohol bli redusert.

Natrium

Dette legemidlet inneholder 7,3 mg natrium per ml. Dette tilsvarer 1,8 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Dette bør tas i betraktning av pasienter som går på en kontrollert natriumdiett.

Propylenglykol

Dette legemidlet inneholder 450 mg propylenglykol i hver ml. Dette tilsvarer 2 250 mg/5 ml. Samtidig administrering med alle andre substrater for alkoholdehydrogenase for eksempel etanol, kan forårsake bivirkninger hos barn under 5 år.

Propylenglykol har ikke blitt vist å føre til reproduksjons- og utviklingstoksisitet hos dyr og mennesker. Imidlertid kan det nå frem til fosteret og er påvist i morsmelk. Som en konsekvens, skal administrering av propylenglykol til gravide og pasienter som ammer, vurderes individuelt for hver enkelt pasient. Medisinsk overvåking er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, fordi er rapportert en rekke bivirkninger forbundet med propylenglykol for eksempel forstyrrelser i nyrefunksjon (akutt tubulær nekrose), akutt nyresvikt og forstyrrelser i leverfunksjon.

Graviditet og spedbarn

Sulfametoksazol konkurrerer med bilirubin for binding til plasmaalbumin. Siden et betydelig nivå av legemidlet blir værende i det nyfødte barnet i flere dager, kan det være en risiko for fremskyndet og forverret neonatal hyperbilirubinemi, med en tilknyttet teoretisk risiko for kjernikterus, når moren får Zomylac nær fødselen. Den teoretiske risikoen er spesielt relevant for pediatriske pasienter med økt risiko for hyperbilirubinemi, f.eks. premature spedbarn og de med glukose-6-fosfatdehydrogenasemangel (se pkt. 4.6). I tillegg bør trimetoprim/sulfametoksazol unngås hos barn som er yngre enn 8 uker, siden de er disponert for hyperbilirubinemi.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende kombinasjoner med Zomylac kan kreve dosejustering:

Ciklosporin: Reversibel nedsettelse av nyrefunksjon er observert hos nyretransplanterte pasienter når de får samtidig behandling med trimetoprim/sulfametoksazol og ciklosporin.

Fenytoin: Trimetoprim/sulfametoksazol hemmer metabolismen av fenytoin og øker effekten. Ved kombinasjonsbehandling bør plasmakonsentrasjonen av fenytoin overvåkes.

Sulfonylurea: Flere tilfeller av hypoglykemi har oppstått hos pasienter behandlet med ulike typer sulfonylurea (kloropropamid, glibenklamid, glipizid) i kombinasjon med trimetoprim/sulfametoksazol. I eksperimentelle studier er begge substansene påvist å gi redusert clearance av tolbutamid. Interaksjonsstudier av relevante pasientgrupper viser at trimetoprim/sulfametoksazol ikke har en farmakokinetisk interaksjon med glibenklamid.

Warfarin: Trimetoprim/sulfametoksazol hemmer metabolismen av warfarin, hvilket gir en forsterket effekt. Metabolismen av warfarin hemmes stereoselektivt, noe som øker plasmakonsentrasjonen av den sterkeste enantiomeren av warfarin. Nøye overvåking av antikoagulasjonsbehandling er anbefalt under behandling med trimetoprim/sulfametoksazol.

Zidovudin: Zidovudin forlenger halveringstiden til trimetoprim, sulfametoksazol og acetyl-sulfametoksazol med henholdsvis 77 %, 39 % og 115 %, hvilket antyder at zidovudin øker risikoen for doseavhengige bivirkninger av trimetoprim/sulfametoksazol. Trimetoprim/sulfametoksazol ser imidlertid ikke ut til å påvirke kinetikken til zidovudin. I isolerte situasjoner kan samtidig bruk av zidovudin og trimetoprim/sulfametoksazol øke risikoen for hematologiske bivirkninger. Hvis kombinasjonsbehandling anses å være nødvendig, bør det vurderes for å overvåke hematologiske verdier.

Andre interaksjoner og interaksjoner der klinisk signifikans ikke er fastslått:

Tiazider: Det ser ut til å være økt risiko for trombocytopeni, med eller uten purpura, hos eldre pasienter som behandles samtidig med diuretika, primært tiazider.

Pyrimetamin: Isolerte rapporter antyder at pasienter som får pyrimetamin som malariaproylakse i doser over 25 mg per uke kan utvikle megaloblastisk anemi ved samtidig administrering av trimetoprim/sulfametoksazol.

Rifampicin: Samtidig administrasjon av rifampicin og trimetoprim/sulfametoksazol kan forkorte halveringstiden av trimetoprim i plasma etter omtrent én uke, men dette ser ikke ut til å være klinisk signifikant.

Digoksin: Trimetoprim ser ut til å redusere tubulær sekresjon av digoksin, hvilket fører til økte plasmakonsentrasjoner. Dette er påvist hos eldre pasienter behandlet med trimetoprim som monoterapi.

Lamivudin: Administrering av profylaktiske doser av trimetoprim/sulfametoksazol fører til en 40 % økning av plasmakonsentrasjonen av lamivudin. Trimetoprim kan hemme sekresjonen av lamivudin i nyrene. Lamivudin påvirker ikke farmakokinetikken til trimetoprim eller sulfametoksazol.

Hvis trimetoprim administreres sammen med sammensetninger som danner kationer ved fysiologisk pH og utskilles delvis via tubulær sekresjon (prokainamid, amantadin), kan kompetitiv hemming av denne prosessen føre til økt plasmakonsentrasjon av ett eller begge substanser.

Hyperkalemi: Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tar andre legemidler som kan forårsake hyperkalemi, for eksempel ACE-hemmere, angiotensinreseptorblokkere og kaliumsparende diuretika som spironolakton. Samtidig behandling med trimetoprim/sulfametoksazol kan resultere i klinisk relevant hyperkalemi.

Azatioprin: Motstridende kliniske data rapporterer interaksjoner mellom azatioprin og trimetoprim/sulfametoksazol som resulterer i økt risiko for myelosuppresjon.

Metotreksat: Trimetoprim/sulfametoksazol kan hemme proteinbinding og renal transport av metotreksat, noe som fører til en forsterket effekt. Hvis Zomylac anses å være en egnet behandling for pasienter som får andre anti-folatlegemidler, f.eks. metotreksat, bør folattilskudd vurderes (se pkt. 4.4).

Repaglinid: Trimetoprim kan øke eksponeringen for repaglinid, noe som kan føre til hypoglykemi.

Folsyre: Folsyretilskudd er påvist å forstyrre den antimikrobielle effekten av trimetoprim/sulfametoksazol. Dette er observert ved profylakse og behandling av *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni.

Disulfiram: Siden dette legemidlet inneholder etanol, kan det oppstå interaksjoner mellom etanol og disulfiram som fører til bivirkninger. Se preparatomtalen for disulfiram for mer informasjon.

Metenamin: Sulfonamider kan krystalliseres i urin når urinen er sur. Metenamin forsurer urinen, og bør derfor ikke brukes (se pkt. 4.4).

Interaksjon med laboratorietester:

Trimetoprim kan påvirke undersøkelsen av serum-/plasmakreatinin når alkaliske pikrinsyrereaksjoner benyttes. Dette kan føre til at serum-/plasmakreatinin overberegnes med så mye som 10 %. Funksjonell hemming av tubulær sekresjon av kreatinin gir en falsk reduksjon av den beregnede verdien for kreatininclearance.

Trimetoprim påvirker analyser av serummetotreksat når lactobacillus casei-dihydrofolatreduktase brukes i analysen. Ingen forstyrrelser oppstår hvis metotreksat måles ved hjelp av en radioimmunanalyse.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Trimetoprim/sulfametoksazol går over i placenta, og sikkerheten ved bruk under graviditet har ikke blitt fastslått. Trimetoprim er en folatantagonist, og dyrestudier har vist at begge substansene kan forårsake misdannelser i et foster (se pkt. 5.3). Kasuistikkstudier hos mennesker har vist at det kan være en sammenheng mellom eksponering for folatantagonister og misdannelser.

Trimetoprim/sulfametoksazol bør ikke brukes under graviditet, spesielt ikke i første trimester, med mindre det er absolutt nødvendig. Hvis trimetoprim/sulfametoksazol brukes under graviditet, bør folattilskudd vurderes.

For mer informasjon om etanolinnholdet i dette legemidlet og neonatal hyperbilirubinemi, se pkt. 4.4.

Amming

Trimetoprim og sulfametoksazol blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, men ved terapeutiske doser er risikoen for en effekt på barnet usannsynlig. Administrering av trimetoprim/sulfametoksazol bør unngås på slutten av svangerskapet og til ammende mødre hvis moren eller spedbarnet har risiko eller økt risiko for å utvikle hyperbilirubinemi.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger som svimmelhet kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Siden Zomylac inneholder trimetoprim og et sulfonamid, forventes det at frekvensen av bivirkninger for disse substansene er konsekvente med den tidligere omfattende erfaringen.

Data fra store publiserte kliniske studier har blitt brukt for å fastslå frekvensen av svært vanlige til sjeldne bivirkninger. Svært sjeldne bivirkninger er hovedsakelig beregnet fra data etter markeds godkjenning og viser til rapportert heller enn faktisk frekvens. Forekomsten av bivirkninger kan også variere avhengig av indikasjonen.

Bivirkninger er klassifisert og inndelt i henhold til følgende frekvenser: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Candida-infeksjoner.
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne	Leukopeni, nøytropeni, trombocytopeni, agranulocytose, megaloblastisk anemi, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, methemoglobinemi, eosinofili, hemolyse hos visse utsatte pasienter med G-6-PD-mangel.
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært sjeldne	Serumsykdom, anafylaktiske reaksjoner.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Hyperkalemi.
	Svært sjeldne	Hypoglykemi, hyponatremi, nedsatt appetitt, metabolsk acidose.
Psykiatriske lidelser	Svært sjeldne	Depresjon, hallusinasjon.
	Ikke kjent	Psykose.
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine.
	Svært sjeldne	Aseptisk meningitt*, kramper, perifer nevropati, ataksi, svimmelhet.
Sykdommer i øre og labyrint	Svært sjeldne	Vertigo, tinnitus.
Karsykdommer	Svært sjeldne	Purpura, polyarteritis nodosa.
Øyesykdommer	Svært sjeldne	Uveitt, uveittsyndrom.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært sjeldne	Hoste*, dyspné*, lungeinfiltrasjon*.
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme, diaré.
	Mindre vanlige	Brekninger.
	Svært sjeldne	Glositt, stomatitt, pseudomembranøs kolitt, pankreatitt.
Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne	Kolestatisk gulsott ¹ , hepatisk nekrose ¹ .
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett.
	Svært sjeldne	Lysfølsomhetsreaksjon, angioødem, overfølsomhetsvaskulitt som minner om Henoch-Schoenlin, eksfoliativ dermatitt, fiksert legemiddelindusert erupsjon, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom (SJS)*, toksisk epidermal nekrolyse (TEN)*, akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP).
	Ikke kjent	Legemiddelindusert utslett med eosinofili med systemiske symptomer (DRESS)*, akutt febril nøytrofil dermatose (Sweets syndrom).
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært sjeldne	Artralgi, myalgi, systemisk lupus erythematosus.
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært sjeldne	Nedsatt nyrefunksjon (av og til rapportert som nyresvikt), tubulointerstitiell nefritt og renal tubulær acidose.

Hjertesykdommer	Svært sjeldne	Allergisk myokarditt.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært sjeldne	Pyreksi.
Undersøkelser	Svært sjeldne	Forhøyede transaminaser, forhøyet bilirubin i blodet, forhøyede leverenzymmer.

¹Kolestatisk gulsott og levernekrose kan være dødelig.

*Utvalgte bivirkninger er beskrevet nedenfor.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

*Effekter assosiert med behandling av *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PJP)*

Svært sjeldne: Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, utslett, pyreksi, nøytropeni, trombocytopeni, forhøyede leververdier, rhabdomyolyse, hyperkalemi, hyponatremi.

Ved de høye dosene som benyttes ved PJP-behandling er det rapportert alvorlige overfølsomhetsreaksjoner som gjør at behandlingen må stanses. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner er rapportert hos PJP-pasienter ved ny eksponering for trimetoprim/sulfametoksazol, av og til bare noen få dager etter behandlingen.

Rhabdomyolyse er rapportert hos hiv-positive pasienter som får trimetoprim/sulfametoksazol til profylakse eller behandling av PJP.

Aseptisk meningitt

Aseptisk meningitt kunne reverseres raskt ved seponering av legemidlet, men kom i mange tilfeller tilbake ved ny eksponering for enten trimetoprim/sulfametoksazol eller kun trimetoprim.

Pulmonale overfølsomhetsreaksjoner

Hoste, dyspné og lungeinfiltrasjon kan være tidlige indikatorer av overfølsomhet i luftveiene, som i svært sjeldne tilfeller har hatt dødelig utfall.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR)

Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er rapportert å være livstruende (se pkt. 4.4). I likhet med andre legemidler kan allergiske reaksjoner, for eksempel et kløende utslett og elveblest, oppstå hos pasienter med overfølsomhet overfor komponentene i legemidlet. Svært sjeldne tilfeller av generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) er observert (se pkt. 4.4).

Undersøkelser

Det er observert forhøyede leverenzymmer i sammenheng med behandling av *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PJP).

Intravenøs infusjon:

Fortsatt infusjon med trimetoprim/sulfametoksazol hos pasienter med forhøyede leverenzymmer hos pasienter med *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni kan være tillatt ved administrering av intravenøst difenhydramin.

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Toksisitet

Maksimumsdosen for mennesker er ukjent.

- Trimetoprim: opptil 700 mg som en enkeltdose for et barn på 2-3 år førte ikke til symptomer. 8 g for en voksen resulterte i lett intoksikasjon.
- Sulfonamider: Sporadiske inntak av store mengder har i sjeldne tilfeller ført til alvorlig forgiftning. 43 g administrert i løpet av 24 timer hos en voksen resulterte i dødelig intoksikasjon (sulfhemoglobinemi og methemoglobinemi) MERK: forekomst av allergiske symptomer. Risiko for kjerneikterus hos spedbarn.

Symptomer og tegn

- Trimetoprim: Kvalme, brekninger, hodepine, svimmelhet. Hudreaksjoner (symptomer på folatmangel, dvs. effekter på blodproduserende organer forekommer ved langvarig administrering av høye doser og ved høye doser kombinert med svært dårlig nyrefunksjon). Benmargsdepresjon er rapportert ved akutt overdosering av trimetoprim.
- Sulfonamider: Kvalme, brekninger. Krystalluri, hematuri, oliguri og anuri. Hypoglykemi, sporadiske tilfeller med methemoglobinemi, cyanose, nedsatt leverfunksjon, sulfhemoglobinemi. Effekt på sentralnervesystemet. Overfølsomhetsreaksjoner som hematologiske endringer (dødelig agranulocytose), urtikaria, polynevritt, cerebrale symptomer.

Behandling

Avhengig av nyrefunksjon anbefales administrering av væsker ved lav urinproduksjon. Både trimetoprim og sulfametoksazol kan dialyseres ved hjelp av hemodialyse. Peritoneal dialyse er imidlertid ikke effektivt.

- Trimetoprim: forsikre god diurese. Forsuring av urinen øker eliminasjonen av trimetoprim. Symptomatisk behandling. (Kalsiumfolinat gis profylaktisk for å unngå endringer i blodet ved svært dårlig nyrefunksjon og høye doser og ved langvarig administrasjon av høye doser).
- Sulfonamider: Rikelig intravenøs væskeforsyning for å opprettholde høy diurese, alkalisering med intravenøst natriumbikarbonat. Alkaliseringen gir langsommere eliminasjon av trimetoprim. Risikoen for oliguri og anuri må observeres. Ved anuri må dialyse igangsettes. Ved uttalt methemoglobinemi (cyanose) må metyltionin 1-2 mg/kg gis langsomt intravenøst. Hvis ikke, må det gis symptomatisk behandling. Ved vanskelig sulfhemoglobinemi kan utskiftningstransfusjon vurderes.

Generelle støttende tiltak er anbefalt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kombinasjoner av sulfonamider og trimetoprim, inkl. derivater, ATC-kode: J01EE01

Virkningsmekanisme

Ko-tromoksazol er et antibakterielt legemiddel som består av to aktive prinsipper, sulfametoksazol og trimetoprim.

Sulfametoksazol er en kompetitiv hemmer av enzymet dihydropteroatsyntase, som hemmer bakteriesyntesen av dihydrofolat ved å forebygge kondensering av pteridin med para-aminobenzoin i bakteriecellen som resulterer i bakteriostase. Trimetoprim gir en reversibel hemming av bakteriell dihydrofolatreduktase (DHFR), et enzym som er aktivt i den metabolske veien for folat ved å konvertere dihydrofolat til tetrahydrofolat. Avhengig av omstendighetene kan effekten være bakteriedrepende.

Synergistisk kombinasjon av trimetoprim-sulfametoksazol hemmer to etterfølgende trinn i den bakterielle metabolismen av folsyre. Trimetoprim bindes til plasmoidum-DHFR, men ikke like sterkt som det bakterielle enzymet. Sulfametoksazol hemmer kompetitivt dihydropteroatsyntase, enzymet som er ansvarlig for bakteriell konvertering av PABA til dihydrofolsyre. Hemming av denne veien forhindrer syntesen av tetrahydrofolat og etter hvert syntesen av bakterielle puriner og DNA, hvilket gir en bakteriedrepende effekt.

Trimetoprim og sulfametoksazol blokkerer dermed to etterfølgende trinn i biosyntesen av puriner, og dermed nukleinsyrer som er nødvendige for mange bakterier.

Resistens

Studier *in vitro* har vist at bakterieresistens kan utvikles langsommere med sulfametoksazol og trimetoprim i kombinasjon enn med sulfametoksazol eller trimetoprim separat.

Resistens mot sulfametoksazol kan forekomme ved hjelp av ulike mekanismer. Bakteriemutasjoner fører til økt konsentrasjon av PABA og utkonkurrerer derfor sulfametoksazol, hvilket reduserer den hemmende effekten av enzymet dihydropteroatsyntetase. En annen resistensmekanisme er plasmidmediert og er et resultat av produksjonen av et endret dihydropteroatsyntetaseenzym med redusert affinitet for sulfametoksazol sammenlignet med villtype-enzymet.

Resistens mot trimetoprim forekommer via en plasmidmediert mutasjon som fører til produksjon av et endret dihydrofolatreduktaseenzym med redusert affinitet for trimetoprim sammenlignet med villtype-enzymet.

Brytningspunkter for følsomhetstesting

Testing av trimetoprim-sulfametoksazol utføres ved bruk av den normale fortynningsserien. Følgende minste hemmende konsentrasjon for følsomme og resistente bakterier ble fastslått:

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

Patogener	Følsomhet	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 hemmende konsentrasjonene som er indisert for vurderingsnivåene viser til andelen trimetoprim i kombinasjonen av virkestoffene, som består av én del trimetoprim og 19 deler sulfametoksazol.

Farmakodynamiske effekter

De fleste vanlige patogene bakterier er følsomme *in vitro* for trimetoprim og sulfametoksazol i konsentrasjoner godt under de som oppnås i blod, vevsvæsker og urin etter administrering av de anbefalte dosene. I likhet med andre antimikrobielle legemidler betyr ikke *in vitro*-aktivitet nødvendigvis at klinisk effekt er påvist.

Følsomhet	<i>Staphylococcus aureus</i> og koagulasenegative stafylokokker Streptokokker, pneumokokker og enterokokker <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> og <i>Hafnia</i> <i>Shigella</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Chlamydia</i>
-----------	--

Resistens forekommer (1-10 %) for streptokokker, pneumokokker og stafylokokker og er normalt (>10 %) for *Haemophilus influenzae* og gramnegative gastrointestinale bakterier.

I tillegg til den antibakterielle effekten har trimetoprim/sulfametoksazol en effekt på *Pneumocystis jirovecii*. Kryssresistens foreligger med trimetoprim og sulpha-sammensetninger, men ikke med andre antibiotika.

Resistenssituasjoner varierer geografisk, og informasjon om lokale resistensforhold bør undersøkes via et mikrobiologisk laboratorium.

Nøyaktig følsomhetstesting kan bare oppnås med anbefalte medier uten hemmere, spesielt tymidin og tymin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimumsnivåer av trimetoprim/sulfametoksazol i plasma er høyere og nås raskere etter 1 times intravenøs infusjon av trimetoprim/sulfametoksazol for infusjon enn etter peroral administrasjon av en tilsvarende dose av trimetoprim/sulfametoksazol.

Distribusjon

Både trimetoprim og sulfametoksazol finnes i serum i fri, metabolisert og proteinbundet form. Proteinbinding for trimetoprim er omtrent 50 % og omtrent 70 % for sulfametoksazol. Vevskonsentrasjoner av trimetoprim er som regel høyere enn de tilsvarende plasmakonsentrasjonene. Spesielt høye konsentrasjoner oppnås i lunge- og nyrevevet. Trimetoprimkonsentrasjoner i f.eks. gallesekresjoner, prostatavæske, spytt og sputum overstiger tilsvarende plasmakonsentrasjoner. Konsentrasjoner i kroppsvæske og cerebrospinalvæske er tilstrekkelig for en antibakteriell effekt. Konsentrasjonen av aktivt sulfametoksazol i kroppsvæske, galle, cerebrospinalvæske og sputum er omtrent 25-30 % av plasmakonsentrasjonen.

Biotransformasjon og eliminasjon

Halveringstiden av sulfametoksazol og trimetoprim er omtrent 10 timer. Trimetoprim og sulfametoksazol utskilles via nyrene via glomerulær filtrasjon, og trimetoprim utskilles også via tubulær sekresjon. Sulfametoksazol utskilles omtrent 20 % som uendret aktivt virkestoff, mens

omtrent 65 % er til stede i acetyleret og omtrent 15 % i glukuronidert form. Trimetoprim utskilles omtrent 50 % i uendret form.

Farmakokinetikken til den pediatrike populasjonen med normal nyrefunksjon er aldersavhengig for begge komponentene, trimetoprim og sulfametoksazol. Elimineringen av trimetoprim og sulfametoksazol er lavere hos nyfødte i de to første levemånedene, etterfulgt av høyere eliminering med høyere clearance i kroppen og kortere elimineringshalveringstid for både trimetoprim og sulfametoksazol. Forskjellene er mest uttalt hos yngre spedbarn (>1,7 måneder til 24 måneder) og avtar med alderen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-30 ml/min) er halveringstiden for begge virkestoffer forlenget. En dosejustering er derfor nødvendig (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til trimetoprim og sulfametoksazol hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke signifikant ulik den som er observert hos friske personer.

Eldre pasienter

En liten reduksjon i nyreclearance er observert for sulfametoksazol hos eldre pasienter, men ikke for trimetoprim.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjons- og utviklingstoksitet

Ganespalte og andre føtale misdannelser er rapportert hos rotter ved bruk av trimetoprim og sulfametoksazol ved doser som var 5 ganger høyere enn de anbefalte dosene for mennesker (basert på BSA). Dette er typisk for folatantagonister. Effektene av trimetoprim kan forebygges med folattilskudd. Fostertap ble observert med trimetoprim hos kanin ved doser som var 6 ganger høyere enn den terapeutiske dosen hos mennesker (basert på BSA).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Propylenglykol (E 1520)
Trometamol
Natriumhydroksid (E 524)
Etanol
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet ampulle

3 år

Oppløsning etter åpning

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er påvist i 5 timer ved 20-25 °C for glukose (5 % vekt/volum = 50 mg/ml), Ringers løsning for injeksjon og glukose 40 intravenøs infusjon i glukose (5 % vekt/volum) og 25 timer ved 20-25 °C for NaCl (0,9 % vekt/volum = 9 mg/ml).

Fra et mikrobiologisk ståsted bør legemidlet brukes umiddelbart, med mindre fortynningsmetoden utelukker risikoen for mikrobiell kontaminasjon. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold ved bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar ampullen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml i Fiolax-engangsampuller av type 1 med hvit OPC (one point cut)-prikk og hvitt bånd. 5 ampuller er plassert i et brett og 2 slike brett i esken med pakninger på 10.

Pakningsstørrelse: 10 × 5 ml ampuller.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Zomylac konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning må fortynnes før administrering.

Etter at Zomylac er tilsatt i infusjonsoppløsningen, rist grundig for å sikre fullstendig blanding. Hvis synlig grums eller krystallisering oppdages når som helst før eller under en infusjon, skal blandingen kastes.

Det er anbefalt at Zomylac fortynnes i henhold til følgende oppsett:

Én ampulle (5 ml) tilsatt i 125 ml infusjonsoppløsning.
To ampuller (10 ml) tilsatt i 250 ml infusjonsoppløsning.
Tre ampuller (15 ml) tilsatt i 500 ml infusjonsoppløsning.

Zomylac er påvist å være kompatibelt når det fortynnes som anbefalt ovenfor, med følgende væsker:

Intravenøs glukoseinfusjon (5 % vekt/volum = 50 mg/ml);
Intravenøs natriumkloridinfusjon (0,9 % vekt/volum = 9 mg/ml);
Intravenøs glukose 40-infusjon BP (10 % vekt/volum) i glukose (5 % vekt/volum)
Ringers løsning for injeksjon

Oppløsningens pH er mellom 9,5 og 11,0.

Ingen andre substanser skal blandes med infusjonen. Infusjonens varighet bør være omtrent én til én og en halv time, men dette bør veies opp mot pasientens væskebehov.

Hvis væskerestriksjoner er nødvendig, kan Zomylac administreres med høyere konsentrasjon, 5 ml fortynnet i 75 ml glukose 5 % (vekt/volum) i vann. Infusjonen av oppløsningen bør ikke vare i mer enn 1 time. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Macure Healthcare Ltd.
62 Arclight Building

Triq l-Gharbiel
Is-Swieqi, SWQ 3251
Malta

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-14944

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31.01.2024

10. OPPDATERINGSDATO

31.01.2024