

 4. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Zomylac, koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

33116

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zomylac

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 80 mg sulfamethoxazol og 16 mg trimethoprim.

5 ml af Zomylac koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 400 mg sulfamethoxazol og 80 mg trimethoprim.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 7,3 mg (0,32 mmol) natrium, 107 mg ethanol og 450 mg propylenglycol pr. ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)

Opløsningen er en klar væske.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Parenteral administration af Zomylac er indiceret, når oral behandling ikke er mulig, f.eks. ved postoperative infektioner eller septiske tilstande.

Zomylac koncentrat til infusionsvæske, opløsning er indiceret til børn i alderen fra 6 uger og voksne (> 18 år) til behandling af følgende infektioner, når de forårsages af følsomme organismer (se pkt. 5.1).

* Infektioner i de øvre urinveje.
* Komplicerede infektioner i de nedre urinveje.
* Akut forværring af kronisk bronkitis.
* Shigellose.
* Profylakse og behandling af infektioner forårsaget af *Pneumocystis jirovecii*.

Der bør tages hensyn til officielle retningslinjer for korrekt anvendelse af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Dosisanbefalinger ved akutte infektioner*

*Voksne*

|  |  |
| --- | --- |
| **Alder** | **Dosis** |
| Voksne (> 18 år) | 2 ampuller (på 5 ml) morgen og aften.Den højeste dosis er 3 ampuller (på 5 ml) Zomylac morgen og aften. |

Standarddosis til børn er ca. 6 mg trimethoprim og 30 mg sulfamethoxazol pr. kg legemsvægt dagligt, fordelt på to lige store doser. Doseringsprogrammet for børn er aldersafhængigt og er vist i nedenstående tabel.

*Børn 12‑18 år*

|  |  |
| --- | --- |
| **Alder** | **Dosis** |
| Børn fra 12 år (12‑18 år) | 2 ampuller (på 5 ml) morgen og aften.Den højeste dosis er 3 ampuller (på 5 ml) Zomylac morgen og aften. |

*Børn fra 6 uger op til 12 år*

|  |  |
| --- | --- |
| **Alder** | **Dosis** |
| Børn fra 6 uger op til 6 måneder | 1,25 ml morgen og aften |
| Børn fra 6 måneder op til 6 år | 2,5 ml morgen og aften |
| Børn fra 6‑12 år | 5 ml morgen og aften |

*Ældre patienter*

Se pkt. 4.4.

*Nedsat nyrefunktion (voksne og børn over 12 år)*

Der foreligger ingen data for børn i alderen 12 år og yngre med nyresvigt. Farmakokinetikken for den pædiatriske population med normal nyrefunktion er aldersafhængig for begge komponenter i Zomylac, trimethoprim og sulfamethoxazol, se pkt. 5.2.

Dosisanbefalinger til patienter med nedsat nyrefunktion er vist i nedenstående tabel:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kreatininclearance (normalværdi 60‑120 ml/min)** | **Serumkreatinin (normalværdi 45‑115 mikromol/l)** | **Dosisanbefaling ved nedsat nyrefunktion** |
| > 25 ml/min | < 320 mikromol/l | 2 ampuller (på 5 ml) morgen og aften |
| 25‑15 ml/min | 320‑405 mikromol/l | 2 ampuller (på 5 ml) morgen og aften i 3 dage efterfulgt af 2 ampuller (på 5 ml) hver 24. time, så længe kontrolanalysen tillader det |
| < 15 ml/min | > 405 mikromol/l | Behandlingen anbefales ikke |

Hos patienter med nedsat nyrefunktion overvåges koncentrationen af den totale mængde sulfamethoxazol i plasma 12 timer efter dosisadministration hver 2. eller 3. behandlingsdag. Behandlingen seponeres, hvis koncentrationen overstiger 600 mikromol/l. Hvis koncentrationen er under 500 mikromol/l, fortsættes behandlingen i henhold til den anbefalede dosis.

*Pneumocystis jirovecii*-pneumonitis (PJP)

*Behandling (voksne og børn over 6 uger)*

15‑20 mg trimethoprim og 75‑100 mg sulfamethoxazol pr. kg legemsvægt fordelt på to eller flere doser dagligt. Behandlingen skal ændres til oral administration så hurtigt som muligt. Målserumkoncentrationen for trimethoprim er ≥ 5 mikrogram/ml.

*Forebyggelse*

Standarddosisanbefaling (i.v. eller oral) i hele risikoperioden.

Administration

Intravenøs infusion.

Zomylac koncentrat til infusionsvæske, opløsning er KUN til intravenøs administration og skal fortyndes før administration (se pkt. 6.6).

Som hovedregel må Zomylac kun gives som infusion i den periode, hvor patienten ikke er i stand til at assimilere oral behandling.

Den maksimale dosis må ikke gives i mere end tre på hinanden følgende dage.

Infusionsvarigheden skal være 1‑1,5 timer afhængigt af patientens væskebehov.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for sulfonamider, trimethoprim, trimethoprim/sulfamethoxazol eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Patienter med svært nedsat leverfunktion.
* Patienter med svært nedsat nyrefunktion, hos hvem gentagne målinger af lægemiddelkoncentrationen i plasma ikke kan udføres.
* Tidligere lægemiddelinduceret immuntrombocytopeni forårsaget af trimethoprim og/eller sulfonamider.
* Zomylac må ikke gives til spædbørn under 6 uger.
* Akut porfyri.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Svære hudreaktioner

Der er forekommet dødsfald, selvom de er meget sjældne, på grund af svære reaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddelinduceret udslæt med eosinofili med systemiske symptomer (DRESS), fulminant hepatisk steatose, agranulocytose, aplastisk anæmi, andre bloddyskrasier og overfølsomhed i luftvejene.

* Livstruende kutane reaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelinduceret udslæt med eosinofili med systemiske symptomer (DRESS) er blevet rapporteret ved brug af Zomylac.
* For at reducere risikoen for bivirkninger skal behandlingsperioden være så kort som muligt.
* Patienterne skal informeres om tegn og symptomer på hudreaktioner og overvåges nøje for disse hudreaktioner. Den største risiko for forekomst af SJS, TEN og DRESS er inden for de første uger af behandlingen.
* Hvis der opstår symptomer eller tegn på SJS, TEN (f.eks. progressivt hududslæt, ofte med blærer eller slimhindelæsioner) eller DRESS (f.eks. feber, eosinofili), skal behandlingen med Zomylac seponeres (se pkt. 4.8).
* De bedste resultater ved behandling af SJS, TEN eller DRESS kommer fra tidlig diagnose og øjeblikkelig seponering af ethvert mistænkt lægemiddel. Tidlig tilbagetrækning er forbundet med en bedre prognose.
* Hvis patienten har udviklet SJS, TEN eller DRESS ved brug af Zomylac, må patienten aldrig igen behandles med trimethoprim eller sulfamethoxazol.
* Ved behandlingsstart bør forekomsten af generaliseret febril erytem forbundet med pustler give anledning til mistanke om akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), se pkt. 4.8). Det kræver ophør af behandlingen og kontraindicerer enhver ny administration af trimethoprim eller sulfamethoxazol alene eller i kombination med andre lægemidler.

Hæmofagocytisk lymfohistiocytose (HLH)

Der er rapporteret meget sjældne tilfælde af HLH hos patienter behandlet med trimethoprim/sulfamethoxazol. HLH er et livstruende patologisk immunaktiverings­syndrom karakteriseret ved kliniske tegn og symptomer på en overdreven systemisk inflammation (f.eks. feber, hepatosplenomegali, hypertriglyceridæmi, hypofibrinogenæmi, højt serumferritin, cytopenier og hæmofagocytose). Patienter, der udvikler tidlige manifestationer af patologisk immunaktivering, bør straks evalueres. Hvis diagnosen HLH stilles, bør behandlingen med trimethoprim/sulfamethoxazol seponeres.

Respiratorisk toksicitet

Meget sjældne, alvorlige tilfælde af respiratorisk toksicitet, der undertiden udvikler sig til akut respiratorisk distresssyndrom (ARDS), er blevet rapporteret under trimethoprim/sulfa­methoxazol-behandling. Indtræden af lungesymptomer såsom hoste, feber og dyspnø i forbindelse med radiologiske tegn på lungeinfiltrater og forringelse af lungefunktionen kan være tidlige tegn på ARDS. Under sådanne omstændigheder skal trimethoprim/sulfa­methoxazol seponeres, og passende behandling gives.

Ældre patienter

Særlig forsigtighed anbefales altid ved behandling af ældre patienter. Især muligheden for nedsat nyre- og/eller leverfunktion skal tages i betragtning og dosis skal justeres i overensstemmelse hermed, hvis det er nødvendigt (se pkt. 4.2 for dosisanbefalinger til patienter med nedsat nyrefunktion). Forekomsten af bivirkninger er forhøjet hos ældre patienter, og synes at være relateret til dosis og behandlingsvarighed.

Hyppige blodprøver med ugentlige intervaller anbefales til behandling af ældre patienter.

Patienter med folatmangel

Hyppige blodprøver med ugentlige intervaller anbefales til behandling af patienter, der er disponeret for folatmangel. Folattilskud bør overvejes ved langtidsbehandling med Zomylac i høje doser, men det bør påbegyndes med forsigtighed på grund af risikoen for interferens med den antimikrobielle virkning (se pkt. 4.5).

Patienter med alvorlige hæmatologiske lidelser

Bortset fra under omhyggelig overvågning bør Zomylac ikke gives til patienter med alvorlige hæmatologiske lidelser (se pkt. 4.8). Trimethoprim/sulfamethoxazol er blevet givet til patienter, der fik cytotoksisk behandling med ringe eller ingen yderligere virkning på knoglemarven eller det perifere blod.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Hos patienter med kendt nedsat nyrefunktion bør der tages særlige forholdsregler (se pkt. 4.2).

Urinproduktion

Der bør til enhver tid opretholdes en tilstrækkelig urinproduktion. Tegn på krystalluri *in vivo* er sjældne, selvom sulfonamidkrystaller er blevet observeret i afkølet urin fra behandlede patienter. Hos patienter med hypoalbuminæmi, såsom hos patienter, hvor Zomylac administreres sammen med metanamin, kan risikoen for krystalluri være forhøjet (se pkt. 4.5).

Overvågning under langtidsbehandling

Under langtidsbehandling skal patienterne overvåges nøje. Overvågningen bør bestå af regelmæssige kontroller af kliniske parametre og laboratorieparametre, herunder hæmatologi, blodkemi og leverfunktionstest.

Antiepileptika

Når langvarig behandling med Zomylac administreres samtidig med antiepileptika, f.eks. phenytoin, primidon og barbiturater, skal folatniveauerne kontrolleres. Det skal dog bemærkes, at forstyrrelser i folsyremetabolismen kan forekomme selv uden et fald i serumfolatniveauer.

Patienter med glucose-6-phosphatdehydrogenasemangel

Hos patienter med glucose-6-phosphatdehydrogenasemangel (G-6-PD) kan der forekomme hæmolyse. Det synes ikke at være dosisafhængigt.

Patienter med svær atopi eller bronkial astma

Der skal udvises forsigtighed under behandling af patienter med svær atopi eller bronkial astma.

Phenylalaninmetabolisme

Det er blevet observeret, at trimethoprim hæmmer metabolismen af phenylalanin. Dette anses ikke for at have nogen klinisk relevans for patienter med phenylketonuri, som får tilstrækkelig kostbehandling.

Patienter med eller i risiko for porfyri

Administration af Zomylac til patienter, der vides eller mistænkes for at have risiko for porfyri, bør undgås. Både trimethoprim og sulfonamider (men ikke specifikt sulfamethoxazol) har været forbundet med klinisk forværring af porfyri.

Patienter med hyperkaliæmi og hyponatriæmi

Det er nødvendigt med nøje overvågning af kalium og natrium i serum hos patienter med risiko for hyperkaliæmi og hyponatriæmi.

Hypervolæmi kan forekomme, især når der gives meget høje doser til patienter med underliggende vaskulære og lungesygdomme.

Clostridioides difficile

Der kan forekomme diarré/pseudomembranøs kolitis forårsaget af *Clostridioides difficile*. Patienter med diarré skal derfor overvåges nøje.

Behandling af streptokokfaryngitis forårsaget af gruppe A beta-hæmolytiske streptokokker

Zomylac må ikke anvendes til behandling af streptokok-faryngitis forårsaget af gruppe A beta-hæmolytiske streptokokker. Det er mere effektivt at udrydde disse organismer fra svælget med penicillin end med Zomylac.

Metabolisk acidose

Zomylac er blevet forbundet med metabolisk acidose, når andre mulige underliggende årsager er blevet udelukket. En nøje overvågning er altid tilrådeligt, når der er mistanke om metabolisk acidose.

Ethanol

Dette lægemiddel indeholder 535 mg alkohol (ethanol) pr. ampul svarende til 535 mg/5 ml (11 % w/v). Mængden i 5 ml af dette lægemiddel svarer til 13 ml øl eller 5 ml vin. Mængden af alkohol i dette lægemiddel forventes ikke at påvirke voksne og unge, og dets virkning på børn forventes ikke være nævneværdig. Det kan muligvis påvirke mindre børn, som f.eks. kan blive søvnige.

En dosis på 1,25 ml af dette lægemiddel givet til et barn i alderen 6 uger, der vejer 5 kg resulterer i en eksponering for ethanol på 26,8 mg/kg, hvilket kan forårsage en stigning i koncentrationen af ethanol i blodet på ca. 4,5 mg/100 ml.

En dosis på 2,5 ml af dette lægemiddel givet til et barn i alderen 6 måneder, der vejer 7 kg resulterer i en eksponering for ethanol på 38,2 mg/kg, hvilket kan forårsage en stigning i koncentrationen af ethanol i blodet på ca. 6,4 mg/100 ml.

En dosis på 5 ml af dette lægemiddel givet til et barn i alderen 6 år, der vejer 20 kg resulterer i en eksponering for ethanol på 26,8 mg/kg, hvilket kan forårsage en stigning i koncentrationen af ethanol i blodet på ca. 4,5 mg/100 ml.

En dosis på 15 ml af dette lægemiddel givet til en voksen, der vejer 70 kg resulterer i en eksponering for ethanol på 23 mg/kg, hvilket kan forårsage en stigning i koncentrationen af ethanol i blodet på ca. 3,8 mg/100 ml.

Til sammenligning antages stigningen i koncentrationen af ethanol i blodet at være ca. 50 mg/100 ml for en voksen, der drikker et glas vin eller 500 ml øl.

Alkoholen i dette lægemiddel kan påvirke andre lægemidlers virkning.

Samtidig administration af lægemidler, der indeholder f.eks. propylenglycol eller ethanol, kan føre til akkumulering af ethanol og udløse bivirkninger, særligt hos yngre børn med lav eller umoden metabolisk kapacitet.

Når en dosis gives over længere tid (f.eks. ved langsom infusion over flere timer) vil stigningen i koncentrationen af ethanol i blodet være mindre og ethanols virkning kan være reduceret. Da dette lægemiddel sædvanligvis indgives langsomt over 1‑1,5 time, kan alkoholens virkning være reduceret.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 7,3 mg natrium pr. ml, svarende til 1,8 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen. Dette skal der tages hensyn til hos patienter, der får natriumfattig diæt.

Propylenglycol

Dette lægemiddel indeholder 450 mg propylenglycol pr. ml, svarende til 2 250 mg i 5 ml.

Samtidig administration med substrater til alkoholdehydrogenase, såsom ethanol, kan fremkalde alvorlige bivirkninger hos børn under 5 år.

Selvom propylenglycol ikke har påvist reproduktionstoksicitet eller skadelige virkninger på dyr eller mennesker, kan det optages i fosteret og er blevet fundet i brystmælken. Som følge heraf bør administration af propylenglycol til gravide eller ammende patienter overvejes fra sag til sag.

Monitorering er påkrævet hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, fordi der er rapporteret adskillige bivirkninger, der skyldes propylenglycol, såsom renal dysfunktion (akut tubulær nekrose), akut nyresvigt og nedsat leverfunktion.

Graviditet og spædbørn

Sulfamethoxazol konkurrerer med bilirubin om binding til plasmaalbumin. Da et signifikant af lægemidlet bliver i en nyfødt baby i flere dage, kan der være risiko for accelereret og forværret neonatal hyperbilirubinæmi, med en tilhørende teoretisk risiko for kernikterus, når Zomylac gives til moderen tæt på fødslen. Denne teoretiske risiko er især relevant for pædiatriske patienter med øget risiko for hyperbilirubinæmi, f.eks. for tidligt fødte spædbørn og patienter med glucose-6-phosphatdehydrogenasemangel (se pkt. 4.6). Desuden skal trimethoprim/sulfamethoxazol undgås hos spædbørn, der er under 8 uger, da de er disponeret for hyperbilirubinæmi.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Følgende kombineret med Zomylac kan kræve dosisjusteringer*.*

Ciclosporin: Der er observeret reversibel nedsat nyrefunktion hos patienter med nyretransplantation, når de samtidig fik behandling med trimethoprim/sulfamethoxazol og ciclosporin.

Phenytoin: Trimethoprim/sulfamethoxazol hæmmer metabolismen af phenytoin og øger virkningen. Ved kombinationsbehandling skal plasmakoncentrationen af phenytoin overvåges.

Sulfonylurinstof: Der er forekommet adskillige tilfælde af hypoglykæmi hos patienter behandlet med forskellige sulfonylurinstoffer (chloropropamid, glibenclamid, glipizid) i kombination med trimethoprim/sulfamethoxazol. I eksperimentelle undersøgelser har begge forbindelser vist sig at reducere clearance af tolbutamid. Interaktionsstudier med relevante patientgrupper viser, at trimethoprim/sulfamethoxazol ikke interagerer farmakokinetisk med glibenclamid.

Warfarin: Trimethoprim/sulfamethoxazol hæmmer metabolismen af warfarin, hvilket fører til en forstærket virkning. Warfarins metabolisme hæmmes stereoselektivt, hvilket øger plasmakoncentrationen af den mest potente enantiomer af warfarin. Det anbefales at overvåge antikoagulationsbehandlingen under behandling med trimethoprim/sulfa­methoxazol nøje.

Zidovudin: Zidovudin forlænger halveringstiden for trimethoprim, sulfamethoxazol og acetylsulfamethoxazol med hhv. 77 %, 39 % og 115 %, hvilket tyder på, at zidovudin øger risikoen for dosisafhængige bivirkninger af trimethoprim/sulfamethoxazol. Trimethoprim/sulfamethoxazol synes imidlertid ikke at påvirke zidovudins kinetik. I enkelte situationer kan samtidig brug af zidovudin og trimethoprim/sulfamethoxazol øge risikoen for hæmatologiske bivirkninger. Hvis kombinationsbehandling anses for nødvendig, bør det overvejes at overvåge hæmatologiske værdier.

*Andre interaktioner og interaktioner, for hvilke der ikke er påvist klinisk signifikans.*

Thiazider: Der synes at være en øget risiko for trombocytopeni, med eller uden purpura hos ældre patienter, som samtidig behandles med diuretika, primært thiazider.

Pyrimethamin: Enkelte rapporter tyder på, at patienter, der får pyrimethamin som malariaprofylakse ved doser over 25 mg om ugen, kan udvikle megaloblastisk anæmi, når de administreres samtidig med trimethoprim/sulfamethoxazol.

Rifampicin: Samtidig administration af rifampicin og trimethoprim/sulfamethoxazol kan føre til forkortet plasmahalveringstid for trimethoprim efter ca. en uge, men det synes ikke at være af klinisk signifikans.

Digoxin: Trimethoprim synes at nedsætte den tubulære udskillelse af digoxin, hvilket fører til øgede plasmakoncentrationer. Dette er påvist hos ældre patienter behandlet med trimethoprim som monoterapi.

Lamivudin: Administration af profylaktiske doser trimethoprim/sulfamethoxazol fører til en 40 % stigning i plasmakoncentrationen af lamivudin. Trimethoprim kan hæmme lamivudins renale sekretion. Lamivudin påvirker ikke farmakokinetikken af trimethoprim eller sulfamethoxazol.

Hvis trimethoprim administreres sammen med forbindelser, der danner kationer ved fysiologisk pH og delvist udskilles via tubulær sekretion (procainamid, amantadin), kan kompetitiv hæmning af denne proces føre til en øget plasmakoncentration af et eller begge stoffer.

Hyperkaliæmi: Der bør udvises forsigtighed hos patienter, der tager andre lægemidler, som kan forårsage hyperkaliæmi, såsom ACE-hæmmere, angiotensinreceptorblokkere og kaliumbesparende diuretika såsom spironolacton. Samtidig behandling med trimethoprim/sulfamethoxazol kan føre til klinisk relevant hyperkaliæmi.

Azathioprin: Der er modstridende kliniske data, som rapporterer om interaktioner mellem azathioprin og trimethoprim/sulfamethoxazol, hvilket fører til en øget risiko for myelosuppression.

Methotrexat: Trimethoprim/sulfamethoxazol kan hæmme methotrexats proteinbinding og nyretransport, hvilket kan føre til en øget virkning. Hvis Zomylac anses for at være en passende behandling for patienter, der får andre anti-folat-lægemidler, f.eks. methotrexat, bør folattilskud overvejes (se pkt. 4.4).

Repaglinid: Trimethoprim kan øge eksponeringen for repaglinid, hvilket kan føre til hypoglykæmi.

Folsyre: Folsyretilskud har vist sig at interferere med den antimikrobielle virkning af trimethoprim/sulfamethoxazol. Dette er blevet observeret ved profylakse og behandling af *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni.

Disulfiram: Da dette lægemiddel indeholder ethanol, kan der være interaktioner mellem ethanol og disulfiram, der fører til bivirkninger. For yderligere oplysninger henvises til produktresuméet for disulfiram.

Methenamin: Sulfonamider kan krystallisere i urinen, når urinen er sur, og brug af methenamin bør undgås, da det forårsager sur urin (se pkt. 4.4).

*Interaktion med laboratorieprøver:*

Trimethoprim kan interferere med undersøgelsen af serum-/plasmakreatinin, når der anvendes alkaliske picrinsyrereaktioner. Dette kan føre til en overvurdering af serum/­plasmakreatinin i størrelsesordenen 10 %. Funktionel hæmning af tubulær sekretion af kreatinin kan føre til en falsk reduktion i den beregnede værdi for kreatininclearance.

Trimethoprim interfererer med methotrexatanalyser i serum, når lactobacillus casei-dihydrofolatreduktase anvendes i analysen. Der opstår ingen forstyrrelser, hvis methotrexat måles ved radioimmunanalyse.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Trimethoprim/sulfamethoxazol krydser placenta, og sikkerheden ved brug under graviditet er ikke klarlagt.

Trimethoprim er en folatantagonist, og dyreforsøg har vist, at begge stoffer kan forårsage misdannelser hos et foster (se pkt. 5.3). Sagsrapportstudier hos mennesker har vist, at der kan være en sammenhæng mellem eksponering for folatantagonist og misdannelser. Trimethoprim/sulfamethoxazol bør ikke anvendes under graviditet, især ikke i første trimester, medmindre det er absolut nødvendigt. Hvis trimethoprim/sulfamethoxazol anvendes under graviditet, bør folattilskud overvejes.

For yderligere oplysninger om ethanolindholdet i dette lægemiddel og neonatal hyperbilirubinæmi, se pkt. 4.4.

Amning

Trimethoprim og sulfamethoxazol udskilles i modermælk, men risikoen for virkning på barnet er usandsynligt ved terapeutiske doser. Administration af trimethoprim/sulfa­methoxazol bør undgås sidst i graviditeten og hos ammende mødre, hvis moderen eller spædbarnet er i risiko eller har øget risiko for at udvikle hyperbilirubinæmi.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Bivirkninger såsom svimmelhed kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Da Zomylac indeholder trimethoprim og et sulfonamid, forventes det, at hyppigheden af bivirkninger for disse stoffer er i overensstemmelse med tidligere omfattende erfaringer.

Data fra store offentliggjorte kliniske studier er blevet brugt til at bestemme hyppigheden af meget almindelige til sjældne bivirkninger. Meget sjældne bivirkninger er primært beregnet ud fra data efter markedsføringstilladelse og henviser til rapporteret snarere end reel hyppighed. Forekomsten af bivirkninger kan også variere afhængigt af indikationen.

Bivirkninger klassificeres og opdeles efter følgende hyppigheder: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100; < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1 000; < 1/100), sjælden (≥ 1/10 000; < 1/1 000) og meget sjælden (< 1/10 000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Almindelig | Candida-infektioner. |
| Blod og lymfesystem | Meget sjælden | Leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, agranulocytose, megaloblastisk anæmi, aplastisk anæmi, hæmolytisk anæmi, methæmoglobinæmi, eosinofili, hæmolyse hos visse modtagelige patienter med G-6-PD-mangel. |
| Immunsystemet | Meget sjælden | Serumsygdom, anafylaktisk reaktion. |
| Metabolisme og ernæring | Meget almindelig | Hyperkaliæmi. |
| Meget sjælden | Hypoglykæmi, hyponatriæmi, nedsat appetit, metabolisk acidose. |
| Psykiske forstyrrelser | Meget sjælden | Depression, hallucinationer. |
| Ikke kendt | Psykotisk lidelse. |
| Nervesystemet | Almindelig | Hovedpine. |
| Meget sjælden | Meningitis aseptisk\*, krampeanfald, perifer neuropati, ataksi, svimmelhed. |
| Øre og labyrint | Meget sjælden | Vertigo, tinnitus. |
| Vaskulære sygdomme | Meget sjælden | Purpura, polyarteritis nodosa. |
| Øjne | Meget sjælden | Uveitis, uveitis-syndrom. |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget sjælden | Hoste\*, dyspnø\*, lungeinfiltration\*. |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Kvalme, diarré. |
| Ikke almindelig | Opkastning. |
| Meget sjælden | Glossitis, stomatitis, pseudomembranøs kolitis, pankreatitis. |
| Lever og galdeveje | Meget sjælden | Kolestatisk gulsot1, levernekrose1. |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Udslæt |
| Meget sjælden | Lysfølsomhedsreaktion, angioødem, overfølsomhedsvaskulitis, der ligner Henoch-Schoenlin, eksfoliativ dermatitis, fikseret lægemiddeleruption, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom (SJS)\*, toksisk epidermal nekrolyse (TEN)\*, akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP). |
| Ikke kendt | Lægemiddelinduceret udslæt med eosinofili med systemiske symptomer (DRESS)\*, akut febril neutrofil dermatose (Sweets syndrom). |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Meget sjælden | Artralgi, myalgi, systemisk lupus erythematosus. |
| Nyrer og urinveje | Meget sjælden | Nedsat nyrefunktion (undertiden rapporteret som nyresvigt), tubulointerstitiel nefritis og renal tubulær acidose. |
| Hjerte | Meget sjælden | Allergisk myokarditis. |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget sjælden | Pyreksi. |
| Undersøgelser | Meget sjælden | Forhøjede transaminaser, forhøjet bilirubin i blodet, forhøjede leverenzymer. |

1 Kolestatisk gulsot og levernekrose kan være dødelig.

\* Se beskrivelse af udvalgte bivirkninger nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Virkninger forbundet med behandling af Pneumocystis jirovecii-pneumoni (PJP)*

Meget sjælden: Svære overfølsomhedsreaktioner, udslæt, pyreksi, neutropeni, trombocytopeni, forhøjede leverværdier, rabdomyolyse, hyperkaliæmi, hyponatriæmi.

Ved de høje doser, der anvendes til PJP-behandling, er der rapporteret svære overfølsomhedsreaktioner, hvilket nødvendiggør seponering af behandlingen. Der er rapporteret svære overfølsomhedsreaktioner hos PJP-patienter ved re-eksponering for trimethoprim/sulfamethoxazol, nogle gange efter kun få dages behandling.

Der er rapporteret rabdomyolyse hos hiv-positive patienter, der fik trimethoprim/sulfa­methoxazol til profylakse eller behandling af PJP.

Aseptisk meningitis

Aseptisk meningitis var hurtigt reversibel ved seponering af lægemidlet, men kom igen i en række tilfælde ved re-eksponering for enten trimethoprim/sulfamethoxazol eller trimethoprim alene.

Pulmonale overfølsomhedsreaktioner

Hoste, dyspnø og lungeinfiltration kan være tidlige indikatorer for respiratorisk overfølsomhed, som meget sjældent har været dødelig.

Svære kutane bivirkninger (severe cutaneous adverse reactions, SCAR'er)

Det er rapporteret at Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelinduceret udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har været livstruende (se pkt. 4.4).

Som med ethvert andet lægemiddel kan allergiske reaktioner, såsom kløende udslæt og nældefeber, forekomme hos patienter med overfølsomhed over for lægemidlets komponenter. Der er observeret meget sjældne tilfælde af akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) (se pkt. 4.4).

Undersøgelser

Der er observeret forhøjede leverenzymer forbundet med behandling af *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PJP).

*Intravenøs infusion:*

Fortsat infusion med trimethoprim/sulfamethoxazol hos patienter med forhøjede leverenzymer hos patienter med *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni kan tillades ved intravenøs administration af diphenhydramin.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Toksicitet

Den maksimale dosis til mennesker er ukendt.

* Trimethoprim: op til 700 mg som enkeltdosis til et barn på 2‑3 år førte ikke til nogen symptomer. 8 g for en voksen førte til en mild forgiftning.
* Sulfonamider: Lejlighedsvis indtagelse af store mængder har i sjældne tilfælde ført til alvorlig forgiftning. 43 g administreret i løbet af 24 timer hos en voksen førte til en dødelig forgiftning (sulfhæmoglobinæmi og methæmoglobinæmi) BEMÆRK: tilstedeværelse af allergiske symptomer. Risiko for kernikterus hos spædbørn.

Symptomer og tegn

* Trimethoprim: Kvalme, opkastning, hovedpine, svimmelhed. Hudreaktioner (Symptomer på folatmangel, dvs. med virkninger på blodproducerende organer forekommer ved langvarig administration af høje doser og ved høje doser kombineret med meget dårlig nyrefunktion). Knoglemarvsundertrykkelse er blevet rapporteret ved akut overdosering af trimethoprim.
* Sulfonamider: Kvalme, opkastning. Krystalluri, hæmaturi, oliguri og anuri. Hypoglykæmi, lejlighedsvis tilfælde af methæmoglobinæmi, cyanose, nedsat leverfunktion, sulfhæmoglobinæmi. CNS-påvirkning. Overfølsomhedsreaktioner såsom hæmatologiske ændringer (dødelig agranulocytose), urticaria, polyneuritis, cerebrale symptomer.

Behandling

Afhængigt af nyrefunktionen anbefales administration af væsker, hvis urinproduktionen er lav. Både trimethoprim og sulfamethoxazol kan dialyseres via hæmodialyse. Imidlertid er peritonealdialyse ikke effektiv.

* Trimethoprim: Sørg for god diurese. Forsuring af urinen øger elimineringen af trimethoprim. Symptomatisk behandling. (Calciumfolinat gives profylaktisk for at undgå ændringer i blodet ved meget dårlig nyrefunktion og høje doser og ved langvarig administration af høje doser).
* Sulfonamider: Rigelig intravenøs væskeforsyning for at opretholde høj diurese, alkalisering med natriumbicarbonat intravenøst. Alkaliseringen bremser elimineringen af trimethoprium. Risikoen for oliguri og anuri skal overvåges. I tilfælde af anuri skal dialyse påbegyndes. I tilfælde af udtalt methæmoglobinæmi (cyanose) skal methylthionin 1‑2 mg/kg gives langsomt intravenøst. Ellers symptomatisk behandling. I tilfælde af vanskelig sulfhæmoglobinæmi, muligvis udskiftning ved transfusion.

Generelle støtteforanstaltninger anbefales.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk gruppe: Sulfonamid og trimethoprim inkl. derivater i komb., ATC-kode: J01EE01.

Virkningsmekanisme

Co-trimoxazol er et antibakterielt lægemiddel bestående af to aktive stoffer, sulfamethoxazol og trimethoprim.

Sulfamethoxazol er en kompetitiv hæmmer af enzymet dihydropteroatsyntase, der hæmmer bakteriesyntesen af dihydrofolat ved at forhindre kondensering af pteridin med para-aminobenzoesyre i bakteriecellen, hvilket fører til bakteriostase. Trimethoprim tilvejebringer en reversibel hæmning af bakteriel dihydrofolatreduktase (DHFR), et enzym, der er aktivt i folats metaboliske nedbrydningsvej ved at konvertere dihydrofolat til tetrahydrofolat. Afhængigt af omstændighederne kan virkningen være bakteriedræbende.

Synergistisk kombination af trimethoprim-sulfamethoxazol hæmmer to på hinanden følgende trin i den bakterielle metabolisme af folsyre. Trimethoprim binder sig til plasmodia-DHFR, men ikke så stærkt som det bakterielle enzym. Sulfamethoxazol hæmmer kompetitivt dihydropteroatsyntase, enzymet, der er ansvarlig for bakteriel omdannelse af PABA til dihydrofolsyre. Hæmning af denne vej forhindrer syntesen af tetrahydrofolat og i sidste ende syntesen af bakterielle puriner og dna, hvilket fører til en bakteriostatisk virkning.

Trimethoprim og sulfamethoxazol blokerer således to på hinanden følgende trin i biosyntesen af puriner og dermed nukleinsyrer, der er nødvendige for mange bakterier.

Resistens

*In vitro*-studier har vist, at bakteriel resistens kan udvikle sig langsommere med sulfamethoxazol og trimethoprim i kombination end med sulfamethoxazol eller trimethoprim separat.

Resistens over for sulfamethoxazol kan forekomme gennem forskellige mekanismer. Bakterielle mutationer forårsager en stigning i koncentrationen af PABA og kan derved udkonkurrere sulfamethoxazol, hvilket fører til en reduktion af den hæmmende virkning af enzymet dihydropteroatsyntetase. En anden resistensmekanisme er plasmidmedieret og et resultat af dannelsen af et ændret dihydropteroatsyntetaseenzym med nedsat affinitet for sulfamethoxazol sammenlignet med vildtypeenzymet.

Resistens over for trimethoprim forekommer gennem en plasmidmedieret mutation, der fører til produktion af et ændret dihydrofolatreduktaseenzym med en nedsat affinitet for trimethoprim sammenlignet med vildtypeenzymet.

*Breakpoints* for følsomhedstestning

Testning af trimethoprim-sulfamethoxazol udføres under anvendelse af den sædvanlige fortyndingsserie. Den følgende minimale hæmningskoncentration for modtagelige og resistente bakterier blev bestemt:

EUCAST-breakpoints (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), *2022-08-04*.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Patogener** | Følsomhed | Resistens |
| *Acinetobacter baumannii* | ≤ 0,25 mg/l | > 4 mg/l |
| *Actinobacillus pleuropneumoniae* | ≤ 0,03 mg/l | > 0,5 mg/l |
| *Burkholderia pseudomallei* | ≤ 1 mg/l | > 8 mg/l |
| *Campylobacter coli* | ≤ 1 mg/ml | > 8 mg/l |
| *Campylobacter jejuni* | ≤ 2 mg/l | > 64 mg/l |
| *Enterobacter cloacae* | ≤ 0,125 mg/l | > 2 mg/l |
| *Escherichia coli* | ≤ 0,125 mg/l | > 1 mg/l |
| *Haemophilus influenzae* | ≤ 0,125 mg/l | > 1 mg/l |
| *Klebsiella oxytoca* | ≤ 0,03 mg/l | > 4 mg/l |
| *Klebsiella pneumoniae* | ≤ 0,25 mg/l | > 1 mg/l |
| *Mannheimia hæmolytika* | ≤ 0,016 mg/l | > 0,125 mg/l |
| *Moraxella catarrhalis* | ≤ 0,25 mg/l | > 2 mg/l |
| *Morganella morganii* | ≤ 0,25 mg/l | > 1 mg/l |
| *Proteus mirabilis* | ≤ 0,125 mg/l | > 1 mg/l |
| *Pseudomonas aeruginosa* | ≤ 8 mg/l | > 64 mg/l |
| *Serratia marcescens* | ≤ 0,5 mg/l | > 4 mg/l |
| *Staphylococcus aureus* | ≤ 0,03 mg/l | > 1 mg/l |
| *Staphylococcus hyicus* | ≤ 0,06 mg/l | > 0,5 mg/l |
| *Stenotrophomonas maltophilia* | ≤ 0,25 mg/l | > 4 mg/l |
| *Streptococcus agalactiae* | ≤ 0,125 mg/l | > 0,5 mg/l |
| *Streptococcus canis* | ≤ 0,03 mg/l | > 0,25 mg/l |

De hæmningskoncentrationer, der er indikeret for vurderingsniveauerne, henviser til andelen trimethoprim i kombinationen af de aktive indholdsstoffer, hvoraf en del er trimethoprim og 19 dele sulfamethoxazol.

Farmakodynamiske virkninger

De fleste almindelige patogene bakterier er følsomme *in vitro* over for trimethoprim og sulfamethoxazol i koncentrationer, der ligger et godt stykke under dem, der opnås i blod, vævsvæsker og urin efter administration af de anbefalede doser. Som for andre antimikrobielle stoffer betyder *in vitro*-aktivitet ikke nødvendigvis, at der er påvist en klinisk virkning.

|  |  |
| --- | --- |
| Følsomhed | *Staphylococcus aureus* og koagulase-negative stafylokokkerStreptokokker, pneumokokker og enterokokker*Listeria**Moraxella catarrhalis**Haemophilus influenzae**E. coli, Enterobacter, Klebsiella, Proteus, Morganella morganii, Citrobacter,**Serratia* og *Hafnia**Shigella**Stenotrophomonas maltophilia**Klamydia* |

Der forekommer resistens (1‑10 %) for streptokokker, pneumokokker og stafylokokker og den er normal (> 10 %) for *Haemophilus influenzae* og gramnegative mave-tarm-bakterier.

Trimethoprim/sulfamethoxazol har, udover den antibakterielle virkning, en virkning på *Pneumocytis jirovecii*.

Der er krydsresistens med trimethoprim- og sulfaforbindelser, men ikke med andre antibiotika.

Resistenssituationerne varierer geografisk, og oplysninger om de lokale resistensforhold bør undersøges via et mikrobiologisk laboratorium.

En nøjagtig følsomhedstestning kan kun opnås med de anbefalede medier, der ikke indeholder hæmmere, især thymidin og thymin.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

De maksimale plasmaniveauer af trimethoprim og sulfamethoxazol er højere og nås hurtigere efter 1 times intravenøs infusion af trimethoprim/sulfamethoxazol til infusion end efter oral administration af en tilsvarende dosis trimethoprim/sulfamethoxazol.

Fordeling

Både trimethoprim og sulfamethoxazol findes i serum i fri, metaboliseret og proteinbundet form. Proteinbindingen for trimethoprim er ca. 50 % og ca. 70 % for sulfamethoxazol. Vævskoncentrationerne af trimethoprim er sædvanligvis højere end de tilsvarende plasmakoncentrationer. Særligt høje koncentrationer opnås i lunge- og nyrevæv. Trimethoprimkoncentrationerne i f.eks. galdesekret, prostatavæske, spyt og sputum overstiger tilsvarende plasmakoncentrationer. Koncentrationer i væsker og cerebrospinal­væske er tilstrækkelige til at udøve en antibakteriel virkning. Koncentrationen af aktiv sulfamethoxazol i væsker, galde, cerebrospinalvæske og sputum er ca. 25‑30 % af plasmakoncentrationen.

Biotransformation og elimination

Halveringstiden for sulfamethoxazol og trimethoprim er ca. 10 timer. Trimethoprim og sulfamethoxazol udskilles via nyrerne ved glomerulær filtration, og trimethoprim også ved tubulær sekretion. Ca. 20 % af sulfamethoxazol udskilles som uændret aktivt stof, mens ca. 65 % er til stede i acetyleret og ca. 15 % i glukuronideret form. Ca. 50 % af trimethoprim udskilles i uændret form.

Farmakokinetikken hos den pædiatriske population med normal nyrefunktion er aldersafhængig for begge komponenter, trimethoprim og sulfamethoxazol. Eliminationen af trimethoprim og sulfamethoxazol er nedsat hos nyfødte i løbet af de første to måneder, efterfulgt af en højere elimination med en højere legemsclearance og kortere eliminationshalveringstid for både trimethoprim og sulfamethoxazol. Forskellene er mest udtalte hos yngre spædbørn (> 1,7 måneder til op til 24 måneder) og falder med stigende alder.

Specielle populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15‑30 ml/min) forlænges halveringstiden for begge stoffer. En dosisjustering er derfor nødvendig (se pkt. 4.2).

*Nedsat leverfunktion*

Farmakokinetikken for trimethoprim og sulfamethoxazol hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion er ikke signifikant anderledes end den observerede farmakokinetik hos raske personer.

*Ældre patienter*

Der observeres et lille fald i nyreclearance for sulfamethoxazol hos ældre patienter, men ikke for trimethoprim.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Reproduktions- og udviklingstoksikologi

Der er rapporteret ganespalte og andre føtale misdannelser hos rotter for trimethoprim og sulfamethoxazol ved doser, der er 5 gange større end de anbefalede doser til mennesker (baseret på BSA). Dette er typisk for folatantagonister. Virkningerne af trimethoprim kunne forebygges med folattilskud. Der blev observeret fostertab med trimethoprim hos kaniner ved doser, der var 6 gange større end den terapeutiske dosis hos mennesker (baseret på BSA).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Propylenglycol (E 1520)

Trometamol

Natriumhydroxid (E524)

Ethanol

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet ampul

3 år

Opløsning efter åbning

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 5 timer ved temperaturer på 20-25 °C for glucose (5 % w/v = 50 mg/ml), Ringers injektionsvæske, opløsning og Dextran 40 intravenøs infusion i glucose (5 % w/v) og 25 timer ved temperaturer på 20-25 °C for NaCl (0,9 % w/v = 9 mg/ml).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør præparatet anvendes straks, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke bruges straks, er opbevaringstider og betingelser under brug brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevar ampullen i den ydre æske for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

5 ml i type 1 fiolax-ampuller til engangsbrug med hvid OPC Dot og hvidt bånd. 5 ampuller anbringes i en bakke og 2 sådanne bakker i æsken til pakninger med 10.

Pakningsstørrelse: 10 × 5 ml ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Zomylac koncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal fortyndes før administration.

Efter tilsætning af Zomylac til infusionsopløsningen rystes grundigt for at sikre fuldstændig blanding.

Hvis der på noget tidspunkt før eller under en infusion fremkommer synlig turbiditet eller krystallisation, skal blandingen bortskaffes.

Det anbefales, at Zomylac fortyndes i henhold til følgende skemaer:

En ampul (5 ml) tilsat til 125 ml infusionsopløsning.

To ampuller (10 ml) tilsat til 250 ml infusionsopløsning.

Tre ampuller (15 ml) tilsat til 500 ml infusionsopløsning.

Zomylac vides at være kompatibelt, når det fortyndes som anbefalet ovenfor, med følgende væsker:

Glucose intravenøs infusion (5 % w/v = 50 mg/ml);

Intravenøs natriumchloridinfusion (0,9 % w/v = 9 mg/ml);

Dextran 40 Intravenøs infusion BP (10 % w/v) i glucose (5 % w/v)

Ringers injektionsvæske, opløsning

Opløsningens pH ligger i området fra 9,5 til 11,0.

Intet andet stof må blandes med infusionen.

Infusionens varighed skal være ca. en til halvanden time, men dette skal afvejes mod patientens væskebehov.

Hvis væskebegrænsning er nødvendig, kan Zomylac administreres i en højere koncentration, 5 ml fortyndet i 75 ml glucose 5 % (w/v) i vand. Infusionsvarigheden af opløsningen må ikke overskride 1 time.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Healthcare Ltd.

62 Arclight Building

Triq l-Gharbiel

Is-Swieqi, SWQ 3251

Malta

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68290

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

4. marts 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-