

Bactrim®

M R F

Eumedica Pharmaceuticals

Oral suspension 40 mg/ml + 8 mg/ml
(homogen suspension (vit, banan-vaniljsmak))

Antibakteriellt medel, sulfonamid+trimetoprim

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Sulfametoxazol

Trimetoprim

ATC-kod:

J01EE01

Läkemedel från Eumedica Pharmaceuticals omfattas *inte* av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2023-05-29.

Indikationer

Bactrim oral suspension är indicerat för vuxna, ungdomar, barn och nyfödda från 6 veckors ålder vid följande indikationer (se avsnitt Dosering, Kontraindikationer, Varningar och försiktighet, Biverkningar och Farmakodynamik):

Övre urinvägsinfektion. Nedre komplicerad urinvägsinfektion. Prostatit. Allvarliga infektioner utgånga från urinvägar. Akut exacerbation av kronisk bronkit. Shigellos. Tyfoid- och paratyfoidfeber. Behandling av infektioner orsakade av *Pneumocystis jirovecii*; Profylax mot infektioner orsakade av *Pneumocystis jirovecii*, särskilt hos immunförsvagade patienter.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel och den lokala förekomsten av resistens.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot sulfametoxazol och trimetoprim eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll. Svår leverskada, blod dyskrasier (megaloblastisk hematopoes).

Skall ej ges till spädbarn yngre än 6 veckor (se Graviditet Graviditet och amning).

Brist på glukos-6-fosfat-dehydrogenas inklusive amning, mot bakgrund av risken att orsaka hemolys.

Ska ej ges till patienter med kreatininclearance <15 ml/min (se avsnitt Dosering), om inte patienten går på regelbunden hemodialysbehandling.

Sulfametoxazol+trimetoprim får inte ges tillsammans med dofetilid (se Interaktioner).

Dosering

Dosering

Vuxna och ungdomar över 12 års ålder som har svårigheter att svälja tabletter:

Bactrim oral suspension rekommenderas för vuxna och ungdomar över 12 års ålder endast om det föreligger svårigheter att svälja tabletter.

Barn: Doseringen för barn motsvarar en ungefärlig dos på 6 mg trimetoprim och 30 mg sulfametoxazol per kg kroppsvikt per dag. Dosering efter kroppsvikt kan användas när den förskrivande läkaren anser att detta är mer tillförlitligt.

Lokala behandlingsriktlinjer ska följas.

Doseringsrekommendationer:

Vuxna och barn över 12 år: 20 ml (4 skedar) Bactrim oral suspension var 12:e timme (dvs. morgon och kväll).

Barn från 6 år upp till och med 12 år: 10 ml (2 skedar) Bactrim oral suspension var 12:e timme (dvs. morgon och kväll).

Barn från 6 månader upp till och med 5 år: 5 ml (1 sked) Bactrim oral suspension var 12:e timme (dvs. morgon och kväll).

Barn från 6 veckor upp till och med 5 månader: 2,5 ml (en halv sked) Bactrim oral suspension var 12:e timme (dvs. morgon och kväll).

Vid fulminanta infektioner kan dosen ökas med 50% i alla åldersgrupper.

Specifika fall:

Profylax av Pneumocystis jirovecii-pneumoni:

Vuxna och ungdomar över 12 år: 10-20 ml (2-4 skedar) Bactrim oral suspension mellan tre och sju gånger i veckan (1 gång dagligen).

Barn: den rekommenderade dosen är 150 mg/m²/dag trimetoprim med 750 mg/m²/dag sulfametoxazol administrerat oralt i jämnt uppdelade doser två gånger dagligen, 3 dagar i följd per vecka. Om nödvändigt går det att överväga mer frekvent dosering, upp till sju gånger i veckan (dagligen). Detta motsvarar ungefär 5 mg/kg/dag trimetoprim och 25 mg/kg/dag sulfametoxazol. Den totala dagliga dosen bör inte överstiga 320 mg trimetoprim och 1 600 mg sulfametoxazol.

Behandling av Pneumocystis jirovecii-pneumoni:

Vuxna, ungdomar över 12 år, barn: 20 mg trimetoprim och 100 mg sulfametoxazol per kg kroppsvikt och dygn vid två eller flera doseringstillfällen.

Nedsatt njurfunktion:

Vid nedsatt njurfunktion skall doseringen ske enligt följande schema:

Kreatininclearance Normalvärde 60–120 ml/min	Serumkreatinin Normalvärde 45–115 mikromol/l	Dosering vid nedsatt njurfunktion
>30 ml/min.	<320 mikromol/l	Dosering som för patienter med normal njurfunktion.
30–15 ml/min.	320–405 mikromol/l	20 ml oral suspension var 12:e timme (dvs, morgon och kväll) i 3 dagar därefter 20 ml oral suspension var 24:e timme så länge som kontrollanalysen tillåter.
<15 ml/min.	>405 mikromol/l	Preparatet kan ges endast till patienter som får regelbunden dialysbehandling. 20 ml oral suspension var 24:e timme så länge kontrollanalysen tillåter.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (Kreatininclearance <30 ml/min) måste total koncentration sulfametoxazol i plasma bestämmas var tredje behandlingsdag, 12 timmar efter senaste dos. Behandlingen med Bactrim måste avbrytas om totalkoncentrationen i plasma av sulfametoxazol överstiger 600 mikromol/l. När totalkoncentrationen understiger 500 mikromol/l (t ex hos patienter under hemodialys) kan behandlingen fortsätta och kontrollanalyser utföras var tredje dag.

Peritoneal dialys resulterar i en minimal clearance av administrerat sulfametoxazol+trimetoprim och användning rekommenderas därför inte hos dessa patienter.

Behandlingslängd

Behandlingen bör fortgå tills patienten varit symtomfri i 2 dagar och bör normalt inte överskrida 7 dagar. Om en klinisk förbättring inte är uppenbar efter 7 dagars behandling bör patienten utredas på nytt.

Exacerbationer av kronisk bronkit: Patienter som ej svarar tillfredsställande på 5–7 dagars behandling med Bactrim kräver ny utredning, varefter annan medicinsk terapi bör övervägas.

Administreringssätt

För oral användning.

En doseringssked medföljer denna orala suspension. Använd endast doseringsskeden som medföljer i den yttre förpackningen. Doseringsskeden är graderad med 1,25 ml, 2,5 ml och 5 ml.

Skaka flaskan före varje användning.

Se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Försiktighet bör iakttas vid njurinsufficiens, misstänkt eller bekräftad folatbrist, dehydrering, malnutrition eller hög ålder, samt vid svår allergi och bronkialastma.

För att minimera risken för biverkningar måste behandlingstiden hållas så kort som möjligt. Behandlingen skall avbrytas om hudutslag uppträder.

Allvarliga hudreaktioner, (SCARs, severe cutaneous adverse reaction - såsom omfattande exudativ erytema multiforme [Stevens-Johnson syndrom, SJS], läkemedelsutlösta utslag med eosinofili och systemiska symtom [DRESS], toxisk epidermal nekrolys [TEN, Lyells syndrom] och akut generaliserad exantematös pustulos, [AGEP]) har rapporterats vid användning av sulfametoxazol+trimetoprim.

Patienter ska informeras om tecken och symtom på hudreaktioner och övervakas noga med avseende på dessa hudreaktioner. Det är störst risk att SJS, DRESS, TEN och AGEP utvecklas under behandlingens första veckor. Om symtom eller tecken på SJS, DRESS, TEN eller AGEP (t.ex. progressiva hudutslag, ofta med blåsor eller skadade slemhinnor) uppstår, ska behandlingen med sulfametoxazol+trimetoprim avbrytas.

Tidig diagnos och omedelbart utsättande av läkemedlet som misstänks orsaka symtomen ger bäst resultat för att förhindra progress av SJS, DRESS, TEN och AGEP. Ett tidigt utsättande innebär som regel bättre prognos.

Om en patient har utvecklat SJS, DRESS, TEN eller AGEP vid användning av sulfametoxazol+trimetoprim får patienten aldrig behandlas med sulfametoxazol+trimetoprim igen.

Dödliga utfall har också rapporterats, om än i sällsynta fall, relaterat till biverkningar som blod dyskrasi och fulminant hepatisk nekros.

Vid kutana eller hematologiska manifestationer krävs att behandlingen avbryts omedelbart och fullständigt.

Tätare blodkontroller med veckolånga intervaller rekommenderas vid behandling av äldre patienter och patienter predisponerade för folatbrist. Folattillskott bör också övervägas vid längre tids behandling med sulfametoxazol+ trimetoprim i hög dos.

Vid långtidsbehandling skall patienterna följas upp noggrant. Uppföljningen bör bestå av regelbunden kontroll av kliniska och laboratoriemässiga parametrar, inkluderande hematologi, blodkemi och leverfunktionstest. Förändringar som hänförs till brist på tillgänglig folsyra kan reverseras genom administrering av folinsyra (se produktresumé för läkemedel som innehåller folinsyra) utan att den antibakteriella effekten försämras.

Särskild försiktighet skall iakttas vid förskrivning av sulfametoxazol+trimetoprim till äldre patienter. I synnerhet måste möjligheten av nedsatt njur- och/eller leverfunktion beaktas och doseringen vid nedsatt njurfunktion anpassas efter detta (se avsnitt Dosering och administreringssätt). Biverkningsfrekvensen är förhöjd hos äldre patienter. Risken förefaller dosrelaterad och ökar med behandlingstidens längd.

Särskild biologisk övervakning bör utföras vid leversvikt (transaminaser och bilirubin), hematologisk historik (blodkroppsräkning, blodplättar, retikulocyter) och vid njurinsufficiens (kreatininclearance).

Patienter med gravt nedsatt njurfunktion (dvs. med kreatininclearance 15-30 ml/min) som får sulfametoxazol+trimetoprim ska övervakas noga för symtom eller tecken på toxicitet såsom illamående, kräkning och hyperkalemi.

Det krävs noggrann övervakning av kaliumnivåer i serum och njurfunktion hos patienter som får höga doser av sulfametoxazol+trimetoprim, som vid Pneumocystis jirovecii-pneumoni, samt för patienter som får standarddoserna av sulfametoxazol+trimetoprim och har en underliggande nedsatt kaliummetabolism eller njurfunktion (se avsnitt Biverkningar), samt för hiv-infekterade patienter, äldre patienter och patienter som får andra kaliumökande läkemedel (se avsnitt Interaktioner).

Om antalet blodkroppar sjunker påtagligt måste behandlingen med sulfametoxazol+trimetoprim avbrytas. Utom i undantagsfall ska sulfametoxazol+trimetoprim inte administreras till patienter med svåra hematologiska besvär.

Mycket sällsynta fall av hemofagocytisk lymfohistiocytos (HLH) har rapporterats hos patienter som behandlats med sulfametoxazol+trimetoprim. HLH är ett livshotande syndrom med patologisk immunaktivering som kännetecknas av kliniska tecken och symtom på kraftig systemisk inflammation (t.ex. feber, hepatosplenomegali, hypertriglyceridemi, hypofibrinogenemi, högt serumferritin, cytopenier och hemofagocytos). Patienter som visar tidiga tecken på patologisk immunaktivering ska bedömas omedelbart. Om diagnosen HLH ställs ska behandlingen med sulfametoxazol+trimetoprim avbrytas.

Mycket sällsynta fall av allvarlig respiratorisk toxicitet som i vissa fall har utvecklats till chocklunga (ARDS) har rapporterats under behandling med sulfametoxazol+trimetoprim. Debut av pulmonella symtom som hosta, feber och dyspné inklusive radiologiska fynd såsom lunginfiltrat och försämrad lungfunktion kan vara begynnande tecken på ARDS. Under sådana omständigheter bör behandlingen med sulfametoxazol+trimetoprim avbrytas och lämplig behandling ges.

I likhet med alla läkemedel som innehåller sulfonamid bör försiktighet iakttas hos patienter med sköldkörteldysfunktion.

Adekvat hydrering och urinvolym bör upprätthållas under behandlingen. Tecken på kristalluri *in vivo* är sällsynta, även om sulfametoxazolkristaller har observerats i kyld urin från behandlade patienter. Hos malnutrierade patienter kan risken för kristalluri vara förhöjd. Bildning av njurstenar bestående helt eller delvis av sulfametoxazolmetaboliter har också observerats (se avsnitt Biverkningar).

Patienter bör informeras om risken för fotosensitiva reaktioner (se avsnitt Biverkningar). Patienter bör undvika att exponeras för sol- eller UV-strålning och rekommenderas att bära kläder som skyddar mot omfattande direkt exponering för solen under hela behandlingstiden och upp till tre dagar efter att behandlingen avslutats.

Patienter som är "långsamma acetylerare" kan löpa större risk för idiosynkratiska reaktioner mot sulfonamider.

Vid samtidig behandling med antiepileptika, t ex fenytoin, primidon och barbiturater skall vid långtidsterapi folsyrahalten bestämmas. Det bör påpekas att rubbningar i folsyrametabolismen kan förekomma även utan sänkning av folsyrahalten i serum.

Höga doser trimetoprim som ges till patienter med *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni har visats inducera en progressiv men reversibel ökning av serumkaliumkoncentrationen. Även behandling med rekommenderade doser kan ge hyperkalemi hos patienter med störning i kaliummetabolismen, njurinsufficiens eller då andra hyperkalemiinducerande läkemedel ges samtidigt. Noggrann övervakning av serumkalium är berättigad hos dessa patienter.

Diarré/pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridium difficile* förekommer. Patienter med diarré skall därför följas noggrant.

Sulfametoxazol+trimetoprim bör ej ges till patienter med känd eller misstänkt risk för akut porfyri.

Sulfonamider inklusive sulfametoxazol+trimetoprim kan inducera ökad diures särskilt hos patienter med ödem av kardiellt ursprung (se avsnitt Biverkningar).

Detta läkemedel innehåller sorbitol (E 420), metylparahydroxibensoat (E 218), propylparahydroxibensoat (E 216), propylenglykol (E 1520), alkohol (etanol) och natrium.

Detta läkemedel innehåller 630 mg sorbitol per ml.

Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och intaget av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas.

Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

Sorbitol kan ge obehag i mage/tarm och kan ha en mild laxerande effekt.

Detta läkemedel innehåller 24 mg propylenglykol per 5 ml motsvarande 4,8 mg/ml.

Detta läkemedel innehåller 9 mg alkohol (etanol) per 5 ml, motsvarande 1,8 mg/ml. Mängden i 5 ml av detta läkemedel motsvarar mindre än 0,23 ml öl eller 0,10 ml vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger ingen märkbara effekter.

Detta läkemedel innehåller metylparahydroxibensoat och propylparahydroxybensoat vilket kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, dvs. är i näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Följande kombinationer med Bactrim kan kräva dosanpassning:

Farmakokinetiska interaktioner

Trimetoprim är en hämmare av den organiska katjontransportören 2 (OCT2), transportörerna MATE1/2-K och är en svag hämmare av CYP2C8. Sulfametoxazol är en svag hämmare av CYP2C9.

Läkemedel transporterade av OCT2, MATE1 och/eller MATE2-K

Systemisk exponering för läkemedel som transporteras av OCT2, MATE1 and MATE2-K kan öka när de ges tillsammans med sulfametoxazol+trimetoprim. Exempel inkluderar dofetilid, amantadin, memantin, metformin och lamivudin.

Sulfametoxazol+trimetoprim ska inte ges i kombination med dofetilid (se avsnitt Kontraindikationer). Det finns data på att trimetoprim hämmar den renala utsöndringen av dofetilid. Trimetoprim 160 mg i kombination med sulfametoxazol 800 mg gavs 2 gånger dagligen tillsammans med dofetilid 500 mikrogram 2 gånger dagligen under 4 dagar, vilket medförde en ökning av AUC för dofetilid med 103% och C_{max} ökade med 93%. Dofetilid kan förorsaka allvarlig ventrikellarrytmi associerat med QT-förlängning, inklusive *torsade de pointes*, vilket är direkt relaterat till plasmakoncentrationen av dofetilid.

Patienter som får amantadin eller memantin kan ha en förhöjd risk för neurologiska biverkningar så som delirium och myoklonus.

Vid samtidig administrering av trimetoprim (200 mg två gånger dagligen) och metformin ökade AUC för metformin ca 30%-40%. Den kliniska betydelsen av denna ökning är okänd.

Lamivudin

Trimetoprim har rapporterats hämma den renala utsöndringen och öka blodkoncentrationen av lamivudin.

Läkemedel metaboliserade av CYP2C8

Systemisk exponering för läkemedel som primärt metaboliseras av CYP2C8 kan öka när de ges med sulfametoxazol+trimetoprim. Exempel inkluderar paklitaxel, amiodaron, dapson, repaglinid, rosiglitazon och pioglitazon.

Paklitaxel och amiodaron har ett smalt terapeutiskt fönster, därför rekommenderas inte samtidig administrering av sulfametoxazol+trimetoprim.

Både dapson och sulfametoxazol+trimetoprim kan orsaka methemoglobinemi och både farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktioner är därför möjliga. Patienter som får både dapson och sulfametoxazol+trimetoprim ska kontrolleras för methemoglobinemi. Alternativa behandlingar ska övervägas om möjligt.

Patienter som får repaglinid, rosiglitazon eller pioglitazon ska kontrolleras regelbundet för hypoglykemi.

Läkemedel metaboliserade av CYP2C9

Systemisk exponering för läkemedel som primärt metaboliseras av CYP2C9 kan öka vid samtidig behandling med sulfametoxazol+trimetoprim. Exempel inkluderar kumariner (warfarin, acenokumarol, fenprokumon), fenytoin och sulfonylureaderivat (glibenklamid, gliclazid, glipizid, klorpropamid, och tolbutamid).

Koagulation ska kontrolleras hos patienter som får kumariner.

Trimetoprim hämmar metabolismen av fenytoin. Efter behandling med en standarddos sulfametoxazol+trimetoprim ökade fenytoins halveringstid med 39% och dess clearance minskade med 27%. Patienter som får fenytoin ska kontrolleras för tecken på fenytointoxicitet.

Farmakodynamiska interaktioner och interaktioner med okänd mekanism

Klozapin

Samtidig behandling med klozapin, ett läkemedel som har en möjlig potential att orsaka agranulocytos, ska undvikas.

Ciklosporin

Reversibel försämring av njurfunktionen har observerats hos njurtransplanterade patienter som fått samtidig behandling med sulfametoxazol+trimetoprim och ciklosporin.

Takrolimus

Samtidig behandling med takrolimus kan öka risken för nefrotoxiska biverkningar. Patienter som får sulfametoxazol+trimetoprim samtidigt med takrolimus ska därför övervakas avseende njurfunktion.

Digoxin

Ökade nivåer av digoxin i blodet kan inträffa vid samtidig behandling med Bactrim, främst hos äldre patienter. Serumnivåerna av digoxin ska följas.

Zidovudin

Zidovudin och mindre vanligt sulfametoxazol+trimetoprim, är kända för att inducera hematologiska biverkningar. Det finns därför en möjlighet för en förstärkt farmakodynamisk effekt. Patienter som får kombinationsbehandling med sulfametoxazol+trimetoprim och zidovudin ska kontrolleras för hematologisk toxicitet och dosjustering kan behövas.

Azatioprin och merkaptopurin

Samtidig behandling med azatioprin eller merkaptopurin kan öka risken för hematologiska biverkningar, framförallt hos patienter som får sulfametoxazol+trimetoprim under lång tid eller som har en ökad risk för folsyrabrist. Alternativ till sulfametoxazol+trimetoprim ska därför övervägas för patienter som får azatioprin eller merkaptopurin. Om sulfametoxazol+trimetoprim ges i kombination med azatioprin eller merkaptopurin bör patienter kontrolleras för hematologiska biverkningar.

Hyperkalemiinducerande läkemedel

På grund av de kaliumsparande effekterna av sulfametoxazol+trimetoprim bör försiktighet iakttas när sulfametoxazol+trimetoprim ges samtidigt med andra läkemedel som kan öka serumkalium såsom ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare, kaliumsparande diuretika och prednisolon. Regelbunden kontroll av serumkalium rekommenderas, framförallt hos patienter med underliggande kaliumstörningar, nedsatt njurfunktion eller patienter som får höga doser av sulfametoxazol+trimetoprim (se avsnitt Varningar och försiktighet). Prednisolon förväntas minska förekomsten av trimetoprimorsakad hyperkalemi eftersom mineralkortikoideffekten som utövas på distala tubuli av glukokortikoidbehandling resulterar i en akut övergående kaliures. I en retrospektiv studie, utvecklades dock hyperkalemi hos 39% av de patienter som behandlades med sulfametoxazol+trimetoprim plus prednisolon mot 0% (ingen) hos patienter som behandlats med sulfametoxazol+trimetoprim ensamt. Författarnas hypotes var att den ökade förekomsten av hyperkalemi kunde relateras till den katabola effekten av samtidigt administrerat prednisolon hos patienter med trimetoprimorsakad nedsatt kaliumutsöndring.

Antikonceptionella medel

Vissa antibiotika skulle i sällsynta fall kunna minska effekten av p-piller genom att interferera med den bakteriella hydrolysen av steroidkonjugat i tarmen och därmed återabsorptionen av okonjugerad steroid. Härigenom skulle plasmanivåerna av aktiv steroid sjunka. Negativa studier föreligger med sulfametoxazol+trimetoprim men det rör sig om mycket små material.

Metotrexat

Sulfonamider, inklusive sulfametoxazol, kan hämma proteinbindning och renal transport av metotrexat och därigenom förstärka dess effekt. Fall av pancytopeni har förekommit vid kombination av trimetoprim och metotrexat. Trimetoprim har en låg affinitet för humant dehydrofolatreduktas men kan öka toxiciteten av metotrexat, framförallt i närvaro av andra riskfaktorer såsom hög ålder, hypoalbuminemi, nedsatt njurfunktion och minskad benmärgsreserv samt hos patienter som får höga doser metotrexat. Högriskpatienter ska behandlas med folsyra eller kalciumfolinat för att motverka effekterna av metotrexat på hematopoesen.

Tricykliska antidepressiva

Baserat på enstaka fallrapporter kan en minskad effekt av tricykliska antidepressiva vid samtidig behandling med sulfametoxazol+trimetoprim inte uteslutas.

Pyrimetamin

Enstaka rapporter antyder att patienter som erhåller pyrimetamin som malariaproylax i doser överskridande 25 mg per vecka kan utveckla en megaloblastisk anemi vid samtidig behandling med kombinationen sulfametoxazol och trimetoprim.

Tiazider

Det tycks föreligga en ökad risk för trombocytopeni hos äldre patienter som samtidigt behandlas med diuretika, huvudsakligen tiazider. Trombocyter ska kontrolleras hos patienter som får diuretika.

Påverkan på diagnostiska metoder

Sulfametoxazol+trimetoprim, i synnerhet trimetoprim-komponenten, kan interferera med serumtester för metotrexat som använder kompetitiv proteinbindning när det som används som bindande protein är bakteriell dihydrofolatreduktas. Ingen interferens uppstår dock om metotrexat mäts med radioimmunologiska tester.

Förekomst av trimetoprim och sulfametoxazol kan också interferera med reaktionen vid bestämning av kreatinin genom Jaffé-metoden med alkaliskt pikrat och orsaka en ökning med ungefär 10 % jämfört med normala värden.

Graviditet

Graviditet

Trimetoprim och sulfametoxazol passerar placenta. Säkerheten vid användning under graviditet har inte fastställts. Sulfametoxazol+trimetoprim skall undvikas under graviditet, speciellt under den första trimestern, om inte nytta för modern överväger den potentiella risken för fostret.

En observationsstudie av mer än 165 000 graviditeter inom Quebec graviditetskohort konstaterade en 2,72 gånger ökad risk för spontan abort hos kvinnor behandlade med trimetoprim i kombination med sulfametoxazol före graviditetsvecka 20 jämfört med ingen användning av antibiotika under samma period. En observationsstudie av mer än 930 000 graviditeter i Danmark konstaterade en 2,04 gånger ökad risk för missfall efter exponering av trimetoprim under första trimestern vilket är 1,41 gånger högre jämfört med ingen användning av antibiotika under samma period.

Sulfonamider kan när modern behandlas under sista graviditetsmånaden ge upphov till kärnikterus hos barn under första levnads månaden genom att undantränga bilirubin från plasmaalbumin (se avsnitt Farmakokinetik).

Trimetoprim kan interferera med folsyrametabolismen och i djurförsök har visats att mycket höga doser av sulfametoxazol+trimetoprim givet under organogenesen kan ge upphov till teratogena effekter av folsyraantagonisttyp. Det rekommenderas att gravida eller kvinnor som planerar att bli gravida skall ges 5 mg folsyra dagligen under tiden de behandlas med Bactrim.

Amning

Trimetoprim och sulfametoxazol passerar över i modersmjölk. Trots att mängden Bactrim som det ammade barnet får i sig är liten (se avsnitt Farmakokinetik) måste moderns behov av behandling med sulfametoxazol/trimetoprim och fördelarna med amning vägas mot de potentiella riskerna för barnet. Särskild försiktighet rekommenderas vid för tidigt födda barn och barn med G-6-PD deficit, som har ökad risk för gulsot.

Trafik

Inga specifika studier har utförts, men sulfametoxazol+trimetoprim förväntas inte ha några effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Under behandling med sulfametoxazol+trimetoprim kan biverkningar förekomma (t.ex. yrsel, kramper, hallucinationer) som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt Biverkningar). Patienter bör iaktta försiktighet när de framför fordon eller använder maskiner.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är hudutslag och gastrointestinala störningar.

Allvarliga hudreaktioner (severe cutaneous adverse reactions, SCARs); Stevens-Johnson syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos, (AGEP) har rapporterats (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Biverkningar som rapporterats från den generella patientpopulationen som behandlats med sulfametoxazol+trimetoprim:

Organsystem	Vanliga ≥1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta <1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Svampinfektioner såsom candidiasis			
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni, granulocytopeni, trombocytopeni, megaoblastisk anemi, hemolytisk/autoimmun anemi, aplastisk anemi	Agranulocytos, pancytopeni, methemoglobine mi, eosinofili (förknippad med DRESS)	
Immunsystemet				Överkänslighetsreaktioner som t.ex. feber, angio neurotiskt ödem, anafylaktiska reaktioner och serumsjuka. Periarteritis nodosa	
Metabolism och nutrition			Hypoglykemi	Ökning av serumkalium,	
Psykiska störningar				Hallucinationer	
Centrala och perifera nervsystemet		Konvulsioner	Neuropati (inklusive perifer neurit och parestesi)	Aseptisk meningit eller meningitliknande symtom, ataxi	
Ögon				Uveit	
Öron och balansorgan				Tinnitus, vertigo	

Organsystem	Vanliga ≥1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta <1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hjärtat				Allergisk myokardit	
Blodkärl				Purpura och Henoch-Schoenlein purpura, nekrotiserande vaskulit, granulomatös polyangit	Vaskulit, polyarteritis nodosa
Magtarmkanalen	Illamående, kräkning	Diarré, pseudomembranös kolit	Stomatit, glossit, buksmärta		Akut pankreatit
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminaser	Förhöjt bilirubin, hepatit	Kolestas	Levernekros	Förtvinande gallgångssyndrom
Hud och subkutan vävnad	Återkommande läkemedelsutslag, exfoliativ dermatit, hudutslag, makulopapulära utslag, morbilliformt utslag, erytem, pruritus	Urtikaria		Fotosensitivitet, erythema multiforme, Steven Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), akut generaliserad exantematös pustulos	Akut febril neutrofil dermatos (Sweets syndrom)
Muskuloskeletalsystemet och bindväv				Rabdomyolys	Artralgi, myalgi
Njurar och urinvägar	Förhöjd ureakväve i blodet, förhöjt serumkreatinin	Nedsatt njurfunktion	Kristalluri	Interstitiell nefrit, ökad diures (se Varningar och försiktighet)	Urolitiasis
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Lunginfiltrat, hosta, andfåddhet	
Undersökningar					Hyperkalemi, hyponatremi

Beskrivning av utvalda biverkningar

Majoriteten av de observerade hematologiska förändringarna har varit milda, asymtomatiska och reversibla efter utsättande av behandling.

Som med alla läkemedel kan allergiska reaktioner förekomma hos patienter som är överkänsliga mot innehållsämnen i läkemedlet. De vanligaste hudbiverkningarna som observerats med sulfametoxazol+trimetoprim har generellt varit milda och snabbt reversibla efter utsättande av läkemedel.

Höga doser trimetoprim som ges till patienter med *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni inducerar en progressiv men reversibel ökning av serumkaliumkoncentrationen hos ett stort antal patienter. Även vid rekommenderade doser kan trimetoprim ge hyperkalemi hos patienter med störning i kaliummetabolismen, njurinsufficiens eller då andra hyperkalemiinducerande läkemedel ges samtidigt (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Fall av hypoglykemi har rapporterats hos icke-diabetiker som behandlats med sulfametoxazol+trimetoprim, vanligtvis efter några dagars behandling (se avsnitt Interaktioner). Patienter med nedsatt njurfunktion, leversjukdom, undernäring eller som får höga doser av sulfametoxazol+trimetoprim löper extra stor risk.

Fall av urolitiasis bildade genom aggregation av sulfametoxazolmetabolitkristaller (till 100 % eller delvis) har rapporterats hos patienter behandlade med sulfametoxazol+trimetoprim. Data tyder på ett samspel mellan själva läkemedlet och andra riskfaktorer för urolitiasis.

Biverkningar av Bactrim hos hiv-infekterade patienter:

Patienter infekterade med HIV har ett liknande spektrum av biverkningar som den övriga patientpopulationen. Vissa biverkningar uppträder dock med en högre frekvens och med andra kliniska symtom. Dessa skillnader berör följande organklasser:

Organsystem	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, < 1/100
Blodet och lymfsystemet	Leukopeni, granulocytopeni och trombocytopeni		
Metabolism och nutrition			Hypoglykemi
Magtarmkanalen	Anorexi, illamående, kräkning, diarré		Stomatit, glossit, diarré
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminaser		
Hud och subkutan vävnad	Makulopapulösa hudutslag, vanligen med klåda, pruritus		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Feber vanligen i samband med makulopapulös eruption		
Undersökningar	Hyperkalemi		Hyponatremi

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom

Illamående, kräkningar, diarré, huvudvärk, yrsel, hudreaktioner, kristalluri, hematuri, oliguri, anuri, methemoglobinemi, cyanos, leverpåverkan, CNS-påverkan.

Vid långvarig tillförsel av höga doser kan benmärgssuppression, manifesterad som trombocytopeni eller leukopeni, och andra blod dyskrasier inträffa på grund av folsyrabrist.

Behandling

Förhindrande av fortsatt absorption (magsköljning (om läkemedlet nyligen intagits) ska övervägas för att förhindra att läkemedlet fortsätter att absorberas), forcerad diures, alkalisering av urin, hemodialys vid anuri. Blodstatus, elektrolytstatus, leverfunktion följas, urinvolymer mätas då risk för oliguri, anuri föreligger.

Kalciumfolinat ges för att förhindra blodbildsförändringar. Metyltionin ges vid uttalad methemoglobinemi.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Sulfametoxazol är en sulfonamid som kompetitivt hämmar bakteriens folsyrasyntes. Trimetoprim är ett pyrimidinderivat och hämmar specifikt mikroorganismernas dihydrofolsyrareduktas. Kombinationen sulfonamid+trimetoprim blockerar två på varandra följande steg i folsyrametabolismen och mikroorganismernas syntes av purin, RNA och DNA, blir på detta sätt avbruten. Denna form av sekvensblockad innebär en baktericid effekt av kombinationen in vitro vid koncentrationer då de verksamma komponenterna var för sig endast uppvisar bakteriostatisk effekt. Verkningsmekanismen försvårar resistensutveckling och gör att kombinationen ofta är verksam mot organismer som är resistent mot någonting av de ingående komponenterna.

Resistens

Resistens förekommer (1-10 %) hos streptokocker, pneumokocker samt stafylokocker och är vanlig (> 10 %) hos *Haemophilus influenzae* och gramnegativa tarmbakterier.

Korsresistens föreligger med trimetoprim- och sulfapreparat men inte med andra antibiotika.

Resistensmekanism:

Förvärvat, plasmidburen resistens mot både sulfa och trimetoprim förekommer främst hos arter tillhörande gramnegativa tarmbakterier. Resistens mot sulfa beror på produktionen av ett alternativt dihydropteroatsyntetas som är okänsligt för sulfonamider, medan resistens mot trimetoprim oftast beror på produktion av ett alternativt trimetoprimresistent dihydrofolatreduktas. Isolat resistent mot enbart sulfa eller mot både trimetoprim och sulfa förekommer, medan isolat med trimetoprimresistens och sulfakänslighet är mycket ovanliga.

Resistensutveckling:

Förekomsten av resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, speciellt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov bör expertråd sökas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet vid åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Brytpunkter för resistensbestämning

Brytpunkterna för minsta inhiberande koncentration enligt "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) är:

	MIC (µg/ml) ^a	
	Känslig ≤	Resistent >
<i>Enterobacteriaceae</i>	2	4
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^b	0,001	4
<i>Staphylococcus</i> spp.	2	4
<i>Enterococcus</i> spp. ^c	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	2
<i>Streptococcus</i> grupper A, B, C och G	1	2
<i>Haemophilus influenzae</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
<i>Kingella kingae</i>	0,25	0,25
<i>Aeromonas</i> spp	2	4
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	0,001	4

^a Trimetoprim och sulfametoxazol i förhållande 1 till 19. Brytpunkterna uttrycks som trimetoprimkoncentration.

^b Brytpunkterna är baserade på högdosbehandling, ≥ 240 mg trimetoprim och 1,2 g sulfametoxazol administrerade tillsammans två gånger per dag.

^c Aktiviteten av trimetoprim och sulfametoxazol+trimetoprim är oklar mot *enterococci* och det är inte möjligt att förutse det kliniska utfallet.

Antibakteriellt spektrum

Känsliga	<i>Staphylococcus aureus</i> och koagulasnegativa stafylokokker Streptokocker, pneumokocker och enterokocker <i>Listeria</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> och <i>parainfluenzae</i> <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Proteus</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Serratia</i> och <i>Hafnia</i> <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Intermediära	<i>Haemophilus ducreyi</i>

	<i>Providencia</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Aeromonas hydrophilia</i> .
Resistenta	<i>Pseudomonas</i> <i>Legionella</i> Anaeroba bakterier inklusive <i>Clostridium difficile</i> <i>Mycoplasma</i> .

Förutom sin antibakteriella effekt har sulfametoxazol+trimetoprim effekt mot *Pneumocystis jirovecii*.

Farmakokinetik

Absorption

Sulfametoxazol och trimetoprim absorberas snabbt och fullständigt i övre delen av magtarmkanalen efter peroral tillförsel. Serumkoncentrationerna av sulfametoxazol och trimetoprim är desamma oavsett om de båda komponenterna ges tillsammans eller var för sig. Maximal serumkoncentration av Bactrim uppnås inom 2–4 timmar efter oral tillförsel. Halveringstiden är för sulfametoxazol 11 timmar och för trimetoprim 10 timmar. Serumkoncentrationerna av respektive substans är vid upprepad administrering 6,5 (5,2–10,3) mikromol/l = 1,9 (1,5–3,0) mikrogram/ml (trimetoprim), 225 (150–300) mikromol/l = 56 (37,5–75) mikrogram/ml (sulfametoxazol). Dessa serumkoncentrationer överstiger med god marginal aktuella bakteriers MIC-värden.

Distribution

Distributionsvolymen är ungefär 1,6 l/kg för trimetoprim och ungefär 0,2 l/kg för sulfametoxazol. Plasmaproteinbindningen uppgår till 37% för trimetoprim och 62% för sulfametoxazol. Sulfametoxazol och trimetoprim återfinns i serum i fri, proteinbunden och metaboliserad form. Proteinbindningsgraden för trimetoprim och sulfametoxazol är 45 respektive 70%. Vävnadskoncentrationerna av trimetoprim är vanligen högre än motsvarande koncentrationer i plasma. Särskilt höga koncentrationer uppnås i lung- och njurvävnad. Trimetoprimkoncentrationen i t.ex. gallsekret, prostatavätska, saliv och sputum överstiger motsvarande koncentrationer i plasma. Koncentrationerna i likvor och cerebrospinalvätska är tillräckliga för en antibakteriell effekt. Koncentrationen av aktivt sulfametoxazol i likvor, galla, cerebrospinalvätska och sputum är omkring 30% av plasmakoncentrationen. Hos människor detekteras trimetoprim och sulfametoxazol i fostervävnad (placenta, lever, lunga), navelsträngsblod och fostervatten vilket tyder på att båda substanserna passerar placentan. Generellt är koncentrationerna av trimetoprim hos fostret liknande de hos modern för trimetoprim och något lägre för sulfametoxazol (se avsnitt Graviditet).

Båda substanserna utsöndras i bröstmjolk. Koncentrationerna i bröstmjolk är liknande plasmakoncentrationer hos modern för trimetoprim och något lägre för sulfametoxazol (se avsnitt Graviditet).

Metabolism

Omkring 30% av trimetoprimdosen metaboliseras. Resultat från en *in vitro*-studie med humana levermikrosomer tyder på att CYP3A4, CYP1A2 and CYP2C9 är huvudsakligen ansvariga för metabolismen av trimetoprim. De huvudsakliga trimetoprimmetaboliterna är 1- och 3-oxider samt 3- och 4-hydroxiderivat; vissa metaboliter är mikrobiologiskt aktiva.

Omkring 80% av sulfametoxazoldosen metaboliseras i levern, företrädesvis till N₄-acetylderivat (≈ 40% av dosen) och till mindre del genom glukuronidkonjugering. Sulfametoxazol genomgår även oxidativ metabolism. Det första steget i den oxidativa metabolismen, som leder till bildningen av hydroxylaminderivatet, katalyseras av CYP2C9.

Eliminering

Halveringstiderna för de två komponenterna är lika (ett medelvärde på 10 timmar för trimetoprim och 11 timmar för sulfametoxazol).

Trimetoprim och sulfametoxazol utsöndras via njurarna genom glomerulär filtration; trimetoprim även genom tubulär sekretion. Sulfametoxazol utsöndras till ca 20% som oförändrad aktiv substans medan ca 60% föreligger i acetylerad och ca 15% i glukuroniderad form. Ungefär två tredjedelar av trimetoprim utsöndras oförändrad i aktiv form. Total plasmaclearance av trimetoprim är 1,9 ml/min/kg och för sulfametoxazol 0,32 ml/min/kg. En liten del av varje substans elimineras via feces.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för båda komponenterna av Bactrim, trimetoprim och sulfametoxazol, är åldersberoende i den pediatrika populationen med normal njurfunktion. Medan elimination av trimetoprim och sulfametoxazol är reducerad hos nyfödda under de två första månaderna visar därefter både trimetoprim och sulfametoxazol en högre elimination med en högre kroppsclearance och kortare halveringstid. Skillnaderna är mest tydliga hos små spädbarn (> 1,7 månader upp till 24 månader) och minskar med ökande ålder, jämfört med små barn (1 år upp till 3,6 år), barn (7,5 år och <10 år) och vuxna (se avsnitt Dosering).

Äldre

Eftersom trimetoprim till stor del utsöndras renalt i oförändrad form och med hänsyn till att kreatininclearance minskar fysiologiskt med stigande ålder kan en minskning av renalt clearance och totalclearance av trimetoprim förväntas. Farmakokinetiken av sulfametoxazol bör vara mindre påverkad av stigande ålder då renalt clearance av sulfametoxazol enbart utgör 20% av total sulfametoxazolclearance.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min) är halveringstiden av båda substanserna förlängd, vilket kräver dosjustering (se avsnitt Dosering).

Intermittent eller kontinuerlig ambulatorisk peritoneal dialys bidrar inte signifikant till elimineringen av trimetoprim och sulfametoxazol. Trimetoprim och sulfametoxazol avlägsnas i betydande omfattning under hemodialys och hemofiltrering. En ökning av dosen av trimetoprim och sulfametoxazol med 50% efter varje hemodialysbehandling har föreslagits. Hos barn med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) är clearance av trimetoprim reducerad och halveringstiden förlängd. Doseringen av sulfametoxazol+trimetoprim hos dessa patienter ska baseras på njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Patienter med cystisk fibros

Renalt clearance av trimetoprim och metabolt clearance av sulfametoxazol är förhöjda hos patienter med cystisk fibros. Följaktligen är total plasmaclearance förhöjt och halveringstiden reducerad för båda substanser.

Prekliniska uppgifter

-

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml Bactrim oral suspension innehåller 40 mg sulfametoxazol och 8 mg trimetoprim.

En sked på 5 ml innehåller 200 mg sulfametoxazol och 40 mg trimetoprim.

Hjälpämnen med känd effekt

Sorbitol (E 420) 630 mg/ml

Metylparahydroxibensoat (E 218) 0,5 mg/ml

Propylparahydroxibensoat (E 216) 0,1 mg/ml

Propylenglykol (E 1520) 4,8 mg/ml

Etanol 1,8 mg/ml

Förteckning över hjälpämnen

Sorbitol (E 240), mikrokristallin cellulosa, karmellosnatrium, metylparahydroxibensoat (E 218), propylparahydroxibensoat (E 216), polysorbat 80, banansmakämne (innehåller propylenglykol (E 1520)), vaniljsmakämne (innehåller etanol) och renat vatten.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för trimetoprim är framtagen av företaget Roche för Bactrim forte löslig, Bactrim löslig, Bactrim mite, Bactrim®

Miljörisk: Användning av trimetoprim har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Trimetoprim är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Trimetoprim har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Identification and characterisation

CAS number: 738-70-5 [1]

Molecular weight: 290.32 [1]

Remark: -

Brand name: Bactrim (Trimethoprim in combination with Sulfamethoxazole) [1]

Physico-chemical properties

Aqueous solubility 300 mg/l (20 °C) [1]

Aqueous solubility 400 mg/l (25 °C) experimental cited in: [2]

Dissociation constant, pK_a 6.6 [1]

Melting point 199–203 °C [1]

Vapour pressure ND

Boiling point 449.23 °C experimental cited in: [2]

K_H 1.247E-7 Pa·m³/mol QSAR [2]

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \times 1'000'000'000 \times (100-R)) / (365 \times P \times V \times D \times 100) = 1.5 \times 10^{-6} \times A \times (100 - R) = 0.09 \mu\text{g/L}$$

Where:

A Sold quantity = 581.8475 kg/y (sales data from IQVIA / LIF - kg consumption/2019)

R Removal rate = 0 % Default value [4]

P Population of Sweden = 9000000

V Volume of Wastewater = 200 l/day Default value [4]

D Factor for Dilution = 10 Default value [4]

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological Studies

Green alga (*Raphidocelis subcapitata*): [5]

EC50 72 h (yield) = 40 mg/l (OECD 201)

NOEC 72 h (yield) = 16 mg/l (OECD 201)

Green alga (*Raphidocelis subcapitata*): [6]

EC50 72 h (growth) = 98 mg/l (OECD 201)

EC50 72 h (biomass) = 70 mg/l (OECD 201)

NOEC 72 h = 32 mg/l (OECD 201)

Green alga (*Raphidocelis subcapitata*): [7]

NOEC 96 h (yield) = 63.4 mg/l (OECD 201)

Cyanobacteria (*Anabaena flos-aquae*)

EC10 96 h (growth) = 18.3 mg/l (OECD 201) [8, 9]

EC10 72 h (growth) = 25.0 mg/l (OECD 201) [8, 9]

EC10 72 h (growth) = 0.008 mg/l (OECD 201) [8, 9]

EC10 72 h (growth) = 26.0 mg/l (OECD 201) [8, 9]

(The geometric mean of these four EC10 values as applied by the AMR Industry Alliance is 3124.5 µg/l.

Using an assessment factor of 10, this results in a PNEC of 312.45 µg/l)

Algae, marine (*Rhodomonas salina*) [20]

EC50 72 h (growth rate) = 16 mg/l (ISO 8692)

Duckweed (*Lemna minor*) [10]

EC50 7 d (growth) = 215 mg/l (OECD 221)

EC50 7 d (yield) = 133 mg/l (OECD 221)

NOEC 7 d = 53.5 mg/l (OECD 221)

Water-flea (*Daphnia magna*) [11]

EC50 48 h (immobilization) >100 mg/l (OECD 202)

NOEC 48 h (immobilization) = 100 mg/l (OECD 202)

Zebrafish (*Danio rerio*) [12]

NOEC 72 h (mortality) = 100 mg/l (OECD 203)

Daphnia magna Reproduction [13]

NOEC 21 d (overall) = 6 mg/l (OECD 211)

Fish, early-life stage toxicity test with zebrafish (*Danio rerio*) [14]

NOEC 35 d (overall) = 100 mg/l (OECD 210)

Activated sludge respiration inhibition test

EC50 3 h = 17.8 mg/l (OECD 209) [12]

EC50 3 h >200 mg/l (OECD 209) [15]

EC10 3 h = 0.435 mg/l (OECD 209) [15]

Nitrification inhibition test

EC10 4 h >96 mg/l (ISO 9509) [16]

NOEC 4 h = 96 mg/l (ISO 9509) [16]

NOEC = 0.05 mg/l (method not specified) [17]

Anaerobic inhibition [18]

NOEC = 100 mg/l (OECD 224)

Minimal inhibitory concentration [19]

MIC = 16 µg/l (EUCAST)

PNEC Derivation

The PNEC is based on the following data:

PNEC (µg/l) = EC10/10, where 10 is the assessment factor used. An EC10 of 3124.5 µg/l has been used for this calculation. This is a joint assessment performed by the AMR Industry Alliance. [8, 9]

$PNEC = 3124.5 / 10 = 312.45 \text{ µg/l}$

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC Ratio)

PEC Predicted Environmental Concentration = 0.09 µg/l

PNEC Predicted No Effect Concentration = 312.45 µg/l

Ratio PEC/PNEC = 0.00028

PEC/PNEC = 0.09/312.45 = 0.00028 for Trimethoprim which justifies the phrase 'Use of Trimethoprim has been considered to result in insignificant environmental risk.'

Degradation

Biotic Degradation

Ready biodegradability:

0% after 28 days of incubation BOD/ThOD (OECD 301 F) [12]

4% after 28 days of incubation BOD/ThOD (OECD 301 D) [21]

27% after 28 days of incubation BOD/ThOD (OECD 301 D with co-metabolism) [21]

Inherent biodegradability: [22]

0% after 28 days of incubation CO₂/TOC (OECD 302 B)

16% after 28 days of incubation DOC (OECD 302 B)

Other degradation information

Inherent biodegradability in reactors:

Half-life (total system) = 22–41 d (method not specified) [12]

Elimination = ~70% (method not specified) [23]

Half-life (total system) = 96 h (method not specified) [23]

Elimination in sewage treatment plants:

The average and the median removal rates for full-scale working sewage treatment plants (STP) with 107 recorded removal rates, representing at least 63 STPs are 25% and 30%, respectively. [3]

Average removal range between 10% and 49% in Swedish investigation in the year 2010 [27]

Abiotic Degradation

Photodegradation:

no photodegradation 42d freshwater [24]

no photodegradation 21d natural seawater, natural light [25]

Hydrolysis:

no significant hydrolysis [26]

Trimethoprim is neither readily, nor inherently biodegradable. This justifies the phrase 'Trimethoprim is potentially persistent.'

Bioaccumulation/Adsorption

logK _{ow}	0.64 experimental, method unknown [1]
	0.91 experimental, method unknown, cited in: [2]
	0.73 QSAR [2]
K _d	208 ± 49 l/kg average in STP * [28]
	157 l/kg grab sample in STP * [28]
	375 l/kg grab sample in STP * [28]

* Sorption to activated sewage sludge was found to be of minor importance. In general, compounds with a K_d of <500 l/kg are eliminated by less than 10% through sorption on to activated sludge. [29]

Trimethoprim has low potential for bioaccumulation (log K_{ow} <4).

Excretion/metabolism

In humans, Trimethoprim was rapidly and almost completely absorbed (more than 95%) after oral administration. Trimethoprim was excreted chiefly by glomerular filtration and renal tubular secretion. 70–90% of an orally administered dose was recovered from the urine within 24 h and 92–102% within 3 d. Some hepatic transformation occurred with a small proportion of the dose excreted in the bile. 80% of the administered dose was excreted unmetabolised. Five metabolites were identified in the remaining 20%. [30]

References

1. F. Hoffmann-La Roche Ltd (2019): Safety Data Sheet for Trimethoprim, 14.02.2019;
https://www.roche.com/sustainability/what_we_do/for_communities_and_environment/environment/safety_data.htm
2. F. Hoffmann-La Roche Ltd (2016): Safety Data Sheet for Oseltamivir ethylester phosphate, 09.05.2016
3. Straub JO (2013). An Environmental Risk Assessment for Human-Use Trimethoprim in European Surface Waters. *Antibiotics*, 2, 115-162.
4. ECHA, European Chemicals Agency (2008). Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm

5. Yang LH, Ying GG, Su HC, Stauber JL, Adams MS, Binet MT (2008). Growth-inhibiting effects of 12 antibacterial agents and their mixtures on the freshwater microalga *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Environ Toxicol Chem.* 27(5):1201-8.
6. NOTOX B.V., on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (1996). Fresh Water Algal Growth Inhibition Test with Trimethoprim. NOTOX study no. 180089.
7. Guo J, Selby K, Boxall AB (2016). Comparing the sensitivity of chlorophytes, cyanobacteria, and diatoms to major-use antibiotics. *Environ Toxicol Chem.* 35(10):2587-2596.
8. AMR Industry Alliance (2021): AMR Alliance Science-Based PNEC Targets for Risk Assessments, 1 February 2021.
<https://www.amrindustryalliance.org/wp-content/uploads/2020/01/AMR-Table-1-Update-February-2021.pdf>
9. AMR Industry Alliance (2021): AMR Alliance Science-Based PNEC Targets for Risk Assessments. On-going Supplementary Table, 1 February 2021.
<https://www.amrindustryalliance.org/wp-content/uploads/2020/01/On-going-Supplementary-Table-February-2021.pdf>
10. BMG Engineering Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2011). Growth inhibition test with *Leishmania major*. BMG study no. A11-00372.
11. NOTOX B.V., on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (1996). Acute Toxicity Study in *Daphnia magna* with Trimethoprim. NOTOX study no. 180001.
12. Halling-Sørensen B, Lützhøft HC, Andersen HR, Ingerslev F (2000). Environmental risk assessment of antibiotics: comparison of mecillinam, trimethoprim and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother.* 46 Suppl 1:53-8.
13. Park S, Choi K (2008). Hazard assessment of commonly used agricultural antibiotics on aquatic ecosystems. *Ecotoxicology.* 17(6):526-38.
14. ECT Oekotoxikologie GmbH, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2011). Trimethoprim: a study on the toxicity to early-life stages of zebrafish according to OECD Guideline No. 210 "Fish, Early-life stage Toxicity Test". ECT study no. 11AZ4FV.
15. BMG Engineering Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2011). Trimethoprim: Test for Inhibition of Oxygen Consumption by Activated Sludge. BMG study no. A11-00371
16. BMG Engineering Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2011). Trimethoprim: Test for Assessing the Inhibition of Nitrification of Activated Sludge Microorganisms: Nitrification Inhibition Test. BMG study no. A11-00764.
17. Ghosh GC, Okuda T, Yamashita N, Tanaka H (2009). Occurrence and elimination of antibiotics at four sewage treatment plants in Japan and their effects on bacterial ammonia oxidation. *Water Sci Technol.* 59(4):779-786.
18. Gartiser S, Urich E, Alexy R, Kümmerer K (2007). Anaerobic inhibition and biodegradation of antibiotics in ISO test schemes. *Chemosphere.* 66(10):1839-1848.
19. Bengtsson-Palme J, Larsson DG (2016). Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation. *Environ Int.* 86:140-9.
20. Holten Lützhøft H-C, Halling-Sørensen B, Jørgensen SE (1999). Algal toxicity of antibacterial agents applied in Danish fish farming. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 36:1-6.
21. Alexy R, Kümpel T, Kümmerer K (2004). Assessment of degradation of 18 antibiotics in the Closed Bottle test. *Chemosphere.* 57:505-512.
22. Gartiser S, Urich E, Alexy R, Kümmerer K (2007). Ultimate biodegradation and elimination of antibiotics in inherent tests. *Chemosphere.* 67(3):604-613.
23. Batt AL, Kim S, Aga DS (2006). Enhanced biodegradation of iopromide and trimethoprim in nitrifying activated sludge. *Environ Sci Technol.* 40(23):7367-7373.
24. Boxall ABA, Fogg LA, Blackwell PA, Kay P, Pemberton EJ, Croxford A (2004). Veterinary medicines in the environment. *Rev Environ Contam Toxicol* 180: 1-91.
25. Lunestad BT, Samuelsen OB, Fjelde S, Ervik A (1995). Photostability of 8 antibacterial agents in seawater. *Aquaculture* 134: 217-225.

26. Lam MW, Young CJ, Brain RA, Johnson DJ, Hanson MA, Wilson CJ, Richards SM, Solomon KR, Mabury SA (2004). Aquatic persistence of eight pharmaceuticals in a microcosm study. *Environ Toxicol Chem* 23(6): 1431-1440.
27. Fick, J.; Lindberg, R.H.; Kaj, L.; Brorström-Lundén, E. Results from the Swedish National Screening Programme 2010, Subreport 3, Pharmaceuticals, B2014; Swedish Environmental Research Institute (IVL): Stockholm, Sweden, 2011. Available online: <http://www.ivl.se>.
28. Göbel A, Thomsen A, McArdell CS, Joss A, Giger W (2005). Occurrence and sorption behavior of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in activated sludge treatment. *Environ Sci Technol*. 39(11):3981-3989.
29. Göbel A, McArdell CS, Joss A, Siegrist H, Giger W (2007). Fate of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in different wastewater treatment technologies. *Sci Total Environ*. 372(2-3):361-371.
30. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP). Trimethoprim – Summary Report (2). EMEA/MRL/255/97 FINAL, September 1997.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

5 år.

Använd inom 8 veckor efter första öppnande.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C efter första öppnande.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förvara doseringsskeden med produkten i den yttre förpackningen.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Oral suspension

Förpackningsinformation

Oral suspension 40 mg/ml + 8 mg/ml homogen suspension (vit, banan-vaniljsmak)

100 milliliter flaska, 87:21, F, Övriga förskrivare: tandläkare