

CO-TRIMOXAZOL 120~480~960 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 februari 2009
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Co-trimoxazol 120 PCH, tabletten 100/20 mg
Co-trimoxazol 480 PCH, tabletten 400/80 mg
Co-trimoxazol 960 PCH, tabletten 800/160 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Co-trimoxazol 120 PCH, tabletten bevatten per tablet 20 mg trimethoprim en 100 mg sulfamethoxazol.
Cotrimoxazol 480 PCH, tabletten bevatten per tablet 80 mg trimethoprim en 400 mg sulfamethoxazol.
Cotrimoxazol 960 PCH, tabletten bevatten per tablet 160 mg trimethoprim en 800 mg sulfamethoxazol.
Hulpstof: tarwezetmeel
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.
De 100/20 mg tabletten zijn wit en rond met platte zijanten
De 400/80 mg tabletten zijn wit en rond met bolle zijanten
De 800/160 mg tabletten zijn wit en langwerpig

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van infecties veroorzaakt door voor co-trimoxazol gevoelige micro-organismen, in het bijzonder van de luchtwegen, geslachtsorganen, urinewegen, maagdarmkanaal.

Profylaxe van infecties die gewoonlijk worden veroorzaakt door voor co-trimoxazol gevoelige micro-organismen, in het bijzonder recidiverende urineweginfecties en Pneumocystis carinii-pneumonitis bij immunogecompromitteerde patiënten

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Standaarddosering

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar

160 mg trimethoprim + 800 mg sulfamethoxazol (960 mg co-trimoxazol) 2x per dag;

Kinderen jonger dan 12 jaar

CO-TRIMOXAZOL 120~480~960 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 februari 2009
Bladzijde : 2

3 mg trimethoprim + 15 mg sulfamethoxazol (18 mg co-trimoxazol) per kg lichaamsgewicht 2x per dag.

Bij ernstige infecties

Bovenstaande doseringen worden anderhalf maal verhoogd.

Bij behandeling langer dan 14 dagen

De standaarddosering dient na 14 dagen tot de helft te worden gereduceerd.

Bij acute infecties dient co-trimoxazol te worden toegediend tot twee dagen nadat de symptomen verdwenen zijn, maar ten minste gedurende 5 dagen.

Dosering bij patiënten met gestoorde nierfunctie

creatinineklaring

aanbevolen doseringsschema

> 30 ml/min

standaarddosering

15 - 30 ml/min

de helft van de standaarddosering

< 15 ml/min

gebruik van co-trimoxazol niet aanbevolen, tenzij hemodialyse mogelijk is, in welk geval de helft van de standaarddosering dient te worden gegeven na dialyse.

Voor kinderen met gestoorde nierfunctie zijn er onvoldoende gegevens.

Het verdient aanbeveling om de 2 à 3 dagen, 12 uur na toediening, de sulfamethoxazolplasmaconcentratie te bepalen. Wanneer deze 150 microgram/ml te boven gaat, dient de behandeling te worden onderbroken totdat de plasmaconcentratie onder 120 microgram/ml is gedaald.

Bijzondere doseringsaanwijzingen

Ongecompliceerde gonorrhoe

Standaarddosering gedurende 5-7 dagen of 2x de standaarddosis om de 12 uur gedurende 2 dagen.

Bij orofaryngeale gonokokkeninfecties de standaarddosis 3x per dag gedurende 7 dagen.

Pneumocystis carinii-pneumonitis

Voor behandeling 15-20 mg trimethoprim plus 75-100 mg sulfamethoxazol (90-120 mg co-trimoxazol) per kg lichaamsgewicht per dag verdeeld over 3-4 giften gedurende 14 dagen. Parenterale toediening verdient de voorkeur. Voor profylaxe tijdens de risicoperiode wordt de standaarddosering toegepast.

Tyfus- en paratyfusdragers

De behandeling dient ten minste 1-3 maanden te worden voortgezet met de standaarddosering.

Acute brucellose

Een aanvangsdosis van 2x de standaarddosis wordt aanbevolen gedurende de eerste twee weken. Hierna wordt de standaarddosering als onderhoudstherapie gegeven.

Chronische prostatitis

Een aanvangsdosis van 2x de standaarddosis wordt aanbevolen gedurende de eerste twee weken. Hierna wordt de standaarddosering als onderhoudstherapie gegeven.

Chancroid

De standaarddosering wordt gedurende 10-15 dagen gegeven. Medebehandeling van de partner wordt aanbevolen.

CO-TRIMOXAZOL 120~480~960 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 februari 2009
Bladzijde : 3

Granuloma inguinale (donovanosis)

De standaarddosering wordt gedurende 10 dagen gegeven. Medebehandeling van de partner wordt aanbevolen.

Profylaxe van recidiverende urineweginfecties

Aan volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar wordt de helft van de standaarddosis 's avonds toegediend. Voor kinderen jonger dan 12 jaar is de dosering 2 mg trimethoprim en 10 mg sulfamethoxazol (12 mg co-trimoxazol) per kg lichaamsgewicht in één gift 's avonds.

De behandeling kan worden voortgezet gedurende 3-12 maanden of, indien noodzakelijk langer.

Wijze van gebruik

Ter vermindering van mogelijke maagdarmlachten bij voorkeur na de maaltijd innemen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor sulfonamiden, trimethoprim of co-trimoxazol in de anamnese.
- Nierinsufficiëntie of oligurie in geval regelmatige controle van de plasmaspiegel onmogelijk is.
- Ernstige beschadiging van het leverparenchym.
- Hematologische afwijkingen, in het bijzonder anemie, trombocytopenie en agranulocytose.
- De eerste zes levensmaanden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij optreden van exantheem dient de therapie te worden gestaakt.

Indien de behandeling met co-trimoxazol langer dan 14 dagen duurt, wordt regelmatige bloedbeeldcontrole aanbevolen bij patiënten met een verhoogd risico voor hematologische toxiciteit.

Patiënten met hetzij een manifest, hetzij een dreigend gebrek aan folinezuur dienen folinezuursuppletie te krijgen.

Voortschrijdende veranderingen in het bloedbeeld zijn een reden tot staken van de therapie.

Ten einde een eventuele cumulatie van co-trimoxazol bij patiënten met lever- en/of nierfunctiestoornissen te voorkomen, dient bij deze groep de dosis te worden verlaagd of het doseringsinterval aangepast.

Om de kans op kristalurie te verminderen wordt een ruime diurese (ten minste 1.200 ml/24 uur) aanbevolen.

Superinfecties, veroorzaakt door micro-organismen die niet gevoelig zijn voor co-trimoxazol, kunnen optreden.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening aan patiënten met een bekende overgevoeligheid voor orale bloedsuikerverlagende middelen van het sulfonylureumtype of voor aminobenzoëzuurderivaten.

Aangezien de sulfonamidecomponent hemolyse kan veroorzaken mag co-trimoxazol niet aan patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenase-deficiëntie worden gegeven, tenzij op strikte indicatie.

De toediening van co-trimoxazol aan patiënten met bekend of vermoed risico van acute porfyrie dient te worden vermeden. Trimethoprim en sulfonamiden - ofschoon niet specifiek sulfamethoxazol - zijn in verband gebracht met klinische verergering van porfyrie.

Van trimethoprim is bekend dat hierdoor het metabolisme van fenylalanine kan verminderen. Bij fenylketonurie-patiënten die op een adequaat dieet zijn ingesteld, is dit echter niet van klinisch belang.

CO-TRIMOXAZOL 120~480~960 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 februari 2009
Bladzijde : 4

Bij behandeling van oudere patiënten dient steeds voorzichtigheid te worden betracht, omdat zij als patiëntencategorie gevoeliger zijn voor bijwerkingen en bijgevolg de kans toeneemt dat deze ernstiger zijn. Voorzichtigheid is geboden aan AIDS patiënten aangezien zij gevoeliger zijn voor bepaalde bijwerkingen. Oorzaak hiervan is een verlaagde glutathion concentratie in serum en broncho-alveolaire vloeistof. Dit product bevat tarwezetmeel. Tarwezetmeel kan gluten bevatten, echter alleen in sporenhoeveelheden en wordt daarom veilig geacht voor mensen met coeliakie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Plasmaconcentraties van digoxine kunnen worden verhoogd bij gelijktijdige toediening van co-trimoxazol. Anticoagulantia van het coumarinetype kunnen in hun werking worden versterkt bij gelijktijdige toediening van co-trimoxazol. Controle van de bloedstolling is noodzakelijk.

Co-trimoxazol kan het metabolisme van fenytoïne remmen, hierdoor kan de werking van fenytoïne worden versterkt. Men dient alert te zijn op eventuele toxische verschijnselen van fenytoïne.

Co-trimoxazol kan de werking van bloedsuikerverlagende middelen van het sulfonylureumtype versterken. De sulfonamidecomponent van co-trimoxazol kan methotrexaat van de bindingsplaatsen aan plasma-eiwitten verdringen, waardoor de vrije methotrexaatfractie toeneemt.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling met andere foliumzuurantagonisten.

Er zijn aanwijzingen dat bij gelijktijdig gebruik van co-trimoxazol en pyrimethamine in doses van meer dan 25 mg per week als malariaprofylacticum, megaloblastaire anemie kan ontstaan.

Oudere patiënten die gelijktijdig diuretica, vnl. thiaziden, toegediend krijgen lijken een verhoogd risico te lopen van trombocytopenie met of zonder purpura.

Bij gelijktijdig gebruik van co-trimoxazol en ciclosporine na niertransplantatie is een reversibele achteruitgang van de nierfunctie waargenomen.

Wanneer trimethoprim tegelijkertijd wordt toegediend met geneesmiddelen die bij fysiologische pH positief geladen ionen vormen en tevens deels door een actief renaal proces worden uitgescheiden, zoals procaïnamide en amantadine, bestaat de mogelijkheid van competitieve remming van dit proces. Dit kan leiden tot een verhoogde plasmaconcentratie van een of beide middelen.

Bij gelijktijdige toepassing van rifampicine en co-trimoxazol treedt na ongeveer een week een klinisch niet relevante daling van de plasma-halfwaardetijd van trimethoprim op.

Interacties met laboratoriumbepalingen

In het bijzonder de trimethoprimcomponent kan interfereren met een plasma-methotrexaatanalyse wanneer de competitieve eiwitbindingstechniek wordt toegepast en het bindingseiwit een bacteriële dihydrofolaatreductase is. Er is geen interferentie wanneer methotrexaat wordt gemeten met behulp van radio-immuno-assay. Ook de creatininebepaling met behulp van de alkalische picraatreactie kan worden verstoord door de aanwezigheid van trimethoprim en sulfamethoxazol. De gevonden waarden zijn ongeveer 10% hoger dan normaal.

CO-TRIMOXAZOL 120~480~960 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 februari 2009
Bladzijde : 5

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Tot nu toe bestaan er geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij gebruik van co-trimoxazol in klinische doseringen tijdens de zwangerschap bij de mens. Bij gebruik van sulfonamiden vlak voor de bevalling bestaat het risico op hyperbilirubinemie bij de pasgeborene omdat sulfonamiden bilirubine verdringen van de bindingsplaatsen op albumine in het bloed. In dierproeven is co-trimoxazol bij hoge doseringen schadelijk gebleken op grond van antagonering van foliumzuursynthese (zie 5.3).

Bij gebruik van Co-trimoxazol PCH tijdens het eerste trimester van de zwangerschap dient foliumzuursuppletie te worden gegeven, overigens in doseringen zoals gebruikelijk voor iedere zwangere. Terughoudendheid dient te worden betracht bij gebruik van Co-trimoxazol PCH tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding

Co-trimoxazol wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Sensibilisatie van het kind behoort op theoretische gronden tot de mogelijkheden. Bij premature neonaten en kinderen met glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie moet men rekening houden met een verhoogde kans op hyperbilirubinemie. In alle andere gevallen kan borstvoeding gegeven worden tijdens behandeling met Co-trimoxazol PCH.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit product op de rijvaardigheid. Bij het besturen van voertuigen en bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van optreden van duizeligheid die zich incidenteel kan voordoen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen:

De definitie van de gebruikte frequenties is als volgt:

Zeer vaak (meer dan 10%)

Vaak (10% of minder, maar meer dan 1%)

Soms (1% of minder, maar meer dan 0,1%)

Zelden (0,1% of minder, maar meer dan 0,01%)

Zeer zelden (0,01% en minder)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden

Megaloblastaire anemie, aplastische anemie, pancytopenie, leukopenie, agranulocytose, trombocytopenie, hemolytische anemie en (bij glucose-6-fosfaatdeficiëntie) methemoglobinemie.

CO-TRIMOXAZOL 120~480~960 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 februari 2009
Bladzijde : 7

verschijnsel.

4.9 Overdosering

Acute overdosering is gekenmerkt door misselijkheid, braken, diarree, hoofdpijn, duizeligheid, verwardheid, visuele stoornissen. In ernstige gevallen kunnen kristallurie, hematurie en anurie optreden.

Chronische overdosering kan leiden tot het ontstaan van beenmergdepressie, die manifest wordt door trombocytopenie of leukopenie, en andere bloeddyscrasieën ten gevolge van foliumzuurdeficiëntie. Afhankelijk van de symptomen is de behandeling van overdosering als volgt: De toediening staken, indien gewenst braken induceren en afhankelijk van de symptomen maagspoeling. De laatste handeling kan nuttig zijn, hoewel absorptie normaliter snel (binnen 2 uur) en volledig is. Dit hoeft niet het geval te zijn bij grove overdosering. Als algemeen ondersteunende maatregelen dienen stimulering van de renale excretie door geforceerde diurese (alkalisering van urine verhoogt de eliminatie van sulfamethoxazol, de uitscheiding van trimethoprim wordt door deze maatregel verminderd) en hemodialyse, waarbij zowel trimethoprim als actief sulfamethoxazol uit het lichaam worden verwijderd. Het is van belang te weten, dat peritoneale dialyse niet effectief is. Daarnaast is monitoring van het bloedbeeld en de elektrolyten noodzakelijk. Indien een duidelijk bloeddyscrasie of icterus voorkomt is een specifieke behandeling voor deze complicaties een vereiste. Indien er sprake is van een effect van trimethoprim op het beenmerg zal calciumfolinaat in een dosis van 5-10 mg i.m. gedurende 5 tot 7 dagen de werking van trimethoprim op de hematopoëse tegengaan.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Algemene eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie/ATC-code: J01EE01

Werkingsmechanisme

Het antibacterieel middel co-trimoxazol is werkzaam tegen een breed spectrum van zowel Gram negatieve als Gram positieve micro-organismen. Co-trimoxazol bestaat uit twee synthetische chemotherapeutica, trimethoprim en sulfamethoxazol. Beide componenten zijn synergisch werkzaam door opeenvolgende blokkade van twee enzymen die een vitale rol spelen in het folaatmetabolisme van micro-organismen. Sulfamethoxazol verhindert de inbouw van 4-aminobenzoëzuur in dihydrofoliumzuur en trimethoprim remt de omzetting van dihydrofoliumzuur tot tetrahydrofoliumzuur. Dit resulteert *in vitro* doorgaans in een bactericide activiteit in concentraties, waarbij de afzonderlijke componenten bacteriostatisch werkzaam zijn. Trimethoprim is 20-100 keer sterker dan sulfamethoxazol.

De affiniteit van trimethoprim voor het bacterieel enzym is vele malen groter dan voor het menselijke enzym. Door de tweevoudige werking van co-trimoxazol wordt de kans op resistentie ontwikkeling beperkt, uitgezonderd in gevallen waarin het micro-organisme reeds resistent is tegen een der componenten. In pus waarin veel para-aminobenzoëzuur aanwezig is, is sulfamethoxazol onwerkzaam. Bij *in vitro*

CO-TRIMOXAZOL 120~480~960 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 februari 2009
Bladzijde : 8

gevoeligheidsbepalingen met co-trimoxazol is het belangrijk dat de voedingsbodem geen significante hoeveelheden thymidine en thymine bevat, die de werking van co-trimoxazol kunnen opheffen.

Resistentie mechanismen

Er zijn verschillende resistentiemechanismen voor trimethoprim en sulfamethoxazol beschreven, waaronder chromosomale en overdraagbare (R-plasmide) vormen.

Stammen met laatstgenoemd resistentietype zijn doorgaans resistent tegen beide middelen.

De frequentie van resistentie tegen de combinatie trimethoprim-sulfamethoxazol samen is lager dan van elk middel afzonderlijk.

Co-trimoxazol is ongevoelig voor beta-lactamasen en is dientengevolge werkzaam tegen een groot aantal ampicilline- of amoxicilline resistente stammen.

Kruisresistentie

Kruisresistentie is waargenomen bij stammen van penicillinase resistente *Streptococcus pneumoniae*, erythromycine resistente *Streptococcus pneumoniae*, meticilline resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), gentamycine resistente MRSA en ceftazidim resistente *E.coli* en *Klebsiella pneumoniae*.

Breekpunten

De volgende breekpunten worden gehanteerd bij het onderscheid tussen gevoelige, intermediair gevoelige en resistente micro-organismen.

CRG breekpunten voor co-trimoxazol: $S \leq 1$; mg/ml; $1 \text{ mg/ml} < I \leq 2 \text{ mg/ml}$ en $R > 2 \text{ mg/ml}$.

De prevalentie van resistentie voor geselecteerde isolaten kan geografisch en in de tijd verschillen.

Derhalve is het raadzaam om lokale informatie over resistentie te verkrijgen, met name bij de behandeling van ernstige infecties. Indien noodzakelijk, dient advies van een deskundige te worden ingewonnen als de lokale resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel bij tenminste sommige typen infecties twijfelachtig is.

Gevoeligheidstabel

Gevoelige micro-organismen

Aerobe gram-positieve

Enterococcus faecalis
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus (MSSA)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus viridans

Aerobe gram-negatieve

Enterobacter spp.
Haemophilus influenza*
Moraxella catharrhalis
Salmonella spp.
Serratia marcescens

CO-TRIMOXAZOL 120~480~960 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 februari 2009
Bladzijde : 9

<p>Shigella spp. Vibrio cholerae Yersinia spp.</p> <p>Overige micro-organismen Pneumocystis jiroveci (vroeger carinii genoemd)</p>
<p><i>Intermediair gevoelige micro-organismen</i></p> <p>Aerobe gram-positieve Enterococcus spp* Staphylococcus (MRSA) Streptococcus coag.neg</p> <p>Aerobe gram-negatieve Acinetobacter calcoaceticus Citrobacter ssp. Escherichia coli* Haemophilus ducreyi Klebsiella spp. Morganella morganii* Proteus mirabilis*</p>
<p><i>Resistente micro-organismen</i></p> <p>Aerobe gram-negatieve Pseudomonas aeruginosa Pseudomonas spp. Nocardia spp Brucella spp.</p> <p>Anaerobe gram-negatieve Bacteroides fragilis</p>
<p>Overige micro-organismen Chlamydia trachomatis Mycoplasma Ureaplasma urealyticum Treponema pallidum</p>

* klinische effectiviteit is aangetoond voor gevoelige isolaten in goedgekeurde klinische indicaties.

Overige informatie

Voor *A. calcoaceticus* en *Enterococcus spp.* kunnen hogere resistentie percentages aangetroffen worden in met name andere Europese landen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

CO-TRIMOXAZOL 120~480~960 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 februari 2009
Bladzijde : 10

Absorptie

Beide bestanddelen worden snel en vrijwel volledig geabsorbeerd, voedsel blijkt de absorptie niet te vertragen. Binnen 1 uur worden therapeutische spiegels bereikt en maximale waarden in twee tot vier uur. De maximale waarden na enkelvoudige toediening van 160 mg trimethoprim en 800 mg sulfamethoxazol zijn respectievelijk ca. 1,6 µg/ml en 60 µg/ml. Bij orale toediening worden steady-state-spiegels na 2 - 3 dagen bereikt. De componenten beïnvloeden elkaars absorptie niet merkbaar.

Verdeling

Weefselspiegels van trimethoprim zijn in het algemeen hoger dan de vergelijkbare plasmaspiegels; vooral in longen en nieren worden hoge concentraties bereikt. Trimethoprimspiegels in gal, prostaatvocht, speeksel, sputum en vaginaal secreet overtreffen de plasmaspiegels. De concentraties in oogkamerwater, moedermelk, liquor cerebrospinalis, middenoorvocht, synoviaal vocht en interstitiële vloeistof zijn voldoende voor antibacteriële activiteit. Trimethoprim dringt door in het vruchtwater en bereikt concentraties in het foetale weefsel die ongeveer gelijk zijn aan die in het plasma van de moeder.

De concentratie van actief sulfamethoxazol in vruchtwater, oogkamervocht en interstitiële vloeistof is ongeveer 20-50% van de plasmaconcentratie. Sulfamethoxazol penetreert in gal, liquor cerebrospinalis, middenoorvocht, sputum en synoviaalvocht.

Beide componenten passeren de placenta en komen in geringe concentraties in de moedermelk voor. Ongeveer 50% van trimethoprim in het plasma is aan eiwit gebonden. Ongeveer 66% van sulfamethoxazol in het plasma is aan eiwit gebonden.

Metabolisme en uitscheiding

De plasmahalfwaardetijd van trimethoprim bij de mens varieert van 9 tot 17 uur bij normale nierfunctie. Deze is met een factor 1,5-3 verlengd als de creatinineklaring minder dan 10 ml/minuut bedraagt. Er lijken geen significante verschillen te zijn tussen jonge en oudere patiënten. Trimethoprim wordt hoofdzakelijk door de nieren uitgescheiden, ongeveer 50% van de dosis wordt binnen 24 uur onveranderd uitgescheiden. Verscheidene metabolieten zijn in de urine geïdentificeerd. Trimethoprimconcentraties in de urine lopen sterk uiteen.

De plasmahalfwaardetijd van sulfamethoxazol bij de mens bedraagt bij normale nierfunctie doorgaans 9 tot 11 uur. De halfwaardetijd van het actieve sulfamethoxazol wordt niet beïnvloed door een verminderde nierfunctie; wel wordt de halfwaardetijd verlengd van de belangrijkste (geacetylerde) metaboliet wanneer de creatinineklaring onder de 25 ml/minuut daalt.

Sulfamethoxazol wordt hoofdzakelijk door de nieren uitgescheiden: 15 à 30% van de dosis komt in de actieve vorm in de urine. Bij ouderen is er een verminderde renale klaring van sulfamethoxazol.

Trimethoprim is zwak basisch (pKa = 7,4) en sulfamethoxazol is zwak zuur (pKa = 6,0). Bij alkaliseren van de urine neemt de klaring van sulfamethoxazol toe en die van trimethoprim af.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het belangrijkste gezondheidsrisico op grond van dierproeven is schade tijdens de prenatale ontwikkeling als gevolg van antagonering van de foliumzuursynthese bij orale toediening van hoge doseringen. Hoge orale doseringen van zowel de afzonderlijke werkzame stoffen als van de combinatie van trimethoprim en sulfamethoxazol veroorzaakten foetotoxiciteit en aangeboren afwijkingen in ratten. Het effect van trimethoprim (maar niet van sulfamethoxazol) op het ontstaan van aangeboren afwijkingen in ratten kon

CO-TRIMOXAZOL 120~480~960 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 februari 2009
Bladzijde : 11

voorkomen worden door het op peil houden van de foliumzuurspiegel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tarwezetmeel, voorverstijfseld zetmeel, natriumzetmeelglycollaat, magnesiumstearaat (E470b).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid voor de 120 mg tabletten bedraagt in PVC/Aluminium stripverpakking 3 jaar en in een polyethyleen of polypropyleen container 5 jaar.

De houdbaarheid voor de 480 mg tabletten bedraagt in PVC/Aluminium stripverpakking 5 jaar en in een polyethyleen of polypropyleen container 3 jaar.

De houdbaarheid voor de 960 mg tabletten bedraagt in PVC/Aluminium stripverpakking 2 jaar en in een polyethyleen of polypropyleen container 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C, in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyethyleen of polypropyleen container à 100 en 500 tabletten (120 PCH).

Polyethyleen of polypropyleen container à 250 en 1000 tabletten (480 PCH).

Polyethyleen of polypropyleen container à 100 tabletten (960 PCH).

PVC/Aluminium stripverpakking à 10 tabletten (960 PCH).

PVC/Aluminium stripverpakking à 30 tabletten (120 PCH, 480 PCH en 960 PCH).

PVC/Aluminium EAV-stripverpakking à 50 tabletten (120 PCH, 480 PCH en 960 PCH).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CO-TRIMOXAZOL 120~480~960 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 10 februari 2009
Bladzijde : 12

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
Postbus 552
2003 RN Haarlem

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 09714, tabletten 100/20 mg
RVG 09647, tabletten 400/80 mg
RVG 10243, tabletten 800/160 mg

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

RVG 09714: 9 november 1981
RVG 09647: 24 november 1982
RVG 10243: 7 juli 1983

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.6, 4.8, en 5.1 en 5.3: 16 maart 2009

0209.11v.HW