

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Co-trimoxazol Sandoz 960 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel

1 tablet Co-trimoxazol Sandoz 960 mg bevat 160 mg trimethoprim en 800 mg sulfamethoxazol

Hulpstoffen

zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Co-trimoxazol dient slechts te worden toegepast wanneer het gebruik van een enkelvoudig antibacterieel middel ongewenst of inadequaet is bij onderstaande indicaties:

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

Profylaxe van infecties die gewoonlijk veroorzaakt worden door micro-organismen, die gevoelig zijn voor co-trimoxazol, in het bijzonder recidiverende urineweginfecties en voorts bij Pneumocystis carinii-pneumonitis bij immuungecompromiteerde patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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:

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 door bijvoorbeeld 3 x daags 960 mg co-trimoxazol in te nemen in plaats van 2 maal per dag.

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, ook als men na 1 dag vrij is van symptomen.

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

Dosering bij patiënten met gestoorde nierfunctie:

creatinineklaring

groter dan 30 ml/min : standaarddosering

15 tot 30 ml/min : de helft van de standaarddosering

kleiner dan 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 2-3 dagen, 12 uur na toediening, de sulfamethoxazol plasmaconcentratie te bepalen. Wanneer deze 150 microgram/ml te boven gaat, dient de behandeling te worden onderbroken tot 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.

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 de eerste weken. Hierna wordt de standaarddosering als onderhoudstherapie gegeven.

Chancroïd:

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

Granuloma inguinale (donovanosis):

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

TOEDIENING

De tabletten kunnen met ruim water worden doorgeslikt.

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 Speciale 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-dehydrogenasedeficiëntie 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.

Bij de 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.

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-methotrexataanalyse 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.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik bij zwangerschap

Over het gebruik tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. In dierproeven is co-trimoxazol schadelijk gebleken (antagonering van foliumzuursynthese). Het gebruik van sulfonamiden in de laatste weken van de zwangerschap kan kernicterus bij de foetus en de pasgeborene veroorzaken.

Gebruik tijdens het geven van borstvoeding

Ondanks aanwezigheid in de moedermelk vormt de toediening aan vrouwen die borstvoeding geven een te verwaarlozen risico voor het kind. Bij zwangerschap en lactatie slechts gebruiken na overleg met de arts.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Maagdarmkanaal: misselijkheid, braken en diarree komen weinig frequent voor; stomatitis, pseudomembraneuze enterocolitis en overgroei van *Candida* komen zelden voor.

Urinewegen: concrementvorming. Renale disfunctie of falen is voorgekomen vooral bij patiënten met verminderde nierfunctie. De histologische bevindingen duiden op aanwezigheid van interstitiële nefritis of tubulaire necrose.

Huid: exantheem (vnl. maculopapulair) komt relatief frequent voor; fotosensibiliteit, Stevens-Johnson-syndroom (erythema multiforme) en Lyell-syndroom (epidermale necrolyse) zijn beschreven.

Bloed: megaloblastaire anemie, aplastische anemie, pancytopenie, leukopenie, agranulocytose, trombocytopenie, hemolytische anemie en (bij glucose-6- fosfaatdeficiëntie) methemoglobinemie komen niet frequent voor; de kans op bijv. neutropenie en trombocytopenie is echter verhoogd bij de ongewoon hoge doseringen die gebruikt worden bij de behandeling van *Pneumocystis carinii*-pneumonitis.

Centrale zenuwstelsel: perifere neuropathie, convulsies, ataxie, oorsuizen, duizeligheid. Na toepassing van co-trimoxazol is aseptische meningitis gemeld, welke snel reversibel was na staken van de behandeling. In een aantal gevallen trad na hernieuwde toediening van trimethoprim of co-trimoxazol dit verschijnsel opnieuw op.

Overige: serumziekte, hepatitis, levernecrose, neuritis, LE-fenomeen komen zelden voor; zeldzame gevallen van pancreatitis geassocieerd met co-trimoxazolgebruik zijn gemeld.

Allergische reacties: in zeldzame gevallen zijn allergische reacties gemeld, met inbegrip van anafylaxie.

Zeldzame gevallen van pancreatitis zijn gemeld.

4.9 Overdosering

Symptomen

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 bloeddyscrassiën ten gevolge van foliumzuurdeficiëntie.

Behandeling

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 electrolyten noodzakelijk.

Indien een duidelijk bloeddyscrassie 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

Microbiologie:

De combinatie van trimethoprim en sulfamethoxazol (co-trimoxazol) is een antibacterieel geneesmiddel met een breed spectrum. De werking berust op de remming van de aanmaak van tetrahydrofoliumzuur in micro-organismen op synergistische wijze: sulfamethoxazol verhindert de inbouw van 4-aminobenzoëzuur in dihydrofoliumzuur, trimethoprim remt de omzetting van dihydrofoliumzuur tot tetrahydrofoliumzuur. Dit resulteert in vitro doorgaans in een bactericide werking in concentraties waarbij de afzonderlijke componenten bacteriostatisch werkzaam zijn.

De meerderheid van de pathogene bacteriën is in vitro gevoelig voor trimethoprim en sulfamethoxazol in concentraties die beduidend lager zijn dan die welke in het plasma, de weefsels en de urine worden bereikt na inname van de aanbevolen dosering.

De volgende organismen zijn gewoonlijk gevoelig:
(MRC beneden 0,5 µg trimethoprim/9,5 µg sulfamethoxazol per ml)

Gramnegatief:

Brucella spp.
Citrobacter spp.
Escherichia coli

Haemophilus ducreyi
Haemophilus influenzae
Klebsiella/Enterobacter spp.
Morganella morganii Neisseria spp.
Proteus mirabilis/spp.
Salmonella typhi & paratyphi andere Salmonella spp.
Shigella spp.
Vibrio cholerae
Yersinia spp.
Bordetella pertussis
Legionella pneumophila

Grampositief:

Listeria monocytogenes
Nocardia spp.
Staphylococcus aureus (ook tegen penicilline resistente stammen)
Staphylococcus epidermidis* en Enterococcus spp, zoals Enterococcus faecalis*
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridans

Gevoelig op grond van klinische ervaring:

Chlamydia
Pneumocystis carinii.

* De meeste Enterococcus faecalis spp. en Staphylococcus epidermidis zijn in vitro gevoelig, maar het klinische effect is niet zeker.

Voorts kunnen isolaten van de volgende species gevoelig zijn:

Serratia marcescens, Pseudomonas spp. (uitgezonderd Ps. aeruginosa), Providencia spp., Bacteroides spp., Campylobacter spp., sommige nontuberculeuze myco-bacteriën en Plasmodium spp.

Co-trimoxazol is onwerkzaam tegen Mycoplasma, Mycobacterium tuberculosis, Pseudomonas aeruginosa en Treponema pallidum.

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

Resistentie:

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

Stammen met laatstgenoemd resistentie-type zijn doorgaans resistent tegen beide middelen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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 creatinine-kларing 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. Trimethoprim-concentraties 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 (geacetyleerde) metaboliet wanneer de creatinineklarung onder de 25 ml/minuut daalt.

Sulfamethoxazol wordt hoofdzakelijk door de nieren uitgescheiden: 15-30% van de dosis komt in de actieve vorm in de urine. Bij ouderen is er een verminderde renale klarung van sulfamethoxazol. Trimethoprim is zwak basisch (pKa = 7,4) en sulfamethoxazol is zwak zuur (pKa : 6,0). Bij alkaliniseren van de urine neemt de klarung van sulfamethoxazol toe en die van trimethoprim af.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Deze tabletten bevatten de volgende hulpstoffen: (mikrokristallijne) cellulose, natriumcarboxymethylzetmeel, polyvidon, natriumdocusaat, crospovidon, colloïdaal siliciumdioxide (watervrij) en magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven de 30°C. Bewaren in de originele verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Patiëntenverpakkingen à 10 of 20 tabletten in PVC/Aluminium strip

6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies

Zie rubriek "Dosering en wijze van toediening".

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Postbus 10332
1301 AH Almere

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

RVG 19370

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

24 februari 1998

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke herziening: augustus 2007, betreft 1, 2, 6, 8, 9.