

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Co-trimoxazol CF , tabletten	<i>combined</i>	
Sulfamethoxazole and trimethoprim		
1.3.1.1 Summary of the product characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de kenmerken van het product

1. Naam van het geneesmiddel

- Co-trimoxazol CF 480 mg, tabletten
- Co-trimoxazol forte CF 960 mg, tabletten

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

- Co-trimoxazol CF 480 mg: 80 mg trimethoprim en 400 mg sulfamethoxazol (= 480 mg co-trimoxazol) per tablet.
- Co-trimoxazol forte CF 960 mg: 160 trimethoprim en 800 mg sulfamethoxazol (= 960 mg co-trimoxazol) per tablet.

Voor de hulpstoffen zie 6.1, *Lijst van hulpstoffen*.

3. Farmaceutische vorm

Tabletten.

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Co-trimoxazol CF dient slechts te worden toegepast wanneer het gebruik van een enkelvoudig anti-bacterieel middel ongewenst of inadequaet is.

Er dient rekening te worden gehouden met officiële richtlijnen betreffende het gebruik van anti-bacteriële middelen. Om resistentie uit te sluiten, vooral als infecties (waarschijnlijk) veroorzaakt worden door gedeeltelijk gevoelige micro-organismen, dient de gevoeligheid voor co-trimoxazol getest te worden.

Co-trimoxazol is bestemd voor toepassing tegen onderstaande infecties die worden veroorzaakt door voor co-trimoxazol gevoelige micro-organismen.

Urineweginfecties:

Co-trimoxazol CF kan worden gebruikt uitsluitend voor de behandeling van acute ongecompliceerde urineweginfecties. Het wordt aangeraden dat eerste episodes van ongecompliceerde urineweginfecties bij voorkeur worden behandeld met een enkelvoudig middel in plaats van met een combinatiepreparaat.

Luchtweginfecties:

Behandeling van otitis media. Co-trimoxazol is niet bestemd voor profylactische of langdurige toepassing bij otitis media. Behandeling van acute exacerbaties van chronische bronchitis. Behandeling en preventie van *Pneumocystis carinii* pneumonitis.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW014294	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Co-trimoxazol CF , tabletten	<i>combined</i>	
Sulfamethoxazole and trimethoprim		
1.3.1.1 Summary of the product characteristics		1.3.1.1-2

Andere bacteriële infecties veroorzaakt door gevoelige micro-organismen:

Co-trimoxazol kan in combinatie met andere antimicrobiële middelen worden toegepast bij acute brucellose (zie hiervoor ook: Bijzondere doseringsaanwijzingen).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Bij acute infecties dient Co-trimoxazol gegeven te worden tot 2 dagen nadat de symptomen verdwenen zijn, maar tenminste gedurende 5 dagen. Indien na 7 dagen therapie geen klinische verbetering is opgetreden, dient de behandeling te worden heroverwogen (Zie ook: Bijzondere doseringsaanwijzingen).

Ter vermindering van mogelijk maag-darmbezwaren bij voorkeur na de maaltijd toedienen.

Volwassenen en kinderen boven 12 jaar:

Standaarddosering: iedere 12 uur 2 tabletten Co-trimoxazol CF 480 mg of 1 tablet Co-trimoxazol forte CF 960 mg. Bij ernstige infecties kan anderhalf maal deze dosis worden gegeven.

Kinderen onder 12 jaar:

Het doseringsschema voor kinderen komt ongeveer overeen met 6 mg trimethoprim plus 30 mg sulfamethoxazol per kg lichaamsgewicht per dag, verdeeld over twee giften. Bij ernstige infecties kan anderhalf maal deze dosis worden gegeven.

Co-trimoxazol CF tabletten zijn niet goed geschikt voor toepassing bij kinderen jonger dan 7 jaar.

Dosering bij oudere patiënten

Zie ook: 4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik.

Dosering bij slechte nierfunctie

Wanneer Co-trimoxazol CF bestemd is voor patiënten met een slechte nierfunctie, wordt het volgende, op creatinineklaring gebaseerde doseringsschema in overweging gegeven (voor kinderen met slechte nierfunctie zijn geen gegevens bekend).

Creatinineklaring in ml/min	Dosering
>30	dosering volgens volwassenen en kinderen > 12 jaar of kinderen < 12 jaar
15-30	de helft van de genoemde dosis bij volwassenen en kinderen > 12 jaar of kinderen < 12 jaar, bij gelijkblijvend doseringsinterval
<15	niet geven

Het verdient aanbeveling om de 2 à 3 dagen, 12 uur na Co-trimoxazol CF toediening, de sulfamethoxazol plasmaspiegel te bepalen. Wanneer de sulfamethoxazolspiegel de 150 µg/ml te boven gaat, dient de behandeling onderbroken te worden tot deze spiegel onder de 120 µg/ml komt.

Bijzondere doseringsaanwijzingen

Pneumocystis carinii pneumonitis

Behandeling

Voor behandeling 15-20 mg trimethoprim/kg/dag en 75-100 mg sulfamethoxazol/kg/dag (90-120 mg co-trimoxazol/kg/dag) verdeeld over 3-4 giften gedurende 14 dagen. De parenterale toediening verdient de voorkeur.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW014294	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Co-trimoxazol CF , tabletten	<i>combined</i>	
Sulfamethoxazole and trimethoprim		
1.3.1.1 Summary of the product characteristics		1.3.1.1-3

Profylaxe

Volwassenen:

160 mg trimethoprim en 800 mg sulfamethoxazol (twee tabletten Co-trimoxazol CF 480 mg of 1 tablet Co-trimoxazol forte CF 960 mg) per dag op elke dag van de week. Als alternatief bij minder goede verdraagbaarheid van deze dosering kan een der onderstaande doseringsschema's worden toegepast:

-160 mg trimethoprim en 800 mg sulfamethoxazol (twee tabletten Co-trimoxazol CF 480 mg of 1 tablet Co-trimoxazol forte CF 960 mg) per dag om de dag gegeven op 3 dagen per week.

-320 mg trimethoprim en 1600 mg sulfamethoxazol (vier tabletten Co-trimoxazol CF 480 mg of twee tabletten Co-trimoxazol forte CF 960 mg) per dag in 2 doses verdeeld, om de dag gegeven op 3 dagen per week.

Kinderen:

De dosering gedurende de risicoperiode, hetzij gegeven op elke dag van de week, hetzij gegeven op 3 achtereenvolgende dagen per week komt overeen met ongeveer 150 mg trimethoprim/m²/dag en 750 mg sulfamethoxazol/m²/dag gegeven in 2 gelijk verdeelde doses per dag. De totale dagelijkse dosis dient de 320 mg trimethoprim en 1600 mg sulfamethoxazol niet te overschrijden.

Acute brucellose

Co-trimoxazol dient slechts in combinatie met andere antimicrobiële middelen (doxycycline, gentamicine, rifampicine) te worden gegeven.

Volwassenen:

2 maal per dag 160 mg trimethoprim en 800 mg sulfamethoxazol (twee tabletten Co-trimoxazol CF 480 mg of één tablet Co-trimoxazol forte CF 960 mg), gedurende 6 weken. Voor gecompliceerde infecties, zoals osteomyelitis, meningoencephalitis, en endocarditis wordt een behandelingsduur van 3 maanden aanbevolen.

Kinderen:

2 maal per dag 5 mg/kg trimethoprim en 25 mg/kg sulfamethoxazol, gedurende 6 weken. Voor gecompliceerde infecties, zoals osteomyelitis, meningoencephalitis, en endocarditis wordt een behandelingsduur van 3 maanden aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

Co-trimoxazol CF dient niet te worden gegeven aan patiënten met een bekende overgevoeligheid voor sulfonamiden, trimethoprim of cotrimoxazol.

Co-trimoxazol CF is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige leverparenchymbeschadiging en bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en oligurie (creatinineklaring < 15 ml/min).

Co-trimoxazol CF dient niet te worden gegeven aan patiënten met hematologische afwijkingen (in het bijzonder anemie, trombocytopenie en agranulocytose), tenzij onder nauwkeurige controle (Zie ook: 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Het dient bovendien niet te worden gebruikt gedurende de eerste zes levensmaanden.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW014294	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Co-trimoxazol CF , tabletten	<i>combined</i>	
Sulfamethoxazole and trimethoprim		
1.3.1.1 Summary of the product characteristics		1.3.1.1-4

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In zeldzame gevallen zijn sterfgevallen opgetreden door ernstige reacties met inbegrip van Stevens-Johnson syndroom, Lyell syndroom (toxische epidermale necrolyse), fulminante levernecrose, agranulocytose, aplastische anemie, andere bloeddyscrasieën en overgevoeligheid van de ademhalingswegen.

Hoewel co-trimoxazol gecontraïndiceerd is bij hematologische afwijkingen, kan het in bepaalde gevallen, zoals bij AIDS-patiënten, noodzakelijk zijn toch co-trimoxazol toe te dienen. In deze gevallen is regelmatige bloedcontrole raadzaam.

Hoge doses trimethoprim, zoals gebruikt bij de behandeling van *Pneumocystis carinii* pneumonie kunnen tot een progressieve, maar reversibele stijging van het serum kalium leiden. Ook lagere trimethoprim doseringen kunnen leiden tot hyperkaliëmie bij onderliggende afwijkingen in het kaliummetabolisme, nierfunctiestoornissen of gelijktijdig gebruik van middelen die hyperkaliëmie kunnen veroorzaken (zie ook: 4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie). Nauwkeurige controle van het serum kalium is bij deze patiënten noodzakelijk. Bij het optreden van hyperkaliëmie dient de medicatie te worden gestaakt.

Indien huiduitslag optreedt, dient de toediening onmiddellijk te worden gestaakt. (Zie ook: 4.8 Bijwerkingen).

Men dient onder alle omstandigheden te zorgen voor een voldoende urineproductie (meer dan 1200 ml per 24 uur). Nier- of leverfunctiestoornis kan invloed hebben op metabolisme en uitscheiding (Zie ook: 4.2 Dosering en wijze van toediening en 4.3 Contra-indicaties).

Bij patiënten met ernstige leverparenchymbeschadiging dient voorzichtigheid te worden betracht, wegens de mogelijkheid van veranderingen in de absorptie en het metabolisme van trimethoprim en sulfamethoxazol.

Bij iedere behandeling met Co-trimoxazol CF, die gedurende meer dan 14 dagen wordt voortgezet, worden regelmatige controles van het bloedbeeld aanbevolen vanwege de mogelijkheid van asymptomatische hematologische veranderingen ten gevolge van foliumzuurdeficiëntie. Deze veranderingen zijn omkeerbaar door de toediening van folinezuur (5-10 mg/dag) zonder dat de antibacteriële werking hierdoor wordt beïnvloed. Voortschrijdende veranderingen in het bloedbeeld zijn een reden tot staken van de therapie, ook wanneer het vermoeden bestaat dat zulke veranderingen door een idiosyncratisch mechanisme worden veroorzaakt.

Voorzichtigheid is in het bijzonder geboden bij de behandeling van bejaarde patiënten of anderen waarbij foliumzuurdeficiëntie kan worden verwacht; foliumzuursuppletie dient dan te worden overwogen. Foliumzuursuppletie dient eveneens te worden overwogen wanneer hoge doses co-trimoxazol langdurig worden toegediend (Zie ook: 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie). Aangezien de sulfonamidecomponent hemolyse kan veroorzaken, mag co-trimoxazol niet aan patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase deficiëntie worden gegeven, tenzij op strikte indicatie.

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, in het bijzonder in het geval van complicerende aandoeningen, zoals verminderde nier- en/of leverfunctie en/of gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen.

Cotrimoxazol dient niet te worden gebruikt voor de behandeling van faryngitis die wordt veroorzaakt door groep A bèta-hemolytische streptokokken omdat deze minder snel worden geëlimineerd dan met sommige andere antibacteriële middelen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW014294	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Co-trimoxazol CF , tabletten	<i>combined</i>	
Sulfamethoxazole and trimethoprim		
1.3.1.1 Summary of the product characteristics		1.3.1.1-5

Hypoglycemie kan bij sommige patiënten, veelal na enkele dagen, optreden. Vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie, leverziekte, slechte voedingstoestand, of bij hoge doseringen, dient hiermee rekening te worden gehouden. Bij het optreden van hypoglycemie dient de medicatie gestaakt en adequate corrigerende maatregelen ingesteld te worden. Er dient rekening te worden gehouden met het feit dat de hypoglycemie langere tijd kan blijven bestaan.

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

Bij diabetes mellitus moet op de bloedsuikerspiegel gelet worden.

Co-trimoxazol dient met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met ernstige allergie of astma bronchiale.

Zoals bij toepassing van elk chemotherapeuticum of antibioticum bestaat ook bij een co-trimoxazoltherapie de mogelijkheid van superinfecties door niet-gevoelige micro-organismen.

Van trimethoprim is bekend dat hierdoor het metabolisme van fenylalanine kan verminderen. Bij fenylketonuriepatiënten die op een adequaat dieet zijn ingesteld, is dit echter niet van klinisch belang. De toediening van cotrimoxazol 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.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een thyroïddysfunctie omdat co-trimoxazol mogelijk de thyroïdhormoon serumconcentratie doet dalen

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dit geneesmiddel is een remmer van cytochroom P450 2C9. Derhalve kunnen plasmaspiegels worden verhoogd van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door dit iso-enzym, zoals diclofenac, fenytoïne, warfarine, losartan, en bloedsuikerverlagende middelen van het sulfonylureumtype, zoals glimepiride, glibenclamide en tolbutamide. Rekening dient te worden gehouden met een mogelijke versterking van de effecten van deze geneesmiddelen, en serumspiegels dienen zo nodig te worden gecontroleerd. Door deze interactie kan ook de werking van anticoagulantia van het coumarinetype worden versterkt. Zorgvuldige controle van de bloedstolling tijdens behandeling met co-trimoxazol wordt aanbevolen.

Bij oudere patiënten, die gelijktijdig diuretica gebruiken, en met name thiaziden, blijkt een verhoogd risico op trombocytopenie. 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 optreden. In sommige gevallen, kan gelijktijdig gebruik met zidovudine en co-trimoxazol een verhoogd risico op haematologische bijwerkingen geven. Als gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, is het raadzaam de haematologische parameters te controleren. In-vitro kan sulfamethoxazol vermindering van de binding van warfarine aan plasma-albumine geven. De sulfonamide component van co-trimoxazol kan methotrexaat van de bindingsplaats aan plasma-eiwitten verdringen, waardoor de vrije methotrexaatfractie toeneemt.

Bij gelijktijdige toepassing van rifampicine en co-trimoxazol treedt na ongeveer een week een klinisch niet relevante daling van de plasmahalfwaardetijd van trimethoprim op. Bij niertransplantatiepatiënten, die naast ciclosporine co-trimoxazol kregen, is een reversibele vermindering van de nierfunctie waargenomen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW014294	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Co-trimoxazol CF , tabletten	<i>combined</i>	
Sulfamethoxazole and trimethoprim		
1.3.1.1 Summary of the product characteristics		1.3.1.1-6

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. De trimethoprimcomponent van co-trimoxazol kan bij gelijktijdig gebruik van digoxine bij een deel van de oudere patiënten leiden tot verhoging van plasma digoxinespiegels.

Indien co-trimoxazol geschikt wordt geacht ter behandeling van patiënten die reeds andere foliumzuurantagonisten ontvangen, zoals methotrexaat, dient foliumzuursuppletie te worden overwogen.

Interacties met laboratoriumbepalingen

Trimethoprim kan interfereren met de bepaling van creatinine in plasma of serum wanneer de alkalische picraatreactie wordt toegepast. De gevonden waarden zijn ongeveer 10% hoger dan normaal. Functionele remming van de tubulaire secretie van creatinine kan een schijnbare daling van de bepaalde creatinineklaring veroorzaken. Trimethoprim interfereert met bepalingmethoden van methotrexaat in serum wanneer hierbij een bacterieel dihydrofolaatreductase wordt gebruikt. Er is geen interferentie wanneer methotrexaat wordt gemeten met behulp van radio-immuno-assay.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van co-trimoxazol tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen.

In dierproeven is co-trimoxazol bij hoge doseringen op grond van antagonering van de foliumzuursynthese schadelijk gebleken (zie ook: 5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek).

Onder omstandigheden waarin foliumzuurdeficiëntie kan worden verwacht als gevolg van behandeling met co-trimoxazol dient terughoudendheid te worden betracht met het voorschrijven aan zwangere vrouwen (zie ook: 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Er bestaat een theoretisch risico dat er door het gebruik van sulfonamiden aan het einde van de zwangerschap verdringing van bilirubine kan optreden, en daardoor eventueel kernicterus.

Lactatie

Trimethoprim en sulfamethoxazol worden in de moedermelk uitgescheiden. De hoeveelheden zijn echter van dien aard dat een risico voor de zuigeling te verwaarlozen is.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Aangezien Co-trimoxazol CF trimethoprim en een sulfonamide bevat, kunnen het soort en de frequentie van de bijwerkingen van deze stoffen worden verwacht.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW014294	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Co-trimoxazol CF , tabletten	<i>combined</i>	
Sulfamethoxazole and trimethoprim		
1.3.1.1 Summary of the product characteristics		1.3.1.1-7

Maag-darmkanaal

Misselijkheid en braken komen voor. Diarree, glossitis en stomatitis zijn ongewoon. Anorexia is gemeld. Pseudomembraneuze colitis en pancreatitis zijn zelden gemeld. Overgroei van candida is zeer incidenteel waargenomen.

Urinewegen

Concrementvorming kan optreden, met name bij patiënten die lijden aan ondervoeding. Voldoende vochtinname vermindert dit risico. Verhoogde BUN-en creatinineserumspiegels zijn gemeld. Zelden is een vermindering van de nierfunctie gemeld na toediening van co-trimoxazol, en dan met name bij patiënten met een reeds onderliggende nierziekte. De histologische bevindingen duiden op aanwezigheid van interstitiële nefritis of tubulaire necrose.

Lever

Leverafwijkingen met inbegrip van verhoogde transaminasewaarden en bilirubinewaarden zijn gemeld. Cholestatische icterus en levernecrose zijn zelden gemeld en kunnen fataal zijn. Geïsoleerde gevallen van vanishing bile duct syndroom zijn gemeld.

Huid/allergische reacties

Rashes komen voor. Fotosensibiliteit is beschreven. In zeldzame gevallen zijn ernstigere huidreacties voorgekomen zoals exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme bullosa, (Stevens-Johnson syndroom) en toxische epidermale necrolyse (Lyell syndroom); deze laatste aandoening heeft een hoge mortaliteit. In zeldzame gevallen zijn allergische reacties gemeld, met inbegrip van serumziekte, en anafylaxie, allergische myocarditis, angio-oedeem en 'drug fever'. Periarteriitis nodosa en systemische lupus erythematosus zijn eveneens gemeld. Purpura (Henoch Schönlein) zijn beschreven.

Bloed

Hematologische veranderingen zijn gemeld, waarvan de meerderheid mild is en reversibel bij het staken van de toediening. De veranderingen betreffen meestal leukopenie, neutropenie, granulocytopenie, trombocytopenie, pancytopenie en in mindere mate van voorkomen agranulocytose, megaloblastaire anemie, aplastische anemie, hemolytische anemie en methemoglobinemie. In enkele gevallen, met name bij ouderen, patiënten met lever- of nierfunctiestoornis of slechte foliumzuurstatus (zoals bij zwangerschap) kunnen zij ernstig worden. Sterfgevallen zijn gemeld bij risicopatiënten en deze patiënten dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden. (Zie ook: 4.3 Contra-indicaties). De sulfonamidecomponent van co-trimoxazol kan voorts oorzaak zijn van hemolytische anemie en methemoglobinemie bij een deel der patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase deficiëntie. Hyperkaliëmie en hyponatriëmie zijn af en toe bij oudere patiënten, of bij patiënten die hoge doses ontvangen, gemeld.

Centrale zenuwstelsel

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. Als bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel zijn gemeld: perifere neuropathie, convulsies, ataxie, oorsuizen, duizeligheid. Er is een gering aantal meldingen van subjectieve verschijnselen zoals hoofdpijn, depressie en hallucinaties.

Overige

Bij de hoge doseringen, die gebruikt worden bij de behandeling van Pneumocystis carinii pneumonitis bij patiënten met AIDS zijn rashes, koorts, neutropenie, trombocytopenie, en verhoging van leve-

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW014294	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Co-trimoxazol CF , tabletten	<i>combined</i>	
Sulfamethoxazole and trimethoprim		
1.3.1.1 Summary of the product characteristics		1.3.1.1-8

renzymen, hyperkaliëmie en hyponatriëmie gemeld die tot stopzetting van de therapie noodzaakten. Wanneer tekenen van beenmergdepressie optreden dient de patiënt suppletie van calciumfolinaat (5-10 mg/dag) te krijgen. Ernstige overgevoeligheidsreacties zijn eveneens bij HIV-geïnficeerde patiënten gemeld na hernieuwde blootstelling aan co-trimoxazol, soms na een doseringsinterval van een paar dagen. Hoest, kortademigheid en longinfiltraten zijn gemeld. Zij kunnen vroege indicatoren zijn van overgevoeligheid van de luchtwegen en deze kan in zeldzame gevallen fataal zijn. Arthralgie en myalgie zijn gemeld. Geïsoleerde gevallen van rhabdomyolysis zijn beschreven, met name in AIDS-patiënten. Zeldzame gevallen van uveïtis zijn beschreven.

4.9 Overdosering

Acute overdosering is gekenmerkt door misselijkheid, braken, diarree, hoofdpijn, duizeligheid, verwardheid, visuele stoornissen. In ernstige gevallen kunnen kristalurie, hematurie en anurie optreden. Beenmergdepressie is gemeld na acute overdosering van trimethoprim.

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 behandeling 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 de urine verhoogt de eliminatie van sulfamethoxazol. De uitscheiding van trimethoprim wordt door deze maatregel vermindert) en hemodialyse, waarbij zowel trimethoprim als actief sulfamethoxazol uit het lichaam wordt 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 duidelijke bloeddyscrasie of icterus voorkomt, is een specifieke behandeling voor deze complicaties een vereiste. Zo er sprake is van een effect op het beenmerg zal calciumfolinaat in een dosis van 5-10 mg intramusculair gedurende 5 tot 7 dagen de werking van trimethoprim op de hematopoëse tegengaan.

5. Farmacologische gegevens

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Algemene eigenschappen

Farmacotherapeutische groep/ATC-code: JO1EE01

Co-trimoxazol CF is werkzaam tegen een breed spectrum van zowel Gram negatieve als Gram positieve micro-organismen. Co-trimoxazol CF bevat het antibacteriële middel: co-trimoxazol welke bestaat uit twee synthetische chemotherapeutica, trimethoprim en sulfamethoxazol. Beide componenten zijn synergistisch werkzaam door opeenvolgende blokkade van twee enzymen die elk 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 bacteriële enzym is vele malen groter dan voor het menselijk enzym. Door de tweevoudige werking van Co-trimoxazol CF wordt de kans op resistentie ontwikke-

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW014294	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Co-trimoxazol CF , tabletten	<i>combined</i>	
Sulfamethoxazole and trimethoprim		
1.3.1.1 Summary of the product characteristics		1.3.1.1-9

ling beperkt, uitgezonderd in gevallen waarin het micro-organisme reeds resistent is tegen één der componenten. In pus waarin veel para-aminobenzoezuur aanwezig is, is sulfamethoxazol onwerkzaam.

Bij *in vitro* 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.

Breekpunten

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

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

De prevalentie van resistentie voor geselecteerde isolaten kan geografisch en in tijd verschillen. Derhalve is het raadzaam om lokale informatie over resistentie te verkrijgen, met name bij de behandeling van ernstige infecties. Deze informatie geeft slechts een richtsnoer omtrent de mogelijkheid of micro-organismen gevoelig zijn voor co-trimoxazol.

	Frequentie van verworven resistentie
Gevoelige micro-organismen	
Aerobe gram-positieve	
Enterococcus faecalis	18%
Enterococcus spp*	
Listeria monocytogenes	
Staphylococcus aureus (MSSA)	1%
Staphylococcus aureus (MRSA)	12-17%
Staphylococcus coag. neg.	34%
Streptococcus pneumoniae	4%
Streptococcus viridans	
Aerobe gram-negatieve	
Acinetobacter calcoaceticus	14%
Citrobacter spp.	14%
Enterobacter spp.	4-6%
Escherichia coli*	22%
Haemophilus influenzae*	8%
Haemophilus ducreyi	13-17%
Klebsiella spp	4-11%
Moraxella catarrhalis	7%
Morganella morganii*	10%
Proteus mirabilis*	21%
Salmonella spp	
Serratia marcescens	4%
Shigella spp	
Vibrio cholerae	
Yersinia spp	

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW014294	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Co-trimoxazol CF , tabletten	<i>combined</i>	
Sulfamethoxazole and trimethoprim		
1.3.1.1 Summary of the product characteristics		1.3.1.1-10

<i>Intermediar gevoelige micro-organismen</i>	
<i>Resistente micro-organismen</i>	
Aerobe gram-negatieve	
Pseudomonas aeruginosa	
Pseudomonas spp	
Nocardia spp	
Brucella spp	
Anaerobe gram-negatieve	
Bacteriodes fragilis	
<i>Overige micro-organismen</i>	
Gevoelig	
Pneumocystis carinii	
Resistent	
Chlamydia trachomatis	
Mycoplasma	
Ureaplasma urealyticum	
Treponema pallidum	
* klinische effectiviteit is aangetoond voor gevoelige isolaten in goedgekeurde klinische indicaties	

Overige informatie

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

Resistentie mechanismen

Er zijn verschillende resistentiemechanismen voor trimethoprim en sulfamethoxazol beschreven, waaronder chromosomale en overdraagbare (R-plasmide) vormen. Stammen met laatstgenoemd resistentie-type 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-lactamase en is dientengevolge werkzaam tegen een groot aantal ampicilline- of amoxicilline resistente stammen.

Kruisresistentie is waargenomen bij stammen van penicillineresistente *Streptococcus pneumoniae*, erytromycineresistente *Streptococcus pneumoniae*, meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), gentamycineresistente MRSA en ceftazidimeresistente *E. coli* en *Klebsiella pneumoniae*.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Trimethoprim en sulfamethoxazol worden na orale toediening beide snel en vrijwel volledig geabsorbeerd. Voedsel blijkt de absorptie niet te vertragen. Therapeutische bloedspiegels worden binnen

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW014294	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Co-trimoxazol CF , tabletten	<i>combined</i>	
Sulfamethoxazole and trimethoprim		
1.3.1.1 Summary of the product characteristics		1.3.1.1-11

één uur 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 bij volwassenen steady-state spiegels na 2-3 dagen bereikt. De componenten beïnvloeden elkaars kinetiek niet merkbaar.

Verdeling

Het verdelingsvolume van trimethoprim is ongeveer 130 l en dat van sulfamethoxazol ongeveer 20 l. 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 vaginale secretie 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, interstitiële vloeistof, sputum en synoviaalvocht is ongeveer 20-50% van de plasmaconcentratie. Sulfamethoxazol penetreert in gal, liquor cerebrospinalis en middenoorvocht. 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

Zowel sulfamethoxazol als trimethoprim wordt door de lever gemetaboliseerd, trimethoprim slechts gedeeltelijk. De plasmahalfwaardetijd van trimethoprim ligt tussen de 9-17 uur bij een normale nierfunctie. Deze is met een factor 1,5-3 verlengd als de creatinineklaring minder dan 10 ml/min. bedraagt. Er lijken geen significante verschillen te zijn tussen jonge en oudere patiënten. Trimethoprim wordt gedeeltelijk door de lever gemetaboliseerd en hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden. Ongeveer 50% van de toegediende dosis wordt in 24 uur in de urine uitgescheiden, nog eens 10-15% in de vorm van metabolieten.

Trimethoprimconcentraties in de urine lopen sterk uiteen.

De plasmahalfwaardetijd van sulfamethoxazol ligt tussen de 9-11 uur bij een normale nierfunctie. De plasmahalfwaardetijd van het actieve sulfamethoxazol wordt niet beïnvloed door een verminderde nierfunctie; wel wordt de halfwaardetijd verlengd van de belangrijkste (geacetylerde) metaboliet als de creatinineklaring onder de 25 ml/min. daalt. Sulfamethoxazol wordt hoofdzakelijk door de nieren uitgescheiden; tussen de 15-30% van de dosis komt in de actieve vorm in de urine. Bij oudere patiënten is er een verminderde renale klaring van sulfamethoxazol.

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

De concentraties van de beide componenten zijn in de urine aanzienlijk hoger dan in het bloed.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het belangrijkste op grond van dierproeven vastgestelde gezondheidsrisico 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 stoffen als van de combinatie van trimethoprim en sulfamethoxazol veroorzaken foetotoxiciteit en aangeboren afwijkingen bij ratten. Het effect van trimethoprim (maar niet dat van sulfamethoxazol) op het ontstaan van aangeboren afwijkingen bij ratten kon worden voorkomen door de foliumzuurconcentratie op peil te houden.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW014294	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Co-trimoxazol CF , tabletten	<i>combined</i>	
Sulfamethoxazole and trimethoprim		
1.3.1.1 Summary of the product characteristics		1.3.1.1-12

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose, magnesiumstearaat, carmellosenatrium, povidon.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

- Doordrukstrips : bewaren in de originele verpakking; niet bewaren boven 25° C.
- Kunststof flacon : bewaren in de goed gesloten verpakking; niet bewaren boven 25° C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- PVC/Al doordrukstrips in kartonnen omverpakking: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 250 of 500 tabletten per verpakking.
- Polypropyleen flacon met verzegeld polyethyleen deksel: 30, 50, 100, 200, 250, 500, 1000 of 5000 tabletten per flacon.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzonderheden.

7. Houder voor de vergunning voor het in de handel brengen

Centrafarm B.V.
Nieuwe Donk 3
4879 AC Etten-Leur
Nederland

8. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

- Co-trimoxazol CF 480 mg, tabletten : RVG 55505
- Co-trimoxazol forte CF 960 mg, tabletten : RVG 55506

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW014294	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Co-trimoxazol CF , tabletten	<i>combined</i>	
Sulfamethoxazole and trimethoprim		
1.3.1.1 Summary of the product characteristics		1.3.1.1-13

9. Datum van goedkeuring/vernieuwing van de vergunning

- Co-trimoxazol CF 480 mg, tabletten : 3 maart 1982
- Co-trimoxazol forte CF 960 mg, tabletten : 3 maart 1982

10. Datum van herziening van de samenvatting

Laatste volledig herziening: april 2005.

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7: november 2010.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2010	Authorisation	Disk: JW014294	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------