

Samenvatting van de productkenmerken

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bactrimel, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie 96 mg/ml

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bactrimel, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie 96 mg/ml: 1 ampul à 5 ml bevat 80 mg trimethoprim en 400 mg sulfamethoxazol (=480 mg co-trimoxazol).

Bevat 2050 mg propyleenglycol (E 1520), 500 mg ethanol abs. en 58,55 mg natriumhydroxide (E 524).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.  
Het concentraat is helder en kleurloos tot lichtgeel.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Bactrimel is geïndiceerd voor de preventie en de behandeling van de onderstaande infecties bij volwassenen en kinderen ouder dan 6 weken (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1):

#### *Luchtweginfecties*

Behandeling en preventie van *Pneumocystis jiroveci* pneumonie (PJP).

#### *Urineweginfecties*

Behandeling van acute ongecompliceerde urineweginfecties.

Bactrimel concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie is geïndiceerd bij patiënten die op parenterale therapie aangewezen zijn.

Co-trimoxazol mag slechts worden toegepast wanneer het gebruik van een enkelvoudig antibacterieel middel ongewenst of inadequaet is.

Er moet rekening gehouden worden met officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De co-trimoxazol infusieoplossing mag alleen na verdunning in een geschikte oplossing intraveneus worden toegediend door middel van infusie, maar niet onverdund in de venen worden geïnjecteerd of direct in het slangetje van de infusiezak worden gespoten (zie ook rubriek 6.6).

#### Dosering

Parenterale toediening van co-trimoxazol is geïndiceerd in gevallen van ernstige infecties veroorzaakt door micro-organismen waarvan bekend is dat zij gevoelig zijn voor co-trimoxazol en waarbij orale behandeling niet mogelijk is.

### *Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar*

De parenterale standaarddosering bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar is tweemaal per dag 2 ampullen (=tweemaal per dag 960 mg co-trimoxazol), 's morgens en 's avonds intraveneus toe te dienen. Bij ernstige infecties kan anderhalf maal deze dosis worden gegeven.

### *Pediatrische patiënten*

De parenterale standaarddosering bij kinderen jonger dan 12 jaar is tweemaal per dag 3 mg trimethoprim en 15 mg sulfamethoxazol per kg lichaamsgewicht (18 mg co-trimoxazol per kg lichaamsgewicht). Bij ernstige infecties kan anderhalf maal deze dosis worden gegeven.

### *Oudere patiënten*

Bij een normale lever- en nierfunctie is geen dosisaanpassing noodzakelijk. Bij een verminderde nierfunctie, zie "Patiënten met een verminderde nierfunctie".

### Behandelduur

Parenterale toediening van co-trimoxazol moet alleen gegeven worden zolang orale behandeling niet mogelijk is. De standaarddosering niet meer dan 5 opeenvolgende dagen toedienen en de hogere dosering niet langer dan 3 opeenvolgende dagen toedienen.

### Bijzondere doseringsaanwijzingen

#### *Patiënten met een verminderde lever- en/of nierfunctie*

Bij patiënten met lever- en/of nierfunctiestoornissen, moet de dosering worden verlaagd of het doseringsinterval worden aangepast (zie ook rubriek 4.4).

### **Patiënten met een verminderde nierfunctie**

<b>Creatinineklaring</b>	<b>Aanbevolen doseringsschema</b>
Meer dan 30 ml/min	Standaarddosering.
15-30 ml/min	Een standaarddosering iedere 12 uur voor 3 dagen, daarna iedere 24 uur een standaarddosering zolang toegestaan door controleanalyses.
Minder dan 15 ml/min	Het gebruik van co-trimoxazol is gecontra-indiceerd, zie rubriek 4.3.

De dosering van co-trimoxazol aan kinderen met een verminderde nierfunctie moet worden bepaald op geleide van de nierfunctie.

Het wordt aanbevolen om om de 2 à 3 dagen, 12 uur na toediening, de plasmaconcentratie van sulfamethoxazol te bepalen. Wanneer deze boven 150 mcg per ml komt moet de behandeling worden onderbroken totdat de plasmaconcentratie onder 120 mcg per ml is gedaald.

### *Dialysepatiënten*

Patiënten die hemodialyse moeten ondergaan moeten initieel een normale dosis co-trimoxazol ontvangen, gevolgd door een extra halve dosis na elke hemodialyse. Peritoneale dialyse leidt tot een minimale klaring van toegediende co-trimoxazol. Gebruik van co-trimoxazol bij patiënten die peritoneale dialyse ontvangen wordt niet aanbevolen.

### ***Pneumocystis jiroveci* pneumonie (PJP)**

#### *Behandeling*

Voor behandeling van PJP 90-120 mg co-trimoxazol per kg lichaamsgewicht per dag toedienen, verdeeld over 3-4 giften gedurende 14 dagen. Parenterale toediening verdient hierbij de voorkeur.

#### *Profylaxe bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder*

De aanbevolen dosering is 960 mg co-trimoxazol éénmaal per dag op elke dag van de week. Indien deze dosering minder goed wordt verdragen kan één van onderstaande doseringsschema's worden toegepast:

- 480 mg co-trimoxazol éénmaal per dag op elke dag van de week
- 960 mg co-trimoxazol per dag verdeeld over twee doses, om de dag gegeven, op 3 dagen per week

#### *Profylaxe bij kinderen jonger dan 12 jaar*

De aanbevolen dosering is 18 mg co-trimoxazol per kg lichaamsgewicht éénmaal per dag, welke mag worden verdeeld over twee doses, op elke dag van de week.

Alternatieve doseringsschema's zijn:

- 2 x 18 mg/kg/dag, verdeeld over twee doses, op 3 opeenvolgende dagen per week
- 2 x 18 mg/kg/dag, verdeeld over twee doses, om de dag gegeven, op 3 dagen per week

De totale dagelijkse dosis mag de 1920 mg co-trimoxazol niet overschrijden.

### **4.3 Contra-indicaties**

Bactrimel mag niet worden toegediend in de volgende gevallen:

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen (sulfonamiden, trimethoprim of co-trimoxazol) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en oligurie (creatinineklaring  $\leq$  15 ml/min, zie rubriek 4.2);
- ernstige beschadiging van het leverparenchym;
- hematologische afwijkingen (in het bijzonder anemie, trombocytopenie en agranulocytose), tenzij onder nauwkeurige controle (zie ook rubriek 4.4);
- in de eerste zes levensweken;
- bij gelijktijdig gebruik van dofetilide (zie rubriek 4.5).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Co-trimoxazol moet alleen gebruikt worden voor de preventie of behandeling van infecties veroorzaakt door micro-organismen die bewezen gevoelig zijn voor co-trimoxazol of waarvoor sterke aanwijzingen zijn dat ze gevoelig zijn. In afwezigheid van dergelijke gegevens kunnen lokale epidemiologische gegevens en gevoeligheidspatronen helpen bij de keuze van een geschikt antibioticum. Om resistentie uit te sluiten, vooral als infecties (waarschijnlijk) veroorzaakt worden door gedeeltelijk gevoelige organismen, moet het isolaat getest worden op gevoeligheid voor co-trimoxazol.

Er is een toegenomen kans op ernstige bijwerkingen bij oudere patiënten of wanneer complicerende factoren aanwezig zijn, zoals bijvoorbeeld een verminderde nier- en/of leverfunctie, of wanneer gelijktijdig andere geneesmiddelen worden gebruikt (in dat geval kan er een relatie zijn met de dosering en de duur van de behandeling). Om het risico op bijwerkingen te minimaliseren moet de behandelduur met co-trimoxazol zo kort mogelijk zijn, met name bij oudere patiënten.

#### **Ernstige bijwerkingen**

Er zijn enkele gevallen met fataal verloop gemeld in relatie tot ernstige bijwerkingen, zoals bloeddyscrasieën, ernstige ongewenste huidreacties zoals het uitgebreide exsudatieve erythema multiforme (stevens-johnsonsyndroom), toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), DRESS (geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) en fulminante levernecrose.

Patiënten moeten gewaarschuwd worden over de tekenen en symptomen en nauwgezet worden gevolgd voor huidreacties.

Het hoogste risico op SJS of TEN is binnen de eerste weken van de behandeling.

Indien symptomen of tekenen van SJS of TEN aanwezig zijn (bv. toenemende huiduitslag, vaak met blaren of slijmvlieslaesies), moet de behandeling met Bactrim worden stopgezet (zie ook rubriek 4.8). De beste resultaten bij het behandelen van SJS en TEN worden bereikt bij vroege diagnose en onmiddellijke stopzetting van elk verdacht geneesmiddel. Vroege stopzetting leidt tot een betere prognose.

Als de patiënt SJS of TEN ontwikkeld heeft bij gebruik van Bactrim, mag de patiënt op geen enkel moment opnieuw starten met Bactrim.

### **Overgevoeligheid en allergische reacties**

Behandeling met co-trimoxazol moet onmiddellijk gestaakt worden zodra er verschijnselen van huiduitslag (bijvoorbeeld exantheem) of andere ernstige bijwerkingen optreden. Co-trimoxazol moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een geschiedenis van ernstige allergie en bronchiale astma.

### *Concrementvorming*

Concrementvorming in de nieren en urinewegen door aggregatie van N-acetylsulfamethoxazol kristallen is beschreven, met name bij patiënten met hypoalbuminemie ten gevolge van darm- en nieraandoeningen die gepaard gaan met een hoog eiwitverlies en bij ondervoeding. Urine-onderzoek en nierfunctietesten moeten regelmatig uitgevoerd worden bij patiënten die langdurige behandeling met Bactrimel ondergaan (met name bij patiënten met nierfalen). Om concrementvorming te voorkomen gedurende de behandeling moet ervoor gezorgd worden dat voldoende vochtinname en urineproductie plaatsvindt.

### *Aidspatiënten*

Hoewel Bactrimel gecontra-indiceerd is bij ernstige 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.

### *Geneesmiddel-geïnduceerde trombocytopenie*

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddel-geïnduceerde trombocytopenie met diuretica of andere sulfonamiden moet een alternatieve behandeling, anders dan met co-trimoxazol, overwogen worden indien mogelijk. Als dit niet mogelijk is moet het aantal bloedplaatjes regelmatig gecontroleerd worden.

### *Langdurige behandeling*

Indien de behandeling met co-trimoxazol langer dan 14 dagen duurt, is het raadzaam regelmatige bloedcontrole uit te voeren.

Voortschrijdende bloedbeeldveranderingen zijn een reden de behandeling met co-trimoxazol te stoppen.

### *Respiratoire toxiciteit*

Zeer zelden zijn ernstige gevallen van respiratoire toxiciteit gemeld, die tijdens de behandeling met co-trimoxazol soms verergerden en overgingen in acuut respiratoir distress-syndroom (ARDS). Het begin van pulmonale symptomen zoals hoesten, koorts en dyspneu in combinatie met radiologische tekenen van longinfiltraten en verslechtering van de longfunctie, kunnen voortekenen zijn van ARDS. In dergelijke omstandigheden dient de behandeling met co-trimoxazol te worden gestaakt en een passende behandeling te worden toegediend.

### *Faryngitis*

Co-trimoxazol mag niet 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.

### *Foliumzuurbrek*

Patiënten bij wie foliumzuurbrek dreigt of manifest is, in het bijzonder oudere patiënten of patiënten met nierinsufficiëntie, moeten foliumsuppletie krijgen. Deze stoornissen zijn reversibel na toediening van folinezuur.

### *Lever- en/of nierfunctiestoornissen*

Bij patiënten met lever- en/of nierfunctiestoornissen moet de dosering worden verlaagd of het doseringsinterval worden aangepast teneinde een eventuele cumulatie van co-trimoxazol te voorkomen. Bij patiënten die langdurig met co-trimoxazol worden behandeld moeten regelmatig een

urine-analyse en nierfunctietesten worden verricht, in het bijzonder bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Om de kans op kristalurie bij de behandeling met co-trimoxazol te verminderen, wordt een ruime diurese van ten minste 1200 ml per 24 uur aanbevolen. Patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (15-30 ml/min) die co-trimoxazol toegediend krijgen moeten regelmatig gecontroleerd worden op verschijnselen van toxiciteit zoals misselijkheid, braken en hyperkaliëmie.

#### *Microbiële infecties*

Superinfecties met niet-gevoelige micro-organismen kunnen optreden.

#### *Overgevoeligheid voor orale bloedsuikerverlagende middelen*

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

#### *Acute porfyrie*

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

#### *Thyroiddysfunctie*

Ook is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een thyroiddysfunctie omdat co-trimoxazol mogelijk de thyroïdhormoonserumconcentraties doet dalen.

#### *Glucose-6-fosfaat-dehydrogenase-deficiëntie*

Aangezien de sulfonamide component van co-trimoxazol hemolyse kan veroorzaken, mag Bactrimel niet worden gegeven aan patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenase-deficiëntie, tenzij op strikte indicatie en in de minimaal benodigde dosering.

#### *Verhoogde diurese*

Sulfonamiden, zoals Bactrimel, kunnen verhoogde diurese veroorzaken, vooral bij patiënten met cardiaal oedeem.

#### *Hyperkaliëmie*

Hoge doses trimethoprim zoals gebruikt bij de behandeling van *Pneumocystis jiroveci* pneumonie (PJP) kunnen tot een progressieve, maar reversibele stijging van de kaliumserumspiegel leiden. Ook lagere trimethoprimdoseringen kunnen leiden tot hyperkaliëmie bij onderliggende afwijkingen in het kaliummetabolisme, nierfunctiestoornissen of gelijktijdig gebruik van middelen die hyperkaliëmie kunnen veroorzaken (zie ook rubriek 4.5). Nauwkeurige controle van de kaliumserumspiegel is bij deze patiënten noodzakelijk. Bij het optreden van hyperkaliëmie moet de medicatie worden gestaakt.

#### *Hypoglykemie*

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

#### *Pancytopenie*

Er zijn gevallen van pancytopenie gemeld bij patiënten die trimethoprim samen met methotrexaat kregen (zie rubriek 4.5).

#### *Verhoogde digoxinespiegels*

Bij gelijktijdige toediening van digoxine met co-trimoxazol kunnen vooral bij oudere patiënten de digoxineconcentraties in het bloed worden verhoogd en daarom moeten bij deze patiënten de serumdigoxinespiegels worden gecontroleerd (zie ook rubriek 4.5).

### *Langzame acetyleerders*

Patiënten die zogenaamde “langzame acetyleerders” zijn kunnen meer kans hebben op idiosyncratische reacties op sulfonamiden.

### *Hemofagocytair lymfocytose (HLH)*

Er zijn zeer zeldzame gevallen van HLH gemeld bij patiënten die met co-trimoxazol werden behandeld. HLH is een levensbedreigend syndroom van pathologische immunosuppressie dat wordt gekenmerkt door klinische tekenen en symptomen van een overmatige systemische ontsteking (bijv. koorts, hepatosplenomegalie, hypertriglyceridemie, hypofibrinogenemie, hoge serumferritine, cytopenie en hemofagocytose). Patiënten die vroege manifestaties van pathologische immunosuppressie ontwikkelen, moeten onmiddellijk worden beoordeeld. Indien de diagnose HLH wordt vastgesteld, dient de behandeling met co-trimoxazol te worden stopgezet.

### **Dit middel bevat alcohol (ethanol)**

Dit geneesmiddel bevat 500 mg alcohol (ethanol) per ampul, overeenkomend met 100 mg/ml (10% w/v). De hoeveelheid in dit middel komt overeen met 13 ml bier of 6 ml wijn.

Als een dosis van 3 ampullen van dit geneesmiddel wordt toegediend aan een volwassene van 70 kg leidt dit tot een blootstelling van 21 mg/kg ethanol. Dit kan een stijging van de bloed alcohol concentratie (BAC) veroorzaken van ongeveer 3,6 mg/ per 100 ml. Als een dosis van 27 mg/kg co-trimoxazol wordt toegediend aan een kind van 5 maanden oud dat 5 kg weegt leidt dit tot een blootstelling van 28 mg/kg ethanol. Dit kan een stijging van de bloed alcohol concentratie (BAC) veroorzaken van ongeveer 4,7 mg per 100 ml. Ter vergelijking: als een volwassene een glas wijn of 500 ml bier drinkt dan is de BAC waarschijnlijk 50 mg/100 ml.”

Gelijktijdig gebruik van medicijnen die bijvoorbeeld propyleenglycol of ethanol bevatten kan leiden tot accumulatie van ethanol en bijwerkingen veroorzaken, in het bijzonder bij jonge kinderen met lage of immature metabole capaciteit.

### **Dit middel bevat propyleenglycol**

Dit middel bevat 2050 mg propyleenglycol per ampul, overeenkomend met 410 mg/ml.

Gelijktijdige toediening met een substraat voor alcoholdehydrogenase, zoals ethanol, kan bijwerkingen teweegbrengen bij kinderen jonger dan 5 jaar. Hiermee moet rekening worden gehouden bij gebruik bij kinderen jonger dan 5 jaar, in het bijzonder als de patiënt ook andere middelen krijgt die propyleenglycol of alcohol bevatten.

Hoewel niet is aangetoond dat propyleenglycol reproductietoxiciteit of ontwikkelingstoxiciteit bij dieren of mensen veroorzaakt, kan propyleenglycol de foetus bereiken en overgaan in de moedermelk. Dientengevolge moet toediening van propyleenglycol aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven van geval tot geval worden beoordeeld.

Het is noodzakelijk patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie medisch te controleren, omdat melding is gemaakt van diverse bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan propyleenglycol, zoals verstoorde nierfunctie (acute tubulusnecrose), acuut nierfalen en verstoorde leverfunctie.

### **Dit middel bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat 34 mg natrium per ampul, overeenkomend met 1,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Farmacokinetische interacties

Er zijn aanwijzingen dat trimethoprim de excretie van dofetilide remt. Het tweemaal daags toedienen van trimethoprim 160 mg + sulfamethoxazol 800 mg samen met 500 µg dofetilide gedurende vier dagen leidde tot een toename van de dofetilide *area-under-the-curve* (AUC) met 103% en een toename van de maximumconcentratie ( $C_{max}$ ) met 93%. Dofetilide kan ernstige ventriculaire aritmie veroorzaken geassocieerd met verlenging van het QT-interval, waaronder *torsade de pointes*, die

direct gerelateerd zijn aan de plasmaconcentratie van dofetilide. De gelijktijdige toediening van dofetilide en trimethoprim is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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 één of beide middelen. In de literatuur zijn enkele gevallen gemeld van toxisch delirium na het gecombineerd gebruik van co-trimoxazol en amantadine en van myoclonus na het gecombineerd gebruik van co-trimoxazol en memantine.

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

Trimethoprim is een remmer van de *organic cation transporter 2* (OCT2). Blootstelling aan substraten van OCT2 zoals dofetilide, amantadine, memantine en lamivudine kan verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik met trimethoprim.

Trimethoprim is een zwakke remmer van cytochroom P450 2C8 (CYP2C8). Sulfamethoxazol is een zwakke remmer van cytochroom P450 2C9 (CYP2C9). Daardoor kunnen plasmaspiegels van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door deze iso-enzymen worden verhoogd. Systemische blootstelling aan geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP2C8 kan worden verhoogd bij gelijktijdige behandeling met co-trimoxazol. Voorbeelden hiervan zijn paclitaxel, amiodaron, dapson, repaglinide en pioglitazon.

Systemische blootstelling aan geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP2C9 kan verhoogd worden door gelijktijdige behandeling met co-trimoxazol. Voorbeelden hiervan zijn diclofenac, losartan, fenytoïne, coumarines (warfarine, acenocoumarol, fenprocoumon) en bloedsuikerverlagende middelen van het sulfonyleureumtype (glicazide, glipizide, chlorpropamide, glimepiride, glibenclamide en tolbutamide).

Rekening moet worden gehouden met een mogelijke versterking van de effecten van bovengenoemde antidiabetische geneesmiddelen, en glucose-serumspiegels moeten zo nodig worden gecontroleerd. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van deze middelen met co-trimoxazol en patiënten moeten regelmatig gecontroleerd worden op hypoglykemie.

Door deze interactie kan ook de werking van bovengenoemde anticoagulantia worden versterkt. Zorgvuldige controle van de bloedstolling, door middel van het bepalen van INR, tijdens de behandeling met co-trimoxazol wordt aanbevolen.

Co-trimoxazol kan de plasmaconcentratie van amiodaron verhogen. Daarom is het gelijktijdig gebruik van Bactrimel met amiodaron niet aanbevolen.

Co-trimoxazol kan de plasmaconcentratie van paclitaxel verhogen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van paclitaxel en Bactrimel.

Zowel dapson als co-trimoxazol kunnen methemoglobinemie veroorzaken en het effect van dapson hierop kan mogelijk verder versterkt worden door de farmacokinetische en farmacodynamische interactie met co-trimoxazol. Indien mogelijk moeten daarom alternatieve therapieën overwogen worden. Als co-trimoxazol en dapson gelijktijdig gebruikt worden moet voorzichtigheid betracht worden en zorgvuldige controle op methemoglobinemie wordt aanbevolen, met name bij hoogrisicopatiënten met significante comorbiditeiten of bij patiënten die een hoge dosis gebruiken van één van beide middelen.

Een verlenging van de halfwaardetijd van 39% en een vermindering van de klaring van 27% van fenytoïne is gezien bij gelijktijdige behandeling met standaarddoses co-trimoxazol. Patiënten die gelijktijdig behandeld worden met fenytoïne moeten gecontroleerd worden op verschijnselen van fenytoïne-toxiciteit.

Plasmaconcentraties van digoxine kunnen worden verhoogd bij gelijktijdige toediening van co-trimoxazol.

#### Farmacodynamische interacties en interacties met een onbekend mechanisme

De incidentie en ernst van myelotoxische en nefrotoxische bijwerkingen kan worden verhoogd als co-trimoxazol gelijktijdig wordt gegeven met andere geneesmiddelen met een bekend myelosuppressief effect of geneesmiddelen die geassocieerd zijn met verminderde nierfunctie zoals nucleoside analogen, tacrolimus, azathioprine of mercaptopurine. Patiënten die gelijktijdig met co-trimoxazol en dergelijke geneesmiddelen worden behandeld moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op hematologische en/of niertoxiciteit. Een dosisaanpassing van co-trimoxazol of gebruik van alternatieve antibiotica moet worden overwogen.

*In vitro* kan sulfamethoxazol vermindering van de binding van warfarine aan plasma-albumine geven.

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.

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

Vanwege de kaliumsparende werking van co-trimoxazol moet voorzichtigheid betracht worden wanneer co-trimoxazol gelijktijdig gebruikt wordt met andere middelen waarvan bekend is dat deze kaliumconcentraties verhogen, waaronder angiotensin-converting enzyme (ACE) remmers, angiotensin II receptor blockers (ARB's), kaliumsparende diuretica en prednisolon (zie ook rubriek 4.4).

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

Gelijktijdig gebruik van co-trimoxazol en clozapine, een middel waarvan bekend is dat het een aanzienlijk potentieel heeft agranulocytose te veroorzaken, moet vermeden worden.

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

Sulfonamiden, ook het sulfamethoxazol van co-trimoxazol, kunnen methotrexaat van de bindingsplaatsen aan plasma-eiwitten verdringen alsmede het renaal transport van methotrexaat beïnvloeden, waardoor de vrije methotrexatfractie en de systemische blootstelling aan methotrexaat toenemen.

Er zijn gevallen van pancytopenie gemeld bij patiënten die trimethoprim samen met methotrexaat kregen (zie rubriek 4.4). Trimethoprim heeft een lage affiniteit voor menselijk dehydrofolaatreductase, maar kan de toxiciteit van methotrexaat vergroten. Met name als er risicofactoren in het spel zijn, zoals hoge leeftijd, hypoalbuminemie, verminderde nierfunctie en verminderde beenmergreserve en bij patiënten die hoge doses methotrexaat krijgen. Het wordt aanbevolen om patiënten met een verhoogd risico met foliumzuur of calciumfolinaat te behandelen om de effecten van methotrexaat op de hematopoëse tegen te gaan.

In geval van een voorgeschiedenis van geneesmiddel-geïnduceerde trombocytopenie met diuretica of andere sulfonamiden bij patiënten, zie rubriek 4.4.

Oudere patiënten die gelijktijdig diuretica - in het bijzonder thiaziden - toegediend krijgen, lijken een verhoogd risico te lopen op het ontstaan van trombocytopenie. Het aantal bloedplaatjes moet regelmatig gecontroleerd worden bij patiënten die diuretica gebruiken.



#### Interactie met laboratoriumbepalingen

In het bijzonder de trimethoprimcomponent van co-trimoxazol 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 beide co-trimoxazol-componenten, waarbij waarden in het normale gebied met ongeveer 10% toenemen.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vruchtbaarheid

Combinaties van sulfonamiden en trimethoprim veroorzaakten een verlaging in de hoeveelheid spermacellen bij mannen na behandeling gedurende 1 maand. Er zijn geen gegevens over mogelijke effecten op de vruchtbaarheid bij vrouwen.

#### Zwangerschap

Tot nu toe zijn er geen duidelijke aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij gebruik van co-trimoxazol in klinische doseringen tijdens de zwangerschap bij de mens. Twee grote observationele onderzoeken suggereren dat het risico op spontane abortus 2 tot 3,5-maal verhoogd is bij vrouwen behandeld met trimethoprim alleen of in combinatie met sulfamethoxazol tijdens de eerste trimester van de zwangerschap vergeleken met geen blootstelling aan antibiotica of blootstelling aan penicillinen. In dierproeven veroorzaakten hoge doseringen co-trimoxazol foetale misvormingen die kenmerkend zijn voor antagonering van de foliumzuursynthese (zie rubriek 5.3).

Omdat zowel trimethoprim als sulfamethoxazol de placenta passeren (zie rubriek 5.2 'Distributie') en dus het foliumzuurmetabolisme kunnen beïnvloeden, moet co-trimoxazol alleen tijdens de zwangerschap gebruikt worden als het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke nadeel voor de foetus. Het wordt aanbevolen dat zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger willen worden een dagelijkse dosis van 5 mg foliumzuur nemen gedurende de co-trimoxazolbehandeling. Terughoudendheid moet worden betracht bij gebruik van Bactrimel tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap wegens de kans op hyperbilirubinemie.

#### Borstvoeding

Co-trimoxazol wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden (zie rubriek 5.2 'Distributie'). Bij premature neonaten en kinderen met glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie moet men rekening houden met een verhoogde kans op hyperbilirubinemie. In alle andere gevallen kan borstvoeding gegeven worden tijdens behandeling met Bactrimel.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van Bactrimel op de rijvaardigheid. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van optreden van duizeligheid, hetgeen zich incidenteel kan voordoen.

### **4.8 Bijwerkingen**

De meest voorkomende bijwerkingen zijn huiduitslag en maagdarfstelselaandoeningen. Bijwerkingen worden vermeld met gebruik van de volgende classificatie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

## Algemene patiëntenpopulatie

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij de algemene patiëntenpopulatie bij het gebruik van cotrimoxazol.

Stelsel/ Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend*
Infecties en parasitaire aandoeningen		Schimmel-infecties (zoals candidiasis).			
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Leukopenie <sup>1</sup> , neutropenie <sup>1</sup> , trombocytopenie <sup>1</sup> , granulocytopenie <sup>1</sup> , anemie <sup>2</sup> .	Agranulocytose, pancytopenie, methemoglobinemie.	
Immuunsysteem aandoeningen				Allergische reacties (zoals anafylactoïde reactie, koorts, angiooedeem, serumziekte).	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hypoglykemie <sup>3</sup> .		
Psychische stoornissen			Hallucinaties.		Depressie.
Zenuwstelsel-aandoeningen		Convulsies.	Neuropathie <sup>4</sup> .	Aseptische meningitis of meningitis-achtige symptomen, ataxie.	Cerebrale vasculitis, hoofdpijn.
Oog-aandoeningen				Uveïtis.	Retinale vasculitis.
Evenwichtsorgaan- en oor-aandoeningen				Oorsuizen, duizeligheid.	
Hartaandoeningen				Allergische myocarditis.	
Bloedvat-aandoeningen				Purpura, Henoch-Schönlein purpura.	Polyarteriïtis nodosa, vasculitis, necrotiserende vasculitis, granulomatose met polyangiïtis.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				Longinfiltraten <sup>3</sup> .	Longvasculitis.
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Braken, misselijkheid.	Diarree, pseudo-membraneuze colitis.	Glossitis, stomatitis.		Acute pancreatitis, tand- en/of tongverkleuring.
Lever- en gal-aandoeningen	Verhoogde transaminase-waarden.	Verhoogde bilirubine-waarden, hepatitis.	Cholestasis.	Levernecrose.	Vanishing bile duct syndroom.
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Toxicodermie (dermatitis medicamentosa), fixed drug eruption, exfoliatieve	Urticaria <sup>1</sup> .		Toxische epidermale necrolyse (lyell-syndroom), stevens-johnson-syndroom,	Acute febrile neutrofiele dermatose (Sweet-syndroom)

Systeem/ Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend*
	dermatitis <sup>1</sup> , huiduitslag, maculo- papuleuze huiduitslag <sup>1</sup> , morbilliforme uitslag <sup>1</sup> , erytheem, pruritus <sup>1</sup> .			DRESS, erythema multiforme, fotosensitiviteit, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) <sup>3</sup>	
Skelet- spierstelel- en bindweefsel- aandoeningen				Rabdomyolyse.	Artralgie, myalgie.
Nier- en urine- aandoeningen	Verhoogde BUN-spiegels, verhoogde creatinine- spiegels.	Verminderde nierfunctie <sup>5</sup> .	Concrement- vorming.	Interstitiële nefritis, verhoogde diurese <sup>6</sup> .	Urolithiasis
Congenitale aandoeningen en Zwangerschap, perinatale periode en puerperium					Spontane abortus
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen			Lichte tot matige veneuze pijnen en flebitis.		
Onderzoeken					Hyperkaliëmie <sup>3</sup> , hyponatriëmie.

\* Kan met de beschikbare gegevens niet bepaald worden

<sup>1</sup> Deze bijwerkingen waren over het algemeen mild en reversibel bij het staken van de toediening.

<sup>2</sup> Waaronder megaloblastaire, aplastische, hemolytische/autoimmuun anemie.

<sup>3</sup> Zie rubriek 4.4.

<sup>4</sup> Waaronder perifere neuritis en paresthesieën.

<sup>5</sup> Verminderde nierfunctie komt met name voor bij patiënten met een onderliggende nierziekte.

<sup>6</sup> Verhoogde diurese komt voornamelijk voor bij patiënten met cardiaal oedeem.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De meeste hematologische veranderingen die gezien werden waren mild, asymptomatisch en reversibel na staken van de behandeling.

Net als met andere geneesmiddelen, kunnen allergische reacties optreden bij patiënten die overgevoelig zijn voor de stoffen in dit geneesmiddel. De meest voorkomende huidreacties die gezien worden bij gebruik van Bactrimel zijn over het algemeen mild en nemen snel af na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn gemeld (zie rubriek 4.4). Zeer zeldzame gevallen van acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) zijn waargenomen (zie rubriek 4.4)

Longinfiltraten, zoals die voorkomen bij eosinofiele of allergische alveolitis, zijn gemeld en kunnen zich manifesteren door symptomen zoals hoesten of kortademigheid (zie rubriek 4.4).

Hoge doses trimethoprim zoals gebruikt bij de behandeling van patiënten met *Pneumocystis jiroveci* pneumonie (PJP), leiden bij een substantieel aantal patiënten tot een progressieve maar reversibele stijging van de kaliumserumspiegel. Zelfs bij aanbevolen trimethoprim-doseringen kan hyperkaliëmie optreden als het wordt toegediend aan patiënten met onderliggende afwijkingen in het

kaliummetabolisme, nierfunctiestoornissen of patiënten die gelijktijdig middelen gebruiken die hyperkaliëmie veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Gevalen van hypoglykemie zijn gemeld bij patiënten zonder diabetes die behandeld werden met co-trimoxazol. Over het algemeen trad dit op na een paar dagen behandeling (zie rubriek 4.5). Patiënten met nierfunctiestoornissen, leverziekten of ondervoeding, of patiënten die behandeld worden met hoge doseringen co-trimoxazol lopen in het bijzonder risico hierop.

Een aantal patiënten met acute pancreatitis had een ernstige ziekte, waaronder aids.

Nierstenen kunnen worden gevormd door aggregatie van N-acetylsulfamethoxazolkristallen (100% of gedeeltelijk) (zie rubriek 4.4).

### **HIV-geïnfecteerde patiënten**

Deze populatie is vergelijkbaar met de algemene patiëntenpopulatie met betrekking tot het type bijwerkingen dat kan voorkomen, maar sommige bijwerkingen, in de volgende systeem/orgaanklassen, kunnen voorkomen met een hogere frequentie en een ander klinisch beeld.

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Soms</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leukopenie, granulocytopenie, neutropenie, trombocytopenie.	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hypoglykemie.
Maagdarmsel-aandoeningen	Anorexie, braken, misselijkheid, diarree.	
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde transaminases.	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Maculopapuleuze uitslag, pruritus.	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts.	
Onderzoeken	Hyperkaliëmie.	Hyponatriëmie.

### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## **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 moeten de volgende ondersteunende maatregelen worden getroffen: stimulering van de renale excretie door geforceerde diurese (alkalisering van urine verhoogt de eliminatie van sulfamethoxazol, maar vermindert de uitscheiding van trimethoprim) 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 duidelijke bloeddyscrasie of icterus voorkomt is een specifieke behandeling voor deze complicaties een vereiste. Als 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 hematopoïese 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 synergistisch 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 bacteriële 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 van de componenten.

In pus waarin veel para-aminobenzoëzuur 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.

#### Resistentiemechanismen

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 daarom werkzaam tegen een groot aantal ampicilline- of amoxicilline-resistente stammen.

#### Kruisresistentie

Kruisresistentie is waargenomen bij stammen van penicilline-resistente *Streptococcus pneumoniae*, erythromycine-resistente *Streptococcus pneumoniae*, meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), gentamycine-resistente MRSA en ceftazidime-resistente *Escherichia coli* en *Klebsiella pneumoniae*.

#### **Breekpunten**

De volgende EUCAST breekpunten worden gehanteerd voor co-trimoxazol bij het onderscheid tussen gevoelige en resistente micro-organismen (gebaseerd op een verhouding van trimethoprim:sulfamethoxazol van 1:19, breekpunten zijn uitgedrukt als de trimethoprim concentratie).

- Enterobacteriaceae: S ≤ 2; R > 4 mg/l
- Acinetobacter spp: S ≤ 2; R > 4 mg/l
- Staphylococcus spp: S ≤ 2; R > 4 mg/l

- Enterococcus spp<sup>1</sup>: S ≤ 0,03; R > 1 mg/l
- Streptococcus groepen A, B, C en G: S ≤ 1; R > 2 mg/l
- Streptococcus pneumoniae: S ≤ 1; R > 2 mg/l
- Haemophilus influenzae: S ≤ 0,5; R > 1 mg/l
- Moraxella catarrhalis: S ≤ 0,5; R > 1 mg/l
- Listeria monocytogenes: S ≤ 0,06; R > 0,06 mg/l

<sup>1</sup> De activiteit van trimethoprim en trimethoprim-sulfamethoxazol is twijfelachtig tegen enterococcon, daarom is de wild type populatie als intermediair gevoelig gecategoriseerd.

De prevalentie van resistentie voor geselecteerde isolaten kan geografisch en in de tijd verschillen. Daarom is het raadzaam om lokale informatie over resistentie te verkrijgen, met name bij de behandeling van ernstige infecties. Indien noodzakelijk, moet advies van een deskundige worden ingewonnen als de lokale resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel bij ten minste sommige typen infecties twijfelachtig is.

### Gevoeligheidstabel

	<b>Aerobe gram-positieve</b>	<b>Aerobe gram-negatieve</b>	<b>Anaerobe gram-negatieve</b>	<b>Overige micro-organismen</b>
<b>Gevoelige micro-organismen</b>	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA), <i>Streptococcus pneumoniae</i> ,	<i>Enterobacter</i> spp., <i>Haemophilus influenzae</i> *, <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Serratia marcescens</i> , <i>Shigella</i> spp., <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Yersinia</i> spp.		<i>Pneumocystis jiroveci</i> (vroeger carinii genoemd)
<b>Intermediair gevoelige micro-organismen</b>	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus</i> spp.*, <i>Staphylococcus</i> (MRSA), <i>Streptococcus coag.neg.</i> <i>Streptococcus viridans</i>	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> , <i>Citrobacter</i> spp., <i>Escherichia coli</i> *, <i>Haemophilus ducreyi</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Morganella morganii</i> *, <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Brucella</i> spp.		
<b>Resistente micro-organismen</b>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Nocardia</i> spp.,	<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Treponema pallidum</i>

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

### Overige informatie

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van trimethoprim en sulfamethoxazol zijn sterk gelijkend en beïnvloeden elkaars kinetiek niet merkbaar.

### Absorptie

Na een enkelvoudige toediening (duur ongeveer 1 uur) van 2 ampullen Bactrimel voor infusie worden binnen 45 minuten therapeutische plasmaspiegels van 0,6 µg trimethoprim per ml en 25 µg actief sulfamethoxazol per ml bereikt. Maximale waarden bij het stoppen van de infusie zijn respectievelijk 1,6 µg/ml en circa 60 µg/ml.

### Distributie

Het verdelingsvolume van trimethoprim is ongeveer 1,6 l/kg en dat van sulfamethoxazol ongeveer 0,2 l/kg, terwijl de binding aan plasma-eiwitten 37% bereikt voor trimethoprim en 62% voor sulfamethoxazol.

Weefselspiegels van trimethoprim zijn in het algemeen hoger dan de 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, synoviaalvocht 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 (zie rubriek 4.6). De concentratie van 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 van Bactrimel passeren de placenta en komen in geringe concentraties in de moedermelk voor (zie rubriek 4.6).

### Biotransformatie en eliminatie

#### *Trimethoprim*

Ongeveer 30% van een trimethoprim dosis wordt gemetaboliseerd. Gebaseerd op resultaten van een *in vitro* onderzoek met humane levermicrosomen lijken CYP3A4, CYP1A2 en CYP2C9 betrokken bij het oxidatieve metabolisme van trimethoprim. De voornaamste metabolieten zijn 1- en 3-oxides en 3- en 4-hydroxyderivaten. Sommige metabolieten zijn microbiologisch actief. De plasma-halfwaardetijd van trimethoprim is gemiddeld 10 uur bij een normale nierfunctie. Trimethoprim en de metabolieten ervan worden hoofdzakelijk door de nieren uitgescheiden, door middel van glomerulusfiltratie en tubulaire secretie. Ongeveer 2/3 van de dosis wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Verschillende metabolieten zijn in de urine geïdentificeerd. Trimethoprimconcentraties in de urine lopen sterk uiteen. De totale plasmaklaring van trimethoprim is 1,9 ml/min/kg.

#### *Sulfamethoxazol*

Ongeveer 80% van een sulfamethoxazol dosis wordt gemetaboliseerd in de lever, in voornamelijk acetylderivaten (circa 40% van de dosis) en in mindere mate door glucuronide conjugatie. Sulfamethoxazol ondergaat ook oxidatieve metabolisatie. De eerste stap in deze metabolisatie wordt gekatalyseerd door CYP2C9. De plasma-halfwaardetijd van sulfamethoxazol bedraagt bij de mens met normale nierfunctie gemiddeld 11 uur. Sulfamethoxazol en de metabolieten ervan worden hoofdzakelijk door de nieren uitgescheiden. Ongeveer 20% van de dosis wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. De totale plasmaklaring van sulfamethoxazol is 0,32 ml/min/kg.

Een gering deel van trimethoprim en sulfamethoxazol wordt faecaal uitgescheiden.

### Speciale populaties

#### *Patiënten met ernstig verminderde nierfunctie*

Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 15-30 ml/minuut) is de plasma-halfwaardetijd van beide componenten van Bactrimel verhoogd en is dosisaanpassing noodzakelijk.

### *Ouderen*

Gezien het belang van renale klaring voor de eliminatie van trimethoprim en het feit dat creatinineklaring afneemt bij toenemende leeftijd, kan een vermindering van renale klaring en de totale lichaamsklaring van trimethoprim worden verwacht bij ouderen. Aangezien slechts 20% van de totale sulfamethoxazolklaring afhankelijk is van de renale klaring wordt minder effect verwacht van toenemende leeftijd op de farmacokinetiek van sulfamethoxazol.

### *Pediatrische patiënten*

De farmacokinetiek van de componenten van Bactrimel, trimethoprim en sulfamethoxazol, zijn leeftijdsafhankelijk bij pediatrische patiënten met een normale nierfunctie. Eliminatie van trimethoprim en sulfamethoxazol is verlaagd in neonaten gedurende de eerste twee levensmaanden, daarna wordt een snellere eliminatie met een snellere lichaamsklaring en een kortere eliminatie-halfwaardetijd van trimethoprim en sulfamethoxazol gezien. De verschillen zijn het duidelijkst in jonge zuigelingen (> 1,7 maanden tot 24 maanden) en nemen af met toenemende leeftijd vergeleken bij jonge kinderen (1 jaar tot 3,6 jaar), kinderen (7,5 jaar tot < 10 jaar) en volwassenen (zie rubriek 4.2).

### *Patiënten met cystische fibrose*

De renale klaring van trimethoprim en de metabole klaring van sulfamethoxazol zijn verhoogd bij patiënten met cystische fibrose. Als gevolg hiervan is de totale plasmaklaring verhoogd en is de plasma-halfwaardetijd verlaagd voor beide componenten.

## **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 dat van sulfamethoxazol) op het ontstaan van aangeboren afwijkingen in ratten kon voorkomen worden door het op peil houden van de foliumzuurspiegel.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Ethanolamine  
Propyleenglycol (E 1520)  
Ethanol abs.  
Natriumhydroxide (E 524)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Voeg geen andere producten toe aan Bactrimel, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie dan de onder rubriek 6.6 genoemde infusievloeistoffen, vooral geen producten die de pH verlagen tot beneden 8 omdat precipitatie het gevolg kan zijn.

Levulose 5%, Hartmann-oplossing en natriumbicarbonaat 1,4% oplossing mogen niet gebruikt worden om Bactrimel infusievloeistof te verdunnen.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar



#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Geen speciale bewaartemperatuur.  
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakkingen**

Doos à 10 heldere glazen ampullen.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Het is van belang zich te houden aan de volgende minimale verdunningsvoorschriften, die zijn gebaseerd op een verhouding van 1 ml Bactrimel, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie op 25-30 ml infusie-oplossing:

1 ampul Bactrimel (5 ml) op 125 ml infusie-oplossing,  
2 ampullen Bactrimel (10 ml) op 250 ml infusie-oplossing,  
3 ampullen Bactrimel (15 ml) op 500 ml infusie-oplossing.

Bactrimel, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie mag uitsluitend met de volgende infusie-oplossingen worden verdund: glucose 5%, glucose 10%, levoglucose 10%, fructose 5%, Ringer-oplossing (USP XVIII), Macrodex (Pharmacia AB, Uppsala, Zweden) 6% in glucose, natriumchloride 0,9%, natriumchloride 0,45% + glucose 2,5%.

Het mengen van Bactrimel met de infusie-oplossing moet onmiddellijk voor het gebruik plaatsvinden. Na toevoeging van Bactrimel aan de infusievloeistof moet deze worden geschud of gezwenkt om een grondige vermenging tot stand te brengen.

Indien voor of gedurende de infusie een troebeling in de oplossing zichtbaar wordt of uitkristallisatie optreedt, dan moet deze worden vervangen door een vers bereide oplossing. Infusie-oplossingen die Bactrimel bevatten moeten binnen 6 uur na bereiding aan de patiënt worden toegediend.

Indien vochtbeperking voor de patiënt van belang is kan bij elke 5 ml Bactrimel 75 ml glucose 5%, natriumchloride 0,9% of Ringer-oplossing aan de infusievloeistof (in plaats van de bovengenoemde hoeveelheden) worden toegevoegd. De oplossingen moeten direct voorafgaande aan de toediening worden bereid en moeten binnen 2 uur bij kamertemperatuur en bij diffuus daglicht worden toegediend.

Voor het bereiken van effectieve bloedspiegels zal de infusieduur, die afhangt van de hoeveelheid vloeistof, binnen 1,5 uur moeten plaats vinden. De normale duur is in het algemeen 30-60 minuten.

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

EUMEDICA Pharmaceuticals GmbH  
Basler Strasse 126  
DE-79540 Lörrach  
Duitsland

### **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bactrimel, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie 96 mg/ml

RVG 07231

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 juli 1978

Datum van de laatste verlenging: 21 juli 2013

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 3 maart 2025