

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ROKIPRIM oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

250 ml bevat 800 mg sulfametrol, 160 mg trimethoprim.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

Heldere, zeer lichtgele tot lichtgele oplossing zonder bezinsel.

pH: 6.5 – 6.8, osmolaliteit: 294 mOsm/kg H₂O.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rokiprim oplossing voor infusie is geïndiceerd voor de behandeling van de onderstaande infecties in volwassenen, jongeren, en kinderen ouder dan 8 weken.

- Urineweginfecties: acute ongecompliceerde urineweginfecties, Granuloma inguinale
- Maagdarmstelselinfecties: tyfus en paratyfus A en B, shigellose (gevoelige stammen van *Shigella flexneri* en *Shigella sonnei* als een antibacteriële behandeling aangewezen is), diarree (alleen indien veroorzaakt door enterotoxigene *Escherichia coli*), *Salmonella enteritis* met sepsis in immuno-gecompromiteerde patiënten
- Luchtweginfecties: Behandeling en profylaxe (primaire en secundaire) van pneumonie veroorzaakt door *Pneumocystis jirovecii* (zie rubriek 4.4).
- Infecties van de huid (met streptococci en staphylococci waaronder MRSA).

Rokiprim oplossing voor infusie is geïndiceerd bij patiënten die op parenterale therapie aangewezen zijn.

Trimethoprim en sulfametrol dienen slechts te worden toegepast wanneer het gebruik van een enkelvoudig antibacterieel middel ongewenst of inadequaat is.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Parenterale toediening van Rokiprim oplossing voor infusie is alleen geïndiceerd in gevallen waarbij orale toediening niet mogelijk is.

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar

De parenterale standaarddosering is tweemaal per dag 250 ml (=800 mg sulfametrol, 160 mg trimethoprim per keer), 's morgens en 's avonds intraveneus toe te dienen. Bij ernstige infecties kan anderhalf maal deze standaarddosis worden gegeven.

Pediatrische patiënten

Kinderen ouder dan 8 weken en jonger dan 12 jaar

De parenterale standaarddosering bij kinderen jonger dan 12 jaar is tweemaal per dag 3 mg trimethoprim en 15 mg sulfametrol per kg lichaamsgewicht. Bij ernstige infecties kan anderhalf maal deze standaarddosis worden gegeven.

Kinderen jonger dan 8 weken

Het gebruik van Rokiprim oplossing voor infusie is gecontra-indiceerd in kinderen onder de 8 weken, zie rubriek 4.3, vanwege de onvolgroeidheid van het enzymatische systeem en het door bilirubine geïnduceerde Kernicterus als gevolg van de verplaatsing van bilirubine uit serumalbumine.

Oudere patiënten

Bij ouderen met een normale lever- en nierfunctie is geen dosisaanpassing noodzakelijk. In geval van beperkte nierfunctie zie *Patiënten met een verminderde nierfunctie*.

Behandelingsduur

In het algemeen dient de standaarddosering na 14 dagen behandeling met 50% te worden gereduceerd.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

In geval van verminderde nierfunctie moet de dosering worden verlaagd of het doseringsinterval moet worden verlengd, zie Tabel hieronder en rubriek 4.3 en 4.4. Een bepaling van de plasmaconcentratie van sulfametrol is vereist bij nierinsufficiëntie.

Creatinineklaring	Aanbevolen doseringsschema
Meer dan 30 ml/min	Standaarddosering
15-30 ml/min	Een standaarddosering iedere 12 uur gedurende 3 dagen, daarna iedere 24 uur een standaard dosering zolang toegestaan door controleanalyses.
Minder dan 15 ml/min	Het gebruik van sulfametrol/trimethoprim is gecontra-indiceerd, zie rubriek 4.3.

Over toediening van Rokiprim aan kinderen met een verminderde nierfunctie zijn er onvoldoende gegevens beschikbaar. Het wordt aanbevolen om iedere 2 à 3 dagen, 12 uur na toediening, de plasmaconcentratie van sulfametrol/trimethoprim bepalen. Wanneer de plasmaconcentratie van sulfametrol boven 150 microgram per ml komt, dient de behandeling te worden onderbroken totdat de plasmaconcentratie is gedaald tot onder 120 microgram per ml.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Rokiprim oplossing voor infusie moet niet gebruikt worden in patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3).

Pneumocystis jirovecii pneumonie (PJP) behandeling

Voor behandeling van PJP 75 mg sulfametrol/15 mg trimethoprim tot 100 mg sulfametrol/20 mg trimethoprim per kg lichaamsgewicht per dag toedienen, verdeeld over 3-4 doses gedurende 14 dagen.

Profylaxe bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder

De aanbevolen dosering is 800 mg sulfametrol/160 mg trimethoprim eenmaal per dag, elke dag van de week. Indien deze dosering niet goed wordt verdragen kan één van onderstaande doseringsschema's worden toegepast:

- 400 mg sulfametrol/80 mg trimethoprim eenmaal per dag, elke dag van de week
- 800 mg sulfametrol/160 mg trimethoprim per dag, verdeeld over twee doses, om de dag gegeven, 3 dagen per week.

Profylaxe bij kinderen jonger dan 12 jaar

De aanbevolen dosering is 15 mg sulfametrol/3 mg trimethoprim per kg lichaamsgewicht per dag, welke mag worden verdeeld over twee doses, elke dag van de week.

Alternatieve doseringsschema's zijn:

- 2 x 15 mg sulfametrol/3 mg trimethoprim /kg/dag, verdeeld over twee doses, op 3 opeenvolgende dagen per week
- 2 x 15 mg sulfametrol/3 mg trimethoprim /kg/dag, verdeeld over twee doses, om de dag gegeven, 3 dagen per week.

De totale dagelijkse dosis dient de 1600 mg sulfametrol/320 mg trimethoprim niet te overschrijden.

Granuloma inguinale (Donovanosis) behandeling

De aanbevolen dosering is 800 mg sulfametrol/160 mg trimethoprim tweemaal per dag gedurende tenminste drie weken en totdat alle laesies volledig zijn genezen. De patient dient zo snel als mogelijk te worden overgezet op orale medicatie.

Wijze van toediening

De Rokiprim oplossing voor infusie dient als kortdurende infusie in 30 minuten te worden gegeven (overeenkomend met een infusiesnelheid van 125 druppels per minuut).

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Voor intraveneuze infusie. Intra-arteriële toediening kan tot ernstige necrose van weefsel leiden. Gebruik uitsluitend heldere, zeer lichtgele tot lichtgele oplossingen zonder bezinksel. Uitsluitend voor eenmalig gebruik!

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, andere sulfonamiden, TMP-analogen (bijvoorbeeld tetroxoprim) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Intra-arteriële toediening.
- Ernstige lever en nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 15 ml/min), icterus, acute porfyrie
- Hematologische stoornissen (agranulocytose, aplastische anemie, megaloblastaire anemie, hemolytische anemie, trombocytopenie, leukopenie, methemoglobinemie).
- Glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie (symptoom: hemolytische anemie).
- Erythema multiforme major (Stevens-Johnson-syndroom), inclusief een verleden van deze aandoening.
- Gelijktijdig gebruik van erythromycine, halofantrine, pimozide, ziprasidone (zie rubriek 4.5).
- Porfyrie, lupus erythematodes (discoïde) en aanleg voor lupus-achtige reacties.
- Hemoglobine aandoeningen zoals Hb-Keulen en Hb-Zürich.
- Neonaten in de eerste acht levensweken en prematuren volgens de geboortedatum.
- Contra-indicaties gebaseerd op de farmaceutische vorm (infusie): hartdecompensatie met stuwings (congestie), toxische long- en hersenoedeem, oligurie, anurie, hyperhydratatie, ernstige microcirculatie-stoornis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Uitsluitend heldere, zeer lichtgele tot lichtgele oplossingen zonder bezinksel moeten worden gebruikt.

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 sulfametrol en trimethoprim zo kort mogelijk zijn, met name bij oudere patiënten.

Ernstige bijwerkingen

Intra-arteriële toediening kan ernstige necrose van weefsel veroorzaken. Als het symptoom van acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) optreedt, of tekenen van Steven-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) of een reactie op het medicijn met eosinofilie en systemische symptomen aanwezig is, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet (zie rubriek 4.8). Er zijn dodelijke gevallen geweest door overgevoelighedsreacties, agranulocytose en aplastische anemie, evenals door toxische epidermale necrolyse (Lyell-syndroom).

Overgevoeligheid en allergische reacties

Allergische reacties: In geval van allergische reacties (urticaria, exantheem, pruritus, lage bloeddruk en verhoogde hartslag, respiratoire disfunctie, collaps, enzovoort) moet de behandeling direct worden gestaakt en moeten passende maatregelen worden genomen (sympathicomimetica, corticosteroiden en/of antihistaminica).

Overgevoeligheid: Voorzichtigheid is geboden bij overgevoeligheid voor orale bloedsuikerverlagende middelen van het sulfonylureumtype en diuretica gebaseerd op sulfonamiden.

Schildklierdysfunctie

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van sulfametrol/trimethoprim bij aanwezigheid van schildklierdysfunctie, omdat de bloedplasmaspiegels van schildklierhormonen kunnen afnemen en diagnostische laboratoriumtests kunnen afwijken.

Foliumzuurtekort

Toediening van sulfametrol/trimethoprim aan patiënten met een foliumzuurtekort is niet aangeraden en daarom moet het voordeel van Rokiprim bij deze patiënten per geval worden bekeken. Bij patiënten met aanleg voor foliumzuurdeficiëntie, in het bijzonder oudere patiënten of patiënten met een nierinsufficiëntie, moet foliumzuursubstitutie worden overwogen.

Langdurige behandeling

Tijdens chronische behandeling of toediening van hogere doseringen (zoals *Pneumocystis jirovecii* (carinii) pneumonie), worden regelmatige controle van bloedceltelling (waaronder plaatjstelling), urinetesten en nier- en leverfunctietesten geadviseerd en kan toediening van calciumfolinaat overwogen worden. In zeldzame gevallen kan megaloblastische anemie ontstaan, vooral bij oudere patiënten, wanneer hoge doses over langere periode worden gebruikt. Echter, het is aangetoond dat dit volledig reversibel is na het staken van de therapie en intramusculaire toediening van calciumfolinaat.

Parenterale voeding

Bij patiënten met parenterale voeding moet het volume van de infusies in overweging worden genomen voor de vocht- en electrolytbalans.

Nierfunctiestoornis

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met verminderde nierfunctie. Nauwkeurige controle (metingen

van bloedplasmaspiegels) is vereist bij het gebruik van sulfametrol/trimethoprim. De dosering wordt bepaald aan de hand van de klaring (zie rubriek 4.2). Ernstige nierfunctiestoornis is een contra-indicatie (zie rubriek 4.3).

Leverfunctiestoornis

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met verminderde leverfunctie. Ernstige leverfunctiestoornis is een contra-indicatie (zie rubriek 4.3).

Aidspatiënten

Een toename in het voorkomen van bijwerkingen, met name overgevoelighedsreacties, moet worden verwacht bij aidspatiënten.

Anti-neoplastische chemotherapieën

Sulfametrol/trimethoprim dient niet te worden gegeven tijdens de intervallen bij anti- neoplastische chemotherapieën.

Diarree samenhangend met *Clostridium difficile*

Diarree samenhangend met *Clostridium difficile* ('*Clostridium difficile* associated diarrhoea' (CDAD)) is gemeld bij bijna alle antibiotica. De ernst varieerde van lichte diarree tot colitis met dodelijke afloop. Een behandeling met antibiotica verandert de normale darmflora. Dit kan leiden tot een overmatige groei van *C. difficile*.

Microbiële infecties

Zoals met andere antibiotica kan Rokiprim een toename in de groei van ongevoelige organismen veroorzaken. Gedurende de behandeling kan een superinfectie optreden welke passende maatregelen vereist.

Zwangerschap en borstvoeding

Voorzichtigheid is geboden met toediening tijdens zwangerschap en borstvoeding, vanwege de onvolgroeidheid van het enzymatische systeem en het door bilirubine geïnduceerde Kernicterus als gevolg van de verplaatsing van bilirubine uit serumalbumine (zie rubriek 4.6).

Hyperkaliëmie

Hoge doses trimethoprim zoals gebruikt bij de behandeling van Pneumocystis pneumonie (PCP) kunnen tot een progressieve, maar reversibele stijging van de kaliumserumspiegel leiden. Ook lagere trimethoprim doseringen kunnen leiden tot hyperkaliëmie bij onderliggende afwijkingen in het kalium metabolisme, 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 dient de medicatie te worden gestaakt.

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).

Interactie met laboratoriumbepalingen

In het bijzonder the trimethoprimcomponent van sulfametrol/trimethoprim kan interfereren met een plasmamethotrexataanalyse, wanneer de competitieve eiwitbindingstechniek wordt toegepast en het bindingseiwit een bacteriële dihydroflaatreductase is. Er is geen interferentie wanneer methotrexaat wordt gemeten met behulp van raio-immuno-assay.

Ook de creatininebepaling met behulp van de alkalische picraatreactie kan worden verstoord door de aanwezigheid van zowel sulfametrol als trimethoprim, waarbij waarden in het normale gebied met ongeveer 10% toenemen.

Bijzondere voorzorgen:

Dit geneesmiddel bevat 855 mg (37,2 mmol) natrium per infuse, overeenkomend met 42,8 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. RokiPrim wordt beschouwd als rijk aan natrium. Hiermee dient vooral rekening gehouden te worden bij patiënten op een zoutarm dieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende interacties kunnen optreden wanneer RokiPrim oplossing voor infusie samen met andere geneesmiddelen wordt gebruikt:

- Klasse III antiaritmica (amiodaron of ibutilide), verlenging van het QT interval en het risico op ventriculaire aritmie.
- Erythromycine: verhoogd risico op harttoxiciteit. Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
- Pimozide, ziprasidone: verhoogd risico op harttoxiciteit. Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
- Halofantrine: verhoogd risico op harttoxiciteit. Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
- Beta-lactam antibiotica: Antagonistisch effect en daarom niet geadviseerd.
- Pyrimethamine: patiënten die wekelijkse doses groter dan 25 mg voor malaria profilaxe innemen kunnen megaloblastische anemie of pancytopenie ontwikkelen bij gelijktijdige toediening van RokiPrim oplossing voor infusie.
- Enalapril, quinapril, spironolacton: risico op klinisch relevante hyperkaliëmie, vooral in geval van aanwezigheid van gelijktijdige nierfunctiestoornissen
- Kaliumsparende diuretica zoals amiloride en triamteren: risico op exacerbatie van hyperkaliëmie bij gelijktijdige toediening van trimethoprim (zie ook rubriek 4.4)
- Methenamine: risico op kristalurie
- Alcohol: kan disulfiramachtige reacties veroorzaken.
- Functionele remming van de nierbuisafscheiding van creatinine kan een valse reductie van de berekende creatinineklaring veroorzaken.

Interacties die de sterkte van de werking van RokiPrim beïnvloeden

- Antacida: verstoring van de absorptie van sulfonamiden
- Benzocaine – procaine – tetracaine: afname van de werking van sulfonamide
- Rifampicine: afname van de halfwaardetijd van trimethoprim
- Indomethacine, fenybutazon, salicylaten, sulfinpyrazon: versterking van de werking van sulfonamide
- Probenecide: versterking van de werking van sulfonamide
- Allopurinol: toename van de werking van RokiPrim oplossing voor infusie.

Interacties die de sterkte van de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden

- Methotrexaat: versterking van de toxiciteit van methotrexaat door vertraging van de eliminatie, risico op myelotoxiciteit en pancytopenie.
- Coumarine anticoagulantia: mogelijke versterking van het antistollingseffect. **Controle van de coagulatiestatus is vereist.**
- Ciclosporine: toegenomen nefrotoxiciteit of afname van ciclosporine plasmaspiegels.
- Fenytoïne, fosfenytoïne: toegenomen risico op fenytoïne-toxiciteit (ataxie, nystagmus, hyperreflexie, lethargie).
- Digoxine: toename van digoxine plasmaspiegels.
- Sulfonylureaten: versterking van het glucoseverlagende effect, **bloedglucose moet worden gecontroleerd.**

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Tot nu toe zijn er geen duidelijke aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij gebruik van trimethoprim en sulonamides in klinische doseringen tijdens de zwangerschap bij de mens. In dierproeven veroorzaakten hoge doseringen trimethoprim en sulonamides foetale misvormingen die kenmerkend zijn voor antagonering van de foliumzuursynthese (zie rubriek 5.3).

Omdat zowel trimethoprim als sulfonamides de placenta passeren en dus het foliumzuurmetabolisme kunnen beïnvloeden, moet Rokiprim 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 behandeling.

Terughoudendheid dient te worden betracht bij gebruik van Rokiprim tijdens het derde trimester van de zwangerschap wegens de kans op hyperbilirubinemie.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

Er is geen onderzoek gedaan naar het effect op de rijvaardigheid en het bedienen van machines. Patiënten moet worden geïnformeerd dat hun vermogen om te reageren en het besturen van voertuigen verminderd kan zijn door zeer zeldzame bijwerkingen zoals slaperigheid, ataxie, concentratiestoornissen of hallucinaties.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en volgens de volgende frequenties:

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

Infecties en parasitaire aandoeningen

Niet bekend: Superinfectie veroorzaakt door overmatige groei van resistente organismen, met name *Candida albicans*.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: thrombocytopenie, leukopenie, neutropenie, pancytopenie, aplastische en megaloblastische anemie, methemoglobinemie, hypochrominemie, agranulocytosis, eosinofilie, huidbloeding.

Hemolytische anemie (met hemoglobinurie, leukocytose, pyrexie, icterus) kan ontstaan, met name bij patiënten met een aanleg vanwege glucose-6-dehydrogenase deficiëntie.

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Allergieën (bijvoorbeeld geneesmiddelkoorts, anafylactische shock, serumziekte)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Hyperkaliëmie

Zeer zelden: Metabole acidose, hypoglykemie, hyponatriëmie

Psychische stoornissen

Zelden: Concentratiestoornissen, hallucinaties, apathie

Zeer zelden: Psychose, depressie

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden: hoofdpijn, somnolentie, convulsies

Zeer zelden: Aseptische meningitis, tremor, ataxie, neuritis, polyneuritis en neuritis van de oogzenuw

Oogaandoeningen

Zeer zelden: Uveitis

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zeer zelden: Tinnitus

Hartaandoeningen

Zeer zelden: Myocarditis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: migrerende longinfiltraten, chronische pneumonie, astma, longvatontstekingen.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, braken, diarree, maagpijn en kramp, afwezige eetlust

Soms: Verandering van smaak

Zelden: Glossitis, stomatitis

Zeer zelden: droge mond, pseudomembraneuze colitis

Niet bekend: tand- en/of tongverkleuring

Lever- en galaandoeningen

Soms: Verhoging van plasma transaminasen en bilirubine

Zelden: Hepatitis, cholestasis, hepatische necrose, verhoging van ureumstikstof in het bloed

Zeer zelden: Pancreatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: uitslag

Soms: Urticaria, pruritus, geneesmiddeleneruptie, erythema nodosum, fotosensitiviteit

Zeer zelden: Stevens-Johnson syndroom, Lyell syndroom, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis

Niet bekend: acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), acute febriele neutrofiële dermatose (Sweet-syndroom), DRESS

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer zelden: geneesmiddel-geïnduceerde systemische lupus erythematoses, arthralgie

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: toename bloed ureum stikstof en creatinine

Zeer zelden: Nefrotoxiciteit, urolithiase, oligurie, anurie

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Signalen van acute overdoseringen zijn misselijkheid, braken, verminderde eetlust, koliek, suf voelen, duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, flauw vallen, koorts, mogelijk kristalurie, hematurie, nierfalen en zowel bloeddyscrasie als icterus als late manifestaties.

Afhankelijk van de ernst van de overdosering en de wijze van toediening worden de volgende maatregelen aangeraden:

Na orale toediening: maagspoeling of geforceerde emesis.

Algemeen: bij normale nierfunctie, versnelde eliminatie door geforceerde diurese. Alkalinisatie van urine zal de eliminatie van sulfonamide versnellen. Hemodialyse is slechts matig effectief in de eliminatie van trimethoprim, peritoneale dialyse is niet effectief. Er zijn geen adequate onderzoeken voor sulfonamide beschikbaar wat dit betreft. Regelmatige controle van bloedwaarden en elektrolyten. Ontwikkeling van bloeddyscrasie of icterus: starten van geschikte therapie.

Tekenen van chronische overdosering zijn onder andere myelosuppressie met trombocytopenie, leukopenie en/of megaloblastische anemie. Wanneer tekenen van myelosuppressie zichtbaar zijn, moet calciumfolinaat worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Combinaties van sulfonamiden en trimethoprim, incl. derivaten, ATC-code: J01EE03

Werkingsmechanisme

Het antibacterieel middel trimethoprim/sulfametrol is werkzaam tegen een breed spectrum van zowel Gram negatieve als Gram positieve micro-organismen. Rokiprim is ongevoelig voor beta-lactamasen en is daarom werkzaam tegen een groot aantal ampicilline- of amoxicilline resistente stammen. Rokiprim bestaat uit twee synthetische chemotherapeutische stoffen, trimethoprim en sulfametrol. Beide componenten zijn synergistisch werkzaam door

opeenvolgende blokkade van twee enzymen die een vitale rol spelen in het folaatmetabolisme van micro-organismen. Sulfametrol 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 bij concentraties waar de afzonderlijke componenten bacteriostatisch werkzaam zijn. Trimethoprim is 20-100 keer sterker dan sulfametrol.

De affiniteit van trimethoprim voor het bacterieel enzym is vele malen groter dan voor het menselijke enzym. Door de tweevoudige werking van Rokitrim 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 sulfametrol onwerkzaam. Bij *in vitro* gevoeligheidsbepalingen met sulfametrol/trimethoprim is het belangrijk dat de voedingsbodem geen significante hoeveelheden thymidine en thymine bevat, omdat die de werking van sulfametrol/trimethoprim kunnen verminderen.

Resistentiemechanismen

Er zijn verschillende resistentiemechanismen voor trimethoprim en sulfametrol 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 sulfametrol/trimethoprim samen is lager dan van elk middel afzonderlijk.

Kruisresistentie

Kruisresistentie is waargenomen bij stammen van penicillinase-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 breekpunten worden gehanteerd bij het onderscheid tussen gevoelige, intermediair gevoelige en resistente micro-organismen.

In een recent onderzoek van Livermore, 2014, werden sterk overeenkomstige gevoeligheid voor sulfametrol/trimethoprim en sulfamethoxazol/trimethoprim (Cotrimoxazol) gevonden in geselecteerde 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 de tijd verschillen. Daarom is lokale informatie over resistentie vereist, met name bij een afdoende behandeling van ernstige infecties. Indien noodzakelijk dient advies van een deskundige te worden ingewonnen als de lokale resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel bij tenminste sommige typen infecties twijfelachtig is.

	Aerobe gram-positieve	Aerobe gram-negatieve	Anaerobe gram-negatieve	Overige micro-organismen
--	------------------------------	------------------------------	--------------------------------	---------------------------------

Gevoelige micro-Organismen	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA), <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus viridans</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>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Yersinia</i> spp.		<i>Pneumocystis jirovecii</i> (vroeger <i>carinii</i> genoemd)
Intermediair gevoelige micro-organismen	<i>Enterococcus</i> spp.*, <i>Staphylococcus</i> (MRSA), <i>Streptococcus</i> coag.neg.	<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> *		
Resistente micro-organismen		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Nocardia</i> spp., <i>Brucella</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.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

De binding van sulfametrol en trimethoprim aan plasma-eiwitten is ongeveer 80 % en 45 %, respectievelijk. Beide stoffen worden zowel extra- als intracellulair gedistribueerd; beide passeren de placentabarière en worden uitgescheiden in de moedermelk.

Metabolisme

Metabolisatie vindt plaats in de lever. Trimethoprim wordt gemetaboliseerd door oxidatieve wijzigingen, met een metabolisatiegraad van 20 %. Sulfametrol wordt voornamelijk naar N4-acetyl sulfametrol geacetyleerd.

Eliminatie

De gemiddelde halfwaarde eliminatietijd is 6,4 uur voor actieve sulfametrol en 7,8 uur voor niet-gemetaboliseerde trimethoprim. Eliminatie vindt voornamelijk plaats via de nieren en gedeeltelijk via de galwegen.

Excretie in 48-uurs urine is 17,4 % voor actieve sulfametrol en 59 % voor niet-gemetaboliseerde trimethoprim.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

Acute toxiciteits-effecten zijn slechts gevonden bij boven-maximale doseringen zoals gebruikt bij therapieën bij mensen. De relevantie voor mensen wordt als laag beschouwd.

Chronische toxiciteit

Sulfonamide:

Chronische toxiciteitsonderzoeken laten een karakteristiek toxiciteitsprofiel voor sulfonamiden zien, met een reductie van rode bloedcellen, gewichtstoename van de lever en schildklier en histopathologische veranderingen van de schildklier en beenmerg.

Trimethoprim:

Chronische toxiciteits-effecten zijn slechts gevonden bij boven-maximale doseringen zoals gebruikt bij therapieën bij mensen. De relevantie voor mensen wordt als laag beschouwd.

Reproductietoxiciteit

Reproductietoxiciteits-onderzoeken bij ratten brachten geen bewijs van een toxisch effect aan het licht. Embryotoxiciteits-onderzoeken bij ratten en konijnen laten een tendens zien in de richting van een verhoogde incidentie van misvormingen bij hoge doseringen, waarschijnlijk samenhangend met trimethoprim.

Mutageen en tumorigeen potentieel

Trimethoprim laat een bekend teratogeen vermogen zien bij dieren. Bewijs voor mutagene activiteit is eveneens gerapporteerd in literatuur. Trimethoprim is een foliumzuurantagonist. *In vivo*-onderzoeken voor de evaluatie van het belang van de clastogene activiteit die *in vitro* optreedt bij hoge concentraties zijn nog niet beschikbaar. Omdat experimentele lange-termijn onderzoeken niet beschikbaar zijn, moet onverklaard bewijs voor mutagene activiteit eveneens als voorlopig bewijs voor carcinogene activiteit worden gezien.

Carcinogeniteits-onderzoeken zijn niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide
L-appelzuur
Glycerol, watervrij
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Om iedere onverenigbaarheid uit te sluiten, moeten oplossingen of geneesmiddelen in het algemeen niet worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

14 maanden

Vanuit microbiologisch oogpunt moet dit middel direct worden gebruikt. Indien het niet direct wordt gebruikt, zijn de bewaarduur en bewaarcondities voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren, omdat dit neerslag kan veroorzaken.
Bewaren beneden 25 °C.
De infusieflessen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

250 ml en 10 x 250 ml infusieflessen van kleurloos glas (type II) met grijze chlorobutyl stop.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Uitsluitend voor eenmalig gebruik!

Neerslag kan niet worden uitgesloten in het geval van ontoereikend transport of ongeschikte opslag. In die gevallen mag de oplossing niet worden gebruikt.

Gebruik uitsluitend heldere, zeer lichtgele tot lichtgele oplossingen zonder bezinksel!

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Devrimed BV
De Wissel 44 A
9076 PT Sint Annaparochie

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

RVG 09239

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 april 1982
Datum van laatste verlenging: 2 april 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 26 februari 2025