

CO-TRIMOXAZOL TEVA 200/40 MG/5 ML
suspensie voor oraal gebruik

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Co-trimoxazol Teva 200/40 mg/5 ml, suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Co-trimoxazol Teva 200/40 mg/5 ml bevat 40 mg trimethoprim en 200 mg sulfamethoxazol per 5 ml (= 1 maatlepel) suspensie.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke 20 ml suspensie bevat maximaal 37 mg ethanol, overeenkomend met 1,85 mg/ml.

Elke 20 ml suspensie bevat 20 mg methylparahydroxybenzoaat (E218), overeenkomend met 1 mg/ml.

Elke 20 ml suspensie bevat 4 mg propylparahydroxybenzoaat (E216), overeenkomend met 0,2 mg/ml.

Elke 20 ml suspensie bevat 8000 mg sorbitol (E420i), overeenkomend met 400 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik.

De suspensie is een crèmekleurige vloeistof en heeft een bananen-kokosmaak.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Co-trimoxazol wordt toegepast voor de behandeling van infecties veroorzaakt door voor cotrimoxazol gevoelige micro-organismen. Co-trimoxazol dient slechts te worden toegepast wanneer het gebruik van een enkelvoudig antibacterieel middel ongewenst of inadequaat is.

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

Co-trimoxazol Teva 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 van otitis media, acute exacerbaties van chronische bronchitis, behandeling en preventie van

CO-TRIMOXAZOL TEVA 200/40 MG/5 ML
suspensie voor oraal gebruik

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

Pneumocystis jiroveci pneumonie (PJP).

Urinerweginfecties

Behandeling van acute ongecompliceerde urinerweginfecties.

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

Dosering

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar

De orale standaarddosering bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar is tweemaal per dag 20 ml suspensie (= tweemaal per dag 960 mg co-trimoxazol), 's morgens en 's avonds na de maaltijd in te nemen. Bij ernstige infecties kan anderhalf maal deze dosis worden gegeven.

Pediatrische patiënten

Dosering per lichaamsgewicht: De orale standaarddosering bij kinderen jonger dan 12 jaar is tweemaal per dag circa 3 mg trimethoprim en 15 mg sulfamethoxazol per kg lichaamsgewicht (= 18 mg co-trimoxazol per kg lichaamsgewicht).

Dosering per leeftijdscategorie: De orale standaarddosering bij kinderen jonger dan 12 jaar op basis van leeftijd is gegeven in de tabel hieronder.

Dosering voor kinderen op basis van leeftijd

Leeftijd	Dosering per 12 uur
Van 6 weken tot 6 maanden	120 mg
Van 6 maanden tot 6 jaar	240 mg
Van 6 jaar tot 12 jaar	480 mg

Bij ernstige infecties kan anderhalf maal deze dosis worden gegeven. Ter vermindering van mogelijke maagdarmlaatsen bij voorkeur na de maaltijd innemen.

Oudere patiënten

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

Behandelingsduur

De standaarddosering dient in het algemeen na 14 dagen behandeling tot de helft te worden gereduceerd. Zie verder onder "Bijzondere doseringsaanwijzingen".

Bij acute infecties dient co-trimoxazol tot 2 dagen nadat de symptomen zijn verdwenen, te worden

CO-TRIMOXAZOL TEVA 200/40 MG/5 ML
suspensie voor oraal gebruik

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

toegediend, maar met een minimumduur van 5 opeenvolgende dagen.

Bijzondere doseringsaanwijzingen

Patiënten met een verminderde lever- en/of nierfunctie

Bij patiënten met lever- en/of nierfunctiestoornissen, dient de dosering te worden verlaagd of het doseringsinterval te worden aangepast, zoals weergegeven in onderstaande tabel (zie ook rubriek 4.4).

Patiënten met een verminderde nierfunctie

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

Over toediening van co-trimoxazol aan kinderen met een verminderde nierfunctie zijn er onvoldoende gegevens beschikbaar.

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

***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.

CO-TRIMOXAZOL TEVA 200/40 MG/5 ML
suspensie voor oraal gebruik

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

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

Acute brucellose

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

Volwassenen

De aanbevolen dosering is tweemaal per dag 160 mg trimethoprim en 800 mg sulfamethoxazol (= 960 mg co-trimoxazol), gedurende 6 weken. Voor gecompliceerde infecties, zoals osteomyelitis, meningoencephalitis en endocarditis wordt een behandelingsduur van 3 maanden aanbevolen.

Pediatrische patiënten

De aanbevolen dosering is tweemaal per dag circa 5 mg/kg trimethoprim en 25 mg/kg sulfamethoxazol (= 30 mg/kg co-trimoxazol), gedurende 6 weken. Voor gecompliceerde infecties, zoals osteomyelitis, meningoencephalitis en endocarditis wordt een behandelingsduur van 3 maanden aanbevolen.

De suspensie dient voor gebruik geschud te worden.

4.3 Contra-indicaties

Co-trimoxazol dient niet te worden toegediend in de volgende gevallen:

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen (sulfonamiden, trimethoprim of co-trimoxazol) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- bij patiënten met een 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);
- gedurende de eerste zes levensweken van kinderen;
- bij gelijktijdig gebruik van dofetilide (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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).

Er zijn enkele gevallen met fataal verloop gemeld in relatie tot ernstige bijwerkingen, zoals bloeddyscrasieën, uitgebreide exsudatieve erythema multiforme (Stevens-Johnson syndroom), toxische epidermale necrolyse (TEN/syndroom van Lyell), DRESS (geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen) en fulminante levernecrose.

CO-TRIMOXAZOL TEVA 200/40 MG/5 ML
suspensie voor oraal gebruik

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 november 2024

Bladzijde : 5

De levensbedreigende cutane reacties Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en DRESS (geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen) zijn gemeld bij het gebruik van sulfamethoxazol. Patiënten moeten geadviseerd worden over de tekenen en symptomen en moeten nauwlettend gecontroleerd worden op huidreacties. Gedurende de eerste weken van de behandeling is het risico op SJS, TEN of DRESS het hoogst. Bij symptomen of tekenen van SJS, TEN of DRESS (bijv. progressieve huiduitslag vaak met blaren of mucosale laesies) moet de behandeling met co-trimoxazol worden stopgezet. De beste resultaten worden behaald met een vroege diagnose en onmiddellijke stopzetting van het verdachte geneesmiddel. Vroege staking is geassocieerd met een betere prognose. Als een patiënt SJS of TEN ontwikkeld heeft bij het gebruik van co-trimoxazol mag behandeling met co-trimoxazol te allen tijde niet opnieuw gestart worden bij deze patiënt.

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. Urineonderzoek en nierfunctietesten dienen regelmatig uitgevoerd te worden bij patiënten die langdurige behandeling met Co-trimoxazol Teva ondergaan (met name bij patiënten met nierfalen). Om concrementvorming te voorkomen gedurende de behandeling dient er voor gezorgd te worden dat voldoende vochtinname en urineproductie plaatsvindt.

Aidspatiënten

Hoewel co-trimoxazol gecontra-indiceerd is bij ernstige hematologische afwijkingen, kan het in bepaalde gevallen, zoals bij Aidspatiënten, noodzakelijk zijn toch co-trimoxazol toe te dienen. In deze gevallen is regelmatige bloedcontrole raadzaam.

Geneesmiddelgeïnduceerde trombocytopenie

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddelgeïnduceerde 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 veranderingen in het bloedbeeld zijn een reden tot staken van de therapie.

Respiratoire toxiciteit

Zeer zelden zijn ernstige gevallen van respiratoire toxiciteit gemeld, die tijdens de behandeling met cotrimoxazol soms verergerden en overgingen in acuut respiratoir distress-syndroom (ARDS). Het begin van pulmonale symptomen zoals hoesten, koorts en dyspneu in combinatie met radiologische

CO-TRIMOXAZOL TEVA 200/40 MG/5 ML
suspensie voor oraal gebruik

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

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.

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.

Faryngitis

Co-trimoxazol 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.

Exantheem

Bij optreden van exantheem dient de behandeling met co-trimoxazol te worden gestaakt.

Foliumzuurgebrek

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

Lever- en/of nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met lever- en/of nierfunctiestoornissen, dient de dosering te worden verlaagd of het doseringsinterval te worden aangepast teneinde een eventuele cumulatie van co-trimoxazol te voorkomen. Bij patiënten, die langdurig met co-trimoxazol worden behandeld, dienen regelmatig een urine-analyse en nierfunctietesten te 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 tenminste 1200 ml per 24 uur aanbevolen.

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 sulfonyleumtype of voor aminobenzoëzuurderivaten.

Acute porfyrie

CO-TRIMOXAZOL TEVA 200/40 MG/5 ML
suspensie voor oraal gebruik

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

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

Thyroïddysfunctie

Ook is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een thyroïddysfunctie omdat co-trimoxazol mogelijk de thyroïdhormoon serumconcentraties doet dalen.

Fenylalaninemetabolisme

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

Glucose-6-fosfaat-dehydrogenase-deficiëntie

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

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 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.

Het gelijktijdige gebruik van trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol) samen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hyperkaliëmie veroorzaken, kan leiden tot ernstige hyperkaliëmie.

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, dient hiermee rekening te worden gehouden. Bij het optreden van hypoglykemie dient de medicatie gestaakt en adequate corrigerende maatregelen ingesteld te worden. Er dient rekening te 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).

Hulpstoffen

Ethanol

Dit middel bevat maximaal 37 mg alcohol (ethanol) per 20 ml suspensie voor oraal gebruik,

CO-TRIMOXAZOL TEVA 200/40 MG/5 ML
suspensie voor oraal gebruik

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

overeenkomend met 1,85 mg/ml. De hoeveelheid per 20 ml suspensie voor oraal gebruik in dit middel komt overeen met minder dan 1 ml bier of 1 ml wijn.

Methylparahydroxybenzoesaat en propylparahydroxybenzoesaat
Kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 20 ml suspensie voor oraal gebruik, dat wil zeggen dat het in wezen natriumvrij is.

Sorbitol

Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding.

Patiënten met erfelijke fructose intolerantie mogen dit geneesmiddel niet voorgeschreven te krijgen.

Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik.

Sorbitol kan maag-darmklachten veroorzaken en een licht laxerende werking hebben.

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 procainamide 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 is een enkel geval gemeld van toxisch delirium na het gecombineerd gebruik van co-trimoxazol en amantadine.

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) en een zwakke remmer van

CO-TRIMOXAZOL TEVA 200/40 MG/5 ML
suspensie voor oraal gebruik

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

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 verhoogd worden bij gelijktijdige behandeling met co-trimoxazol. Voorbeelden hiervan zijn paclitaxel, amiodaron, dapson, repaglinide, rosiglitazon 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, glimepiride, glibenclamide en tolbutamide). Rekening dient te worden gehouden met een mogelijke versterking van de effecten van bovengenoemde antidiabetische geneesmiddelen, en glucose-serumspiegels dienen zo nodig te 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 Co-trimoxazol Teva met amiodaron niet aanbevolen.

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

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

Van zowel zidovudine als co-trimoxazol, is bekend dat deze hematologische bijwerkingen tot gevolg

CO-TRIMOXAZOL TEVA 200/40 MG/5 ML
suspensie voor oraal gebruik

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 november 2024

Bladzijde : 10

kunnen hebben, al komt het bij co-trimoxazol minder vaak voor. Zidovudine is geassocieerd met neutropenie en ernstige anemie. De grootste zorg betreft de potentiële additieve effecten op hematologische toxiciteiten. Omdat deze effecten van co-trimoxazol niet vaak voorkomen, wordt klinische controle van hematologische veranderingen aanbevolen als de middelen gecombineerd worden. Indien ernstige bijwerkingen worden waargenomen, kan het nodig zijn de dosering aan te passen of de behandeling van één van de middelen te staken.

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, dient foliumzuursuppletie te worden overwogen.

Het is waarschijnlijk dat toevoeging van co-trimoxazol aan azathioprine- of mercaptopurinebehandeling het risico verhoogt op klinisch significante hematologische bijwerkingen, met name bij patiënten die co-trimoxazol voor een langere tijd gebruiken of die een verhoogd risico op foliumzuurdeficiëntie hebben. Daarom dienen alternatieve antibiotica overwogen te worden bij patiënten die azathioprine of mercaptopurine gebruiken. Als deze middelen gecombineerd worden mag de behandelduur met co-trimoxazol niet langer zijn dan nodig en moeten patiënten zorgvuldig gecontroleerd worden.

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 en angiotensin II receptor blockers (ARB's) en andere kaliumsparende diuretica zoals amiloride en triamteren. Regelmatige controle van kalium-serumspiegels wordt aanbevolen, met name bij patiënten met onderliggende aandoeningen met een effect op de kaliumconcentratie, nierinsufficiëntie of patiënten die een hoge dosis van co-trimoxazol gebruiken (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

CO-TRIMOXAZOL TEVA 200/40 MG/5 ML
suspensie voor oraal gebruik

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

beïnvloeden, waardoor de vrije methotrexaatfractie 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.

In aanvulling op andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hyperkaliëmie veroorzaken, kan gelijktijdig gebruik van trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol) met spironolacton resulteren in klinisch relevante hyperkaliëmie.

Interactie met laboratoriumbepalingen

In het bijzonder de trimethoprimcomponent van co-trimoxazol kan interfereren met een plasmamethotrexaatanalyse, 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-trimoxazolcomponenten, waarbij waarden in het normale gebied met ongeveer 10% toenemen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Bij gebruik van Co-trimoxazol Teva tijdens het eerste trimester van de zwangerschap dient foliumzuurtoesuppletie te worden gegeven, overigens in doseringen zoals gebruikelijk voor iedere zwangere.

CO-TRIMOXAZOL TEVA 200/40 MG/5 ML
suspensie voor oraal gebruik

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

Terughoudendheid dient te worden betracht bij gebruik van Co-trimoxazol Teva tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding

Co-trimoxazol wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Bij premature neonaten en kinderen met glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie moet men rekening houden met een verhoogde kans op hyperbilirubinemie. In alle andere gevallen kan borstvoeding gegeven worden tijdens behandeling met Co-trimoxazol Teva.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn huiduitslag en maagdarmsstelselaandoeningen.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

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 co-trimoxazol.

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend*
Infecties en parasitaire aandoeningen				Schimmelinfecties (zoals candidiasis)	

CO-TRIMOXAZOL TEVA 200/40 MG/5 ML
suspensie voor oraal gebruik

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Leukopenie ¹ , neutropenie ¹ , trombocytopenie ¹ , granulocytopenie ¹	Agranulocytose, pancytopenie, anemie ² , methemoglobinemie	
Immuunsysteem-aandoeningen				Allergische reacties (zoals anafylaxie, koorts, angioneurotisch oedeem, serumziekte), longinfiltraten ³ , periarteriitis	Allergische myocarditis, periarteriitis nodosa
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				Hyperkaliëmie ³ , metabole acidose	Hyponatriëmie, hypoglykemie ³
Psychische stoornissen					Hallucinaties, depressie
Zenuwstelsel-aandoeningen				Neuropathie ⁴ , aseptische meningitis of meningitisachtige symptomen, convulsies, ataxie, uveïtis, oorsuizen, duizeligheid	Hoofdpijn
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Braken, misselijkheid		Diarree, glossitis, stomatitis	Pseudomembraneuze colitis	Acute pancreatitis, tand- en/of tongverkleuring
Lever- en galaandoeningen				Levernecrose, hepatitis, cholestasis, verhoogde transaminase- en bilirubinewaarden	Vanishing bile duct syndroom
Huid- en onderhuidaandoeningen				Toxische epidermale necrolyse (lyellsyndroom), stevens-johnsonsyndroom, DRESS, purpura, Henoch-Schönlein purpura, LE-fenomeen, erythema	Maculopapuleuze huiduitslag ¹ , morbilliforme uitslag ¹ , erytheem ¹ , urticaria ¹ , exfoliatieve dermatitis ¹ , pruritus ¹ , acute febrile neutrofile

CO-TRIMOXAZOL TEVA 200/40 MG/5 ML
suspensie voor oraal gebruik

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend*
				multiforme, fotosensibiliteit	dermatose (Sweet- syndroom), fixed- drug eruption
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen					Rabdomyolyse, artralgie, myalgie
Nier- en urine-wegaandoeningen					Interstitiële nefritis, verminderde nierfunctie ⁵ , verhoogde BUN- en creatinine- spiegels, concrement- vorming ³ , verhoogde diurese ⁶

* Kan met de beschikbare gegevens niet bepaald worden.

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

² Waaronder megaloblastaire, aplastische, hemolytische/auto-immuun anemie.

³ Zie rubriek 4.4.

⁴ Waaronder perifere neuritis en paresthesieën.

⁵ Verminderde nierfunctie komt met name voor bij patiënten met een onderliggende nierziekte.

⁶ Verhoogde diurese komt voornamelijk voor bij patiënten met cardiaal oedeem.

HIV-geïnficeerde 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-orgaan klassen, kunnen voorkomen met een hogere frequentie en een ander klinisch beeld.

Systeem/ Orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leukopenie, granulocytopenie, neutropenie, trombocytopenie			
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperkaliëmie		Hyponatriëmie, hypoglykemie	
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Anorexie, braken, misselijkheid, diarree			
Lever- en galaandoeningen				Verhoogde

CO-TRIMOXAZOL TEVA 200/40 MG/5 ML
suspensie voor oraal gebruik

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

				transaminases
Huid- en onderhuidaandoeningen	Maculopapuleuze uitslag, pruritus			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts			

* Kan met de beschikbare gegevens niet bepaald worden.

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.

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 handeling kan nuttig zijn, hoewel absorptie normaliter snel (binnen 2 uur) en volledig is. Dit hoeft niet het geval te zijn bij grove overdosering.

Als algemeen ondersteunende maatregelen dienen stimulering van de renale excretie door geforceerde diurese (alkaliserend van de 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 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 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 hematopoiese tegengaan.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Algemene eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ATC-code: J01EE01.

CO-TRIMOXAZOL TEVA 200/40 MG/5 ML
suspensie voor oraal gebruik

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

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 bacterieel enzym is vele malen groter dan voor het menselijke enzym. Door de tweevoudige werking van co-trimoxazol wordt de kans op resistentie ontwikkeling beperkt, uitgezonderd in gevallen waarin het micro-organisme reeds resistent is tegen een 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.

Resistentie mechanismen

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

Stammen met laatstgenoemd resistentietype zijn doorgaans resistent tegen beide middelen.

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

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

Kruisresistentie

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

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor trimethoprim/sulfamethoxazol interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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

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

CO-TRIMOXAZOL TEVA 200/40 MG/5 ML
suspensie voor oraal gebruik

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 17

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

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

Gevoeligheidstabel

	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>Vibrio cholerae</i> , <i>Yersinia</i> spp.		<i>Pneumocystis jiroveci</i> (vroeger carinii 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.

Overige informatie

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

CO-TRIMOXAZOL TEVA 200/40 MG/5 ML
suspensie voor oraal gebruik

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 18

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van trimethoprim en sulfamethoxazol zijn sterk gelijkend.

Absorptie

Trimethoprim en sulfamethoxazol worden na orale toediening beide snel en vrijwel volledig geabsorbeerd in het maag-darmstelsel. Voedsel blijkt de absorptie niet te vertragen.

Therapeutische bloedspiegels worden binnen een uur bereikt en maximale plasmawaarden in 2 tot 4 uur. De maximale plasmaconcentraties na enkelvoudige toediening van 160 mg trimethoprim en 800 mg sulfamethoxazol (= 960 mg co-trimoxazol) zijn respectievelijk ca. 1,6 microgram per ml en ca. 60 microgram per ml. Bij herhaalde orale toediening worden steady state-spiegels na 2-3 dagen bereikt.

De componenten van Co-trimoxazol Teva beïnvloeden elkaars kinetiek niet merkbaar.

Biologische beschikbaarheid

De absorptie van trimethoprim en sulfamethoxazol is volledig, zoals bewezen door de aangetoonde 100% absolute biologische beschikbaarheid van beide stoffen na orale toediening.

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 66,2% 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 Co-trimoxazol Teva passeren de placenta en komen in geringe concentraties in de moedermelk voor (zie rubriek 4.6).

Biotransformatie en eliminatie

Trimethoprim

Ongeveer 20% van een trimethoprim dosis wordt gemetaboliseerd. De cytochroom P450 iso-enzymen die betrokken zijn bij de oxidatieve metabolisatie van trimethoprim zijn nog niet bekend. De voornaamste metaboliëten zijn 1- en 3-oxides en 3- en 4-hydroxyderivaten. Sommige metaboliëten zijn microbiologisch actief. De plasma-halfwaardetijd van trimethoprim is gemiddeld 10 uur, bij een normale nierfunctie.

CO-TRIMOXAZOL TEVA 200/40 MG/5 ML
suspensie voor oraal gebruik

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 19

Trimethoprim en de metaboliëten 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 metaboliëten 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 metaboliëten 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 plasmahalfwaardetijd van beide componenten van Co-trimoxazol Teva verhoogd en is dosisaanpassing noodzakelijk.

Ouderen

Bij *ouderen* is er een verminderde renale klaring van sulfamethoxazol.

Er lijken geen significante verschillen in de farmacokinetiek te zijn tussen jonge en oudere patiënten.

Pediatriëche patiënten

De farmacokinetiek van de componenten van Co-trimoxazol Teva, trimethoprim en sulfamethoxazol, is leeftijdsafhankelijk bij pediatriëche 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 eliminatiehalfwaardetijd 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 met 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

CO-TRIMOXAZOL TEVA 200/40 MG/5 ML
suspensie voor oraal gebruik

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 20

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol 85% (E422), methylparahydroxybenzoaat (E218), propylparahydroxybenzoaat (E216), sorbitol (E420i), water, polysorbaat 80 (E433), saccharidenatrium (E954), vloeibare caramels, xanthaangum (E415), bananen-essence (bevat o.a. ethanol), kokos-essence (bevat o.a. ethanol).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C, in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen flacon à 100 ml suspensie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

CO-TRIMOXAZOL TEVA 200/40 MG/5 ML
suspensie voor oraal gebruik

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 21

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

RVG 10550

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 20 februari 1984

Datum van laatste verlenging: 20 februari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.8 en 5.1: 15 januari 2025

1124.31v.LD