

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bactrim forte 800 mg/160 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 800 mg sulfamethoxazol en 160 mg trimethoprim.

Voor een volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Langwerpige, witte, biconvexe, gleuftabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bactrim mag enkel worden gebruikt indien na beoordeling van de arts, de voordelen van de behandeling elk potentieel risico overschrijden ; het gebruik van een enkel doeltreffend antibacterieel middel zal in overweging worden genomen.

Er dient rekening gehouden te worden met officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen en de lokale prevalentie van de resistentie.

Omdat de in vitro gevoeligheid van bacteriën voor antibiotica geografisch en in de loop van de tijd varieert, zal de lokale situatie altijd worden overwogen bij de keuze van de behandeling met antibiotica. Bactrim wordt alleen gebruikt voor de behandeling of preventie van infecties waarvan bewezen is of waarvan sterk wordt vermoed dat ze worden veroorzaakt door bacteriën of andere gevoelige micro-organismen (zie rubriek 5.1). Bij afwezigheid van dergelijke gegevens kunnen lokale patronen van epidemiologie en gevoeligheid bijdragen aan de empirische selectie van geschikte antibioticabehandeling.

Bactrim forte tabletten zijn geïndiceerd vanaf de leeftijd van 6 jaar.

Luchtweginfecties

Acute exacerbatie van chronische longaandoeningen, otitis media bij kinderen; behandeling en (primaire en secundaire) profylaxe van Pneumocystis jirovecii-pneumonie bij volwassenen en kinderen, vooral als de immuniteit ernstig wordt aangetast.

Urogenitale infecties

Infecties van de urinewegen, zachte sjanker.

Gastro-intestinale infecties

Tyfus en paratyfus, shigellose (gevoelige stammen van Shigella flexneri en Shigella sonnei als een antibacteriële behandeling aangewezen is), reizigersdiarree veroorzaakt door enterotoxinogene Escherichia coli en cholera (samen met vochttoediening en correctie van de elektrolyten).

Andere infecties

Infecties veroorzaakt door allerlei micro-organismen (behandeling mogelijk in combinatie met andere antibiotica), bijv. brucellose, acute en chronische osteomyelitis, nocardiose, actinomycetoom, toxoplasmose en Zuid-Amerikaanse blastomycose.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Gebruikelijke dosering

Bij een acute infectie Bactrim toedienen gedurende minstens 5 dagen of de behandeling nog 48 uur na het verdwijnen van de klinische symptomen voortzetten. Als na 7 dagen behandeling geen duidelijke klinische verbetering optreedt moet de behandeling worden heroverwogen.

- *Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar :*

	Tabletten Forte	
	's morgens	's avonds
Gewone dosis	1	1
Minimale dosis en dosis voor een langdurige behandeling (langer dan 14 dagen)	½	½
Maximale dosis in bijzonder ernstige gevallen	1 ½	1 ½

- *Kinderen tot 12 jaar :*

De dosis bij kinderen bedraagt ongeveer 30 mg SMZ + 6 mg TMP per kg lichaamsgewicht per dag. Bij ernstige infecties kan deze dosis met de helft worden verhoogd.

	Tabletten forte	
	's morgens	's avonds
Van 6 jaar tot 12 jaar	1/2	1/2

- *Oudere patiënten/Geriatrie:*

Oudere patiënten met een normale nierfunctie zullen de gebruikelijke dosis voor volwassenen krijgen.

Bijzondere posologieën

- Zachte sjanker :

1 tablet Bactrim forte 2 maal per dag. Als het letsel na 7 dagen blijkt niet geneest, kan een verlenging van de behandeling met 7 dagen in overweging worden genomen. Men moet er echter wel bewust van zijn dat het uitblijven van een gunstige respons er kan op wijzen dat de ziekte door een resistent micro-organisme veroorzaakt is.

- Acute onverwikkelde urineweginfectie bij vrouwen :

Als bij vrouwen een acute onverwikkelde urineweginfectie werd gediagnosticeerd, maar nog niet werd behandeld, kan een behandeling met een eenmalige dosis van 3 tabletten Bactrim forte worden toegepast.

De tabletten worden bij voorkeur na de maaltijden 's avonds of bij het slapengaan ingenomen.

Na deze behandeling is het aangewezen ter controle een nieuwe urinecultuur uit te voeren.

- Pneumocystis jirovecii-pneumonie :

Behandeling gedurende 2 weken met maximum 20 mg TMP + 100 mg SMZ per kg lichaamsgewicht en per 24 uur.

De dagdosis dient te worden verdeeld over innamen, telkens om de 6 uur toe te dienen.

De volgende tabel vormt een richtlijn voor de bovenste limiet van deze dosis :

Lichaamsgewicht	Dosis om de 6 uur
kg	Tabletten forte
32	1
48	1 □
64	2
80	2 □

Voor de profylaxe van Pneumocystis jirovecii-pneumonie bedraagt de aanbevolen dosis bij volwassenen en kinderen boven de 12 jaar 1 tablet Bactrim forte per dag.

Bij kinderen bedraagt de aanbevolen dosis TMP 150 mg/m²/dag en SMZ 750 mg/m²/dag per os verdeeld over 2 gelijke doses per dag, gedurende 3 opeenvolgende dagen per week. De totale dagdosis mag niet meer bedragen dan 320 mg TMP en 1600 mg SMZ.

De volgende tabel geeft een richtlijn voor de dosis bij kinderen:

Lichaamsoppervlakte	Dosis om de 12 uur
(m ²)	Tablet forte
1,06	1/2

- Nocardiose :

De dosis die bij volwassenen wordt aanbevolen, bedraagt 480 tot 640 mg TMP en 2400 tot 3200 mg SMZ (3 tot 4 tabletten forte) per dag gedurende minstens 3 maanden. Deze dosis moet worden aangepast volgens de leeftijd, het gewicht, de nierfunctie en de ernst van de ziekte. Een behandelingsduur van 18 maanden werd gerapporteerd.

- Prostatitis en acute brucellose :

De behandeling moet vaak gedurende een periode van ongeveer 4 weken worden voortgezet.

- Nierinsufficiëntie :

De dosis moet worden aangepast volgens de creatinineklaring.

Creatinineklaring	Aanbevolen dosis
> 30 ml/min.	Normale dosis
15-30 ml/min.	De dosis met de helft verlagen
< 15 ml/min.	Bactrim mag enkel worden gebruikt indien de patiënt regelmatige hemodialyse krijgt (zie rubriek 4.3).

Patiënten in hemodialyse :

Bij patiënten in hemodialyse dient men aanvankelijk een normale oplaaddosis TMP-SMZ toe te dienen, gevolgd door een supplementaire dosis gelijk aan de helft van de oorspronkelijke dosis na elke hemodialyse sessie.

Bij een peritoneale dialyse is er een minimale klaring van de toegediende TMP en SMZ. Gebruik van TMP-SMZ bij patiënten die een peritoneale dialyse krijgen is niet aanbevolen.

Leverinsufficiëntie

Thans beschikbare gegevens staan omschreven in rubrieken 4.3, 4.4, 4.8, en 5.2. Aanbevelingen over de dosering kunnen echter niet worden verschaft.

Wijze van toediening

Bactrim met genoeg water innemen, bij voorkeur na de maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Prematuren en pasgeborenen van minder dan 6 weken.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Ernstige nierinsufficiëntie gekenmerkt door een creatinineklaring van < 15 ml/min (met uitzondering van de patiënten onder regelmatige hemodialyse, zie rubriek 4.2 Bijzondere posologieën).
- Gelijktijdige toediening van dofetilide (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Om het risico op ongewenste effecten tot een minimum te beperken, moet de duur van de behandeling met Bactrim zo kort mogelijk worden gehouden, vooral bij bejaarden.

Ernstige ongewenste effecten

Een fatale afloop werd - hoewel zelden - gerapporteerd in relatie met bepaalde ongewenste effecten zoals bloeddyscrasie, ernstige ongewenste huidreacties zoals het syndroom van Stevens-Johnson (ernstig polymorf exsudatief erytheem), toxische epidermale necrolyse (bulleuze erythrodermie met epidermolysen of syndroom van Lyell), het DRESS-syndroom (geneesmiddelenreactie (overgevoeligheidssyndroom) 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.

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.

Hypersensibiliteit en allergische reacties

In geval van een huidreactie of elke andere ernstige bijwerking moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet.

Bactrim moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met antecedenten van ernstige allergie en asthma bronchiale.

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.

Renale effecten

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

Nauwe controle van het serumkalium en de nierfunctie is vereist bij patiënten die Bactrim in hoge doses krijgen, zoals het geval is bij patiënten met Pneumocystis jirovecii-pneumonie, of bij patiënten die Bactrim in standaarddoses krijgen en onderliggende aandoeningen van het kaliummetabolisme of nierinsufficiëntie vertonen, of die geneesmiddelen krijgen die hyperkaliëmie veroorzaken (zie rubriek 4.5).

Bijzondere populaties

Het risico op ongewenste ernstige effecten stijgt bij bejaarden of in aanwezigheid van risicofactoren, zoals nier- en/of leverinsufficiëntie, of bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (in dit geval kan het risico verband houden met de dosis en de behandelingsduur).

Hemofagocytair lymfohistiocytose (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.

In geval van nierinsufficiëntie moet de dosis worden aangepast volgens de bijzondere richtlijnen (zie rubriek 4.2). Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 15-30 ml/min) die TMP-SMZ toegediend krijgen moeten nauwgezet gecontroleerd worden op symptomen en tekenen van toxiciteit zoals misselijkheid, braken en hyperkaliëmie.

Behalve in uitzonderlijke gevallen mag Bactrim niet worden toegediend aan patiënten met ernstige hematologische stoornissen.

Gezamenlijke gevallen van pancytopenie werden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met een combinatie van trimethoprim en methotrexaat (zie rubriek 4.5).

Bij bejaarden of bij patiënten met voorafbestaande foliumzuurdeficiëntie of nierinsufficiëntie kunnen hematologische afwijkingen wijzend op een foliumzuurdeficiëntie optreden. Deze afwijkingen

verdwijnen na toediening van een behandeling met folinezuur.

Gezien de mogelijkheid van hemolyse mag Bactrim niet worden toegediend aan patiënten met G6PD-deficiëntie tenzij Bactrim absoluut noodzakelijk is, en dan nog enkel in minimale doses.

Zoals met elk geneesmiddel dat sulfamiden bevat, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met porfyrie of schildklierlijden.

Patiënten die traag acetyleren, vertonen gemakkelijker idiosyncratische reacties op sulfamiden.

Het gelijktijdige gebruik van spironolacton samen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hyperkaliëmie veroorzaken (zoals TMP), kan leiden tot ernstige hyperkaliëmie.

Langdurige behandeling

Een periodieke controle van het bloedbeeld wordt aanbevolen bij langdurige behandeling. Als de bloedcellen aanzienlijk dalen, moet de behandeling worden onderbroken.

Bij patiënten die gedurende lange tijd worden behandeld (vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie) moeten urine-onderzoeken en de nierfunctiecontroles regelmatig worden uitgevoerd. Tijdens de behandeling moet worden gezorgd voor een voldoende vochtinname en urineproductie om kristallurie te voorkomen. De vorming van nierstenen die geheel of gedeeltelijk bestaan uit sulfamethoxazolmetabolieten is waargenomen (zie rubriek 4.8).

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Trimethoprim is een remstof van de organische kationentransporter-2 (OCT2) en een zwakke remstof van CYP2C8. Sulfamethoxazole is een zwakke remstof van CYP2C9.

Systemische blootstelling aan geneesmiddelen die worden overgebracht door de OCT2 kan toenemen bij gelijktijdige toediening van TMP-SMZ. Voorbeelden hiervan zijn: dofetilide, amantadine, memantine en lamivudine.

TMP-SMZ mag nooit worden toegediend in combinatie met dofetilide (zie rubriek 4.3).

Gegevens tonen aan dat TMP remmend werkt tegen nieruitscheiding van dofetilide. De associatie van 160 mg TMP en 800 mg SMZ tweemaal daags gelijktijdig toegediend met 500 mg dofetilide veroorzaakt een stijging van 103% van de AUC concentratie-tijd van dofetilide en een stijging van 93% van de maximale concentratie (C_{max}) van dofetilide. Dofetilide kan ernstige ventriculaire aritmieën veroorzaken die gepaard gaan met een verlenging van het QT interval met inbegrip van torsades de pointes die rechtstreeks in verband staan met de dofetilide plasmaconcentratie.

Patiënten die amantadine of memantine krijgen toegediend, hebben mogelijk een verhoogd risico op ongewenste neurologische effecten zoals delirium en myoclonus.

Systemische blootstelling aan geneesmiddelen die hoofdzakelijk door de CYP2C8 worden gemetaboliseerd kan toenemen bij gelijktijdige toediening van TMP-SMZ. Voorbeelden hiervan zijn paclitaxel, amiodarone, dapsone, repaglinide, rosiglitazone en pioglitazone.

Paclitaxel en amiodarone hebben een nauwe therapeutische index en daarom wordt gelijktijdige toediening met TMP-SMZ niet aanbevolen.

Dapsone en TMP-SMZ kunnen beiden methemoglobinemie veroorzaken. Daarom bestaat er een farmacokinetische en -dynamische mogelijkheid. Patiënten die gelijktijdig dapsone en TMP-SMZ krijgen, zullen worden gecontroleerd op methemoglobinemie. Indien mogelijk worden alternatieve behandelingen overwogen.

Patiënten die repaglinide, rosiglitazone of pioglitazone krijgen toegediend, zullen geregeld gecontroleerd worden op hypoglycemie.

Systemische blootstelling aan geneesmiddelen die hoofdzakelijk door de CYP2C9 worden gemetaboliseerd kan toenemen bij gelijktijdige toediening van TMP-SMZ. Voorbeelden hiervan zijn coumarines (warfarine, acenocoumarol, phenprocoumone), fenytoïne, en derivaten van sulfonyleureum (glibenclamide, gliclazide, glipizide, chlorpropamide, en tolbutamide).

De bloedstolling zal worden gecontroleerd bij patiënten die coumarines krijgen toegediend.

Een toename van 39% van de halfwaardetijd en een afname van 27% van de klaring van fenytoïne zijn geconstateerd ten gevolge van de toediening van standaard doseringen TMP-SMZ. Patiënten die fenytoïne krijgen toegediend, zullen worden gecontroleerd op tekenen van toxiciteit van fenytoïne.

Patiënten die sulfonyleureum-derivaten krijgen toegediend (met inbegrip van glibenclamide, gliclazide, glipizide, chlorpropamide en tolbutamide), zullen geregeld worden gecontroleerd op hypoglycemie.

Een toename van de digoxinespiegel in het bloed kan optreden bij een concomitante behandeling met TMP-SMZ, met name bij ouderen. De digoxineserumspiegel zal worden gecontroleerd.

Farmacodynamische interacties en interacties met onbekende mechanismen

De incidentie en ernst van myelotoxische en nefrotoxische bijwerkingen kan worden verhoogd als TMP-SMZ gelijktijdig wordt toegediend 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 TMP-SMZ en dergelijke geneesmiddelen worden behandeld moeten gecontroleerd worden op hematologische en/of niertoxiciteit.

Gelijktijdige toediening van clozapine, een geneesmiddel dat in vele gevallen een agranulocytose kan veroorzaken, moet worden vermeden.

Een toename van de incidentie van trombocytopenie is geconstateerd bij ouderen die gelijktijdig enkele diuretica kregen toegediend, hoofdzakelijk thiaziden. De bloedplaatjes van patiënten die diuretica krijgen, zullen geregeld worden gecontroleerd.

Sulphonamiden, met inbegrip van sulphamethoxazole, kunnen in competitie treden met de eiwitbinding en het renaal transport van methotrexaat en kunnen zodoende de vrije fractie van methotrexaat en de systemische blootstelling aan methotrexaat doen toenemen. Gevallen van pancytopenie zijn geconstateerd bij patiënten die een combinatie nemen van trimethoprim en methotrexate (zie rubriek 4.4). Trimethoprim heeft een geringe affiniteit voor het dehydrofolaatreductase van de mens, maar kan de toxiciteit van methotrexaat verhogen, vooral in geval van andere risicofactoren, zoals hoge leeftijd, hypoalbuminemie, een verminderde nierfunctie of een verminderde ruggenmergreserve. Dergelijke ongewenste medicamenteuze reacties kunnen vooral optreden als methotrexaat in hoge doses wordt toegediend. Het wordt aanbevolen deze patiënten te behandelen met calciumfolinaat om de effecten op de hemapoëse tegen te gaan.

Occasionele rapporten laten uitschijnen dat patiënten die pyrimethamine krijgen als profylaxe tegen malaria in een dosis hoger dan 25 mg per week, een megaloblastische anemie kunnen ontwikkelen als ze tegelijkertijd TMP-SMZ krijgen.

Wegens de kaliumsparende effecten van TMP-SMZ is voorzichtigheid geboden bij de concomitante toediening van TMP-SMZ en van andere producten die de kaliëmie verhogen, zoals remmers van het angiotensineconverterende enzym en angiotensinereceptorantagonisten en kaliumsparende diuretica zoals spironolactone. In aanvulling op andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hyperkaliëmie

veroorzaken, kan gelijktijdig gebruik van spironolacton met trimethoprim-sulfamethoxazol (co-trimoxazol) resulteren in klinisch relevante hyperkaliëmie.

Een reversibele verslechtering van de nierfuncties is geconstateerd bij patiënten die behandeld worden met Bactrim en ciclosporine ten gevolge van een niertransplantatie.

Speciale patiëntengroepen

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd onder speciale patiëntengroepen, ook niet onder kinderen en adolescenten.

Invloeden op diagnostische methodes:

TMP-SMZ, en vooral dan het bestanddeel TMP, kan interfereren met de dosering van de serumspiegel van methotrexaat met de methode van competitieve eiwitbinding als het bacteriële dihydrofolaatreductase als bindingseiwit wordt gebruikt. Er treedt echter geen interferentie op bij dosering van methotrexaat met een radio-immunologische methode.

De aanwezigheid van TMP en SMZ kan ook interfereren met de dosering van creatinine door middel van de Jaffé-reactie met picrinezuur in alkalisch milieu. Deze interferentie verhoogt de normale waarden met 10%.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het risico op aangeboren afwijkingen werd niet op een consistente wijze aangetoond bij behandelingen met co-trimoxazol bij de vrouw in het begin van de zwangerschap. Twee grote observationele onderzoeken suggereren dat het risico op spontane abortus 2 tot 3,5-maal verhoogd is bij vrouwen behandeld met TMP alleen of in combinatie met SMZ tijdens de eerste trimester van de zwangerschap vergeleken met geen blootstelling aan antibiotica of blootstelling aan penicillinen. In dierproeven werd bij zeer hoge doseringen een toxiciteit op de reproductie aangetoond (zie rubriek 5.3). Deze misvormingen zijn kenmerkend voor antagonering van foliumzuur.

Aangezien TMP en SMZ de placenta passeren en dus kunnen interfereren met het foliumzuurmetabolisme van de foetus, mag Bactrim tijdens de zwangerschap enkel worden gebruikt als het verwachte voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus. Bij behandeling met Bactrim wordt aanbevolen aan een vrouw tijdens de zwangerschap of bij zwangerschapswens dagelijks 5 mg foliumzuur toe te dienen. In het laatste stadium van de zwangerschap moet Bactrim in de mate van het mogelijke worden vermeden gezien het risico op kernicterus bij de pasgeborene. (zie rubriek 5.2, Distributie).

Borstvoeding

De twee bestanddelen van Bactrim komen terecht in de moedermelk. Hoewel de zuigeling bij borstvoeding slechts een kleine hoeveelheid Bactrim inneemt, moeten de eventuele risico's voor het kind (kernicterus, overgevoeligheid) worden afgewogen tegen het verhoopte nuttig effect voor de moeder. (zie rubriek 5.2, Distributie).

Vruchtbaarheid

Niet van toepassing.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

(a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn huiduitslag en gastrointestinale aandoeningen.

(b) Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentiecategorieën zijn als volgt:

zeer vaak ($\geq 1/10$) ; vaak ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; soms ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ; zelden ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) ; zeer zelden ($< 1/10.000$); frequentie onbekend (kan niet worden ingeschat op basis van de beschikbare gegevens).

Bijwerkingen bij de algemene populatie van patiënten die worden behandeld met TMP-SMZ

De frequentiecategorieën in de tabel hieronder zijn hoofdzakelijk verkregen aan de hand van gegevens van klinische studies die zijn uitgevoerd onder 1085 patiënten die zijn behandeld met Bactrim IV voor diverse infecties. De frequentiecategorieën van bijwerkingen die tijdens de klinische studie niet zijn opgetreden bij de geobserveerde patiënten, zijn gebaseerd op schattingen afkomstig uit rapporten of gepubliceerde gegevens.

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie onbekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Schimmelinfecties, zoals candidiasis			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Methemoglobinemie, Anemie (megaloblastisch, hemolytisch/ auto-immuun, aplastisch) Leukopenie, Granulocytopenie Trombopenie	Agranulocytose Pancytopenie	
Immuunsysteemaandoeningen				Allergische- en/of overgevoeligheidsreacties (koorts, anafylactoïde reacties, angio-oedeem serumziekte)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hypoglycemie		
Psychische stoornissen				Hallucinaties	
Zenuwstelselaandoeningen		Convulsies	Neuropathie (met inbegrip van perifere neuritis en paresthesieën)	Ataxie Aseptische meningitis of symptomen die een meningitis nabootsen	Cerebrale vasculitis
Oogaandoeningen				Uveïtis	Retinale vasculitis.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				Oorsuizen Duizeligheid	
Hartaandoeningen				Allergische myocarditis	
Bloedvataandoeningen				Purpura Henoch-Schönlein-purpura	Vasculitis, Necrotiserende vasculitis, Granulomatose met polyangiïtis, Polyarteritis nodosa.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Longinfiltraten Allergische of eosinofiele alveolitis	Longvasculitis.
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Diarree			Acute pancreatitis

	Pruritus	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts, meestal gepaard met een maculopapuleuze rash	
Onderzoeken	Hyperkaliëmie	Hyponatremie

(c) Omschrijving van enkele bijwerkingen

De meeste vastgestelde hematologische afwijkingen waren licht, asymptomatisch en reversibel bij stopzetting van de behandeling.

Zoals met elk ander geneesmiddel kunnen allergische reacties optreden bij patiënten die overgevoelig zijn voor de ingrediënten. De meest voorkomende huidreacties die werden waargenomen met Bactrim waren over het algemeen mild en snel reversibel na stopzetting van het geneesmiddel.

Longinfiltraten gerapporteerd bij eosinofiele of allergische alveolitis kunnen zich manifesteren in symptomen als hoest of kortademigheid (zie rubriek 4.4).

Een hoge dosis TMP, zoals wordt gebruikt bij patiënten met een Pneumocystis jirovecii-pneumonie, zorgt voor een progressieve, maar reversibele stijging van de serumkaliumconcentraties bij een vrij groot aantal patiënten. Zelfs in de aanbevolen dosis kan TMP hyperkaliëmie veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan patiënten met onderliggende stoornissen van het kaliummetabolisme of met nierinsufficiëntie of patiënten die geneesmiddelen krijgen die hyperkaliëmie veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Gevallen van hypoglycemie werden gerapporteerd bij behandeling van patiënten zonder diabetes onder behandeling met TMP-SMZ, gewoonlijk na enkele dagen behandeling (zie rubriek 4.5). Het risico is hoger bij patiënten met nierinsufficiëntie, leverlijden of ondervoeding en bij patiënten die hoge doses TMP-SMZ krijgen.

Geïsoleerde gevallen van acute pancreatitis werden gerapporteerd; meerdere van die patiënten vertoonden een ernstige ziekte zoals AIDS.

Gevallen van urolithiasis zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met co-trimoxazol. Nierstenen gevormd door aggregatie van N-acetylsulfamethoxazol-kristallen (100% of gedeeltelijk) zijn beschreven. Een causaal verband is specifiek gedefinieerd voor urolithiasis bestaande uit Bactrim-metaboliëten (100% of gedeeltelijk), wanneer aan specifieke patiëntrisicofactoren is voldaan, zoals kristallurie of verminderde urineproductie (zie rubriek 4.4).

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 (zie hieronder voor details).

Voor België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Galileelaan 5/03
1210 BRUSSEL
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

Voor Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Symptomen :

De symptomen van een acute overdosering kunnen de volgende zijn : nausea, braken, diarree, hoofdpijn, vertigo, sufheid, mentale en gezichtsstoornissen; kristallurie, hematurie en anurie kunnen optreden in ernstige gevallen.

In geval van chronische overdosering kan een hypoplasie van het beenmerg optreden, die zich manifesteert als trombopenie of leukopenie, en andere vormen van bloeddyscrasie ten gevolge van folinezuurdeficiëntie.

Behandeling :

Naargelang van de symptomen kunnen de volgende maatregelen worden genomen : voorkomen van verdere inname, de renale excretie verhogen door geforceerde diurese (alkalinisatie van de urine verhoogt de eliminatie van SMZ), hemodialyse (peritoneale dialyse is niet efficiënt), controle van de bloedformule en de elektrolyten. Indien een significante bloeddyscrasie of icterus optreedt, moet een specifieke behandeling van deze complicaties worden ingesteld. Om de effecten van TMP op de hematopoëse te neutraliseren, kan een dosis van 3-6 mg calciumfolinaat i.m. gedurende 5 tot 7 dagen worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddel tegen infecties met systemische werking, antibacterieel, associatie van een sulfamide (sulfomethoxazole) en trimethoprim; ATC-code: J01EE01

Bactrim (co-trimoxazol) is een bactericide antibioticum dat bestaat uit een combinatie van twee actieve bestanddelen, nl. sulfamethoxazol (SMZ) en trimethoprim (TMP), in een verhouding van 5 op 1. Deze twee bestanddelen werken in synergie door gelijktijdige blokkade van twee enzymen die opeenvolgende reacties van het folinezuurmetabolisme katalyseren. Het folinezuurmetabolisme is essentieel voor de overleving van talrijke micro-organismen. In vitro heeft deze combinatie een bactericide werking in concentraties die bij gebruik van beide bestanddelen afzonderlijk slechts een bacteriostatische werking hebben. Dankzij dit werkingsmechanisme is het risico op het optreden van resistentie tot een minimum beperkt. Bactrim blijft vaak actief op kiemen die resistent zijn tegen één van zijn twee bestanddelen. Het mechanisme van bacteriële resistentie bestaat gewoonlijk in de productie van nieuwe plasmide-enzymen die resistent of partieel resistent zijn tegen TMP of SMZ.

Het in vitro antibacteriële spectrum van Bactrim omvat tal van grampositieve en gramnegatieve kiemen, hoewel de gevoeligheid kan afhangen van de geografische ligging :

*Micro-organismen die gewoonlijk gevoelig zijn (MIC < 80 mg/l)**

Kokken : *Branhamella catarrhalis*.

Gramnegatieve bacillen : *Haemophilus influenzae* (al dan niet β -lactamaseproducerend), *Haemophilus parainfluenzae*, *E. coli*, *Citrobacter freundii*, andere *Citrobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, andere *Klebsiella* spp., *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, andere *Serratia* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*, andere *Yersinia* spp., *Vibrio cholerae*. Andere gramnegatieve bacteriën : *Edwardsiella tarda*, *Alcaligenes faecalis*, *Pseudomonas cepacia*, *Burkholderia* (*Pseudomonas*), *pseudomallei*.

Op basis van de klinische ervaring moeten de volgende micro-organismen als gevoelig worden beschouwd : *Brucella*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis jirovecii*, *Cyclospora cayetanensis*.

*Micro-organismen die gedeeltelijk gevoelig zijn (MIC = 80-160 mg/l)**

Kokken : *Staphylococcus aureus* (methicillinegevoelig en -resistent), *Staphylococcus* spp. (coagulase-negatief), *Streptococcus pneumoniae* (penicillinegevoelig en -resistent).

Gramnegatieve bacillen : *Haemophilus ducreyi*, *Providencia rettgeri*, andere *Providencia* spp., *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Stenotrophomonas maltophilia* (vroeger *Xanthomonas maltophilia*).

Andere gramnegatieve bacteriën : *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (voornamelijk *A. baumannii*), *Aeromonas hydrophila*.

*Resistente micro-organismen (MIC > 160 mg/l)**

Mycoplasma spp., *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*.

* SMZ-equivalenten

Als Bactrim op empirische basis wordt voorgeschreven, moet men een idee hebben over de lokale frequentie van resistentie tegen Bactrim van de bacteriën die betrokken zijn bij de behandelde infectie.

Om resistentie uit te sluiten, vooral als de infectie kan veroorzaakt zijn door een gedeeltelijk gevoelige pathogene kiem, moet de gevoeligheid van het isolaat worden bepaald.

De gevoeligheid voor Bactrim kan worden bepaald met gestandaardiseerde methoden, zoals de diffusietests (schijfje) of de dilutietests, die door het "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) worden aanbevolen.

De gevoeligheidscriteria aanbevolen door het EUCAST worden in onderstaande tabel aangegeven.

EUCAST breekpunten :

		Dilutietest ^a , MIC (µg/ml)	
		TMP	SMZ
<i>Enterobacteriaceae</i>	Gevoelig	≤ 2	≤ 38
	Resistent	> 4	> 76
<i>Acinetobacter</i> spp.	Gevoelig	≤ 2	≤ 38
	Resistent	> 4	> 76
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^b	Gevoelig	≤ 4	≤ 76
	Resistent	> 4	> 76
<i>Staphylococcus</i> spp.	Gevoelig	≤ 2	≤ 38
	Resistent	> 4	> 76
<i>Enterococcus</i> spp. ^c	Gevoelig	≤ 0,03	≤ 0,57
	Resistent	> 1	> 19
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Gevoelig	≤ 1	≤ 19
	Resistent	> 2	> 38
<i>Streptococcus</i> groepen A, B, C en G	Gevoelig	≤ 1	≤ 19
	Resistent	> 2	> 38
<i>Haemophilus influenzae</i> & <i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Gevoelig	≤ 0,5	≤ 9,5
	Resistent	> 1	> 19
<i>Listeria monocytogenes</i>	Gevoelig	≤ 0,06	≤ 1,14
	Resistent	> 0,06	> 1,14
<i>Pasteurella multocida</i>	Gevoelig	≤ 0,25	≤ 4,75
	Resistent	> 0,25	> 4,75
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Gevoelig	≤ 0,5	≤ 9,5
	Resistent	> 1	> 19

^a TMP:SMZ op een verhouding van 1:19

^b brekpunten op basis van een hoge dosis behandeling, ≥ 240 mg TMP en 1,2 g SMZ samen toegediend tweemaal per dag

° De activiteit van TMP en TMP-SMZ is twijfelachtig tegen enterococcon, daarom is de wild type populatie als intermediair gevoelig gecategoriseerd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening worden SMZ en TMP snel en volledig in het bovenste maagdarmkanaal geabsorbeerd. Na inname van een eenmalige dosis van 800 mg SMZ + 160 mg TMP (= 1 tablet Bactrim forte) worden de piekplasmaconcentraties bereikt in 1 tot 4 uur. De piekconcentraties bedragen 1,5-3 µg/ml voor TMP en 40-80 µg/ml voor SMZ. Na herhaalde toediening van de hierboven genoemde dosering om de 12 uur variëren de minimale plasmaconcentraties in steady state, die na 2 tot 3 dagen worden bereikt, tussen 1,3 en 2,8 µg/ml voor TMP en tussen 32 en 63 µg/ml voor SMZ.

Biodisponibiliteit

TMP en SMZ worden compleet geabsorbeerd, zoals ook de absolute orale biodisponibiliteit bewijst, die voor beide stoffen 100% bedraagt.

Distributie

Het distributievolume van TMP bedraagt ongeveer 1,6 l/kg en dit van SMZ ongeveer 0,2 l/kg. De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 62% voor SMZ en 37% voor TMP.

Vastgesteld werd dat TMP beter penetreert dan SMZ in niet-ontstoken prostaatweefsel, zaadvocht, vaginale secreties, speeksel, ontstoken en normaal longweefsel en galvocht. Beide bestanddelen dringen even goed in het cerebrosпинаal vocht en de humor aquosus.

Grote hoeveelheden TMP en kleinere hoeveelheden SMZ diffunderen naar het interstitieel vocht en andere extravasculaire lichaamsvochten. De concentraties van TMP en SMZ zijn hoger dan de minimale inhibitorische concentraties ten opzichte van de meeste gevoelige kiemen.

Bij de mens worden TMP en SMZ gedetecteerd in foetale weefsels (placenta, lever, longen), navelstrengbloed en amnionvocht, wat erop wijst dat beide bestanddelen doorheen de placenta gaan. De foetale concentraties van TMP zijn over het algemeen vergelijkbaar met de concentraties bij de moeder; de concentraties van SMZ zijn lager dan de concentraties bij de moeder (zie rubriek 4.6 Zwangerschap).

Beide bestanddelen worden in de moedermelk uitgescheiden. De concentratie van TMP in de moedermelk is vergelijkbaar met de plasmaconcentratie bij de moeder; de concentratie van SMZ in de moedermelk is lager dan de plasmaconcentraties bij de moeder (zie rubriek 4.6 Borstvoeding).

Metabolisme

TMP wordt voor ongeveer 30% gemetaboliseerd. . Op basis van de resultaten van een in vitro onderzoek met humane levermicrosomen kan de betrokkenheid van CYP3A4, CYP1A2 in CYP2C9 in het oxidatieve metabolisme van TMP niet worden uitgesloten.

De belangrijkste metabolieten van TMP zijn de 1- en 3-oxiden en de 3- en 4-hydroxiderivaten; sommige metabolieten zijn microbiologisch actief.

Ongeveer 80% van een dosis SMZ wordt in de lever gemetaboliseerd, vooral door het derivaat geacetyleerd N₄ (≈ 40% van de dosering) en in mindere mate door conjugatie met glucuronzuur (tot een glucuronide). SMZ ondergaat eveneens een oxydatief metabolisme. De eerste stap van de oxidatieve weg, die leidt tot het hydroxylamine derivaat, wordt gekatalyseerd door CYP2C9.

Eliminatie

SMZ en TMP hebben een vrijwel gelijkaardige eliminatiehalfwaardetijd (gemiddeld 10 uur voor TMP en 11 uur voor SMZ). Beide bestanddelen en hun metabolieten worden bijna volledig door de nieren uitgescheiden (door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie) zodat beide in de urine concentraties bereiken die veel hoger zijn dan hun concentraties in het bloed. Ongeveer tweederde van de TMP-dosering en een vijfde van de SMZ-dosering worden in de urine ongewijzigd uitgescheiden. De totale

plasmaklaring van TMP is 1.9 ml/min/kg. De plasmaklaring van SMZ is 0,32 ml/min/kg. Een kleine fractie van elk bestanddeel wordt in de feces uitgescheiden.

Farmacokinetiek in bijzondere klinische situaties

Kinderen

In de pediatrie populatie met een normale nierfunctie is de farmacokinetiek van beide bestanddelen van Bactrim, TMP en SMZ, leeftijdsgebonden. De eliminatie van TMP-SMZ is lager bij pasgeborenen tijdens de eerste twee levensmaanden; vervolgens vertonen TMP en SMZ alle twee een hogere eliminatie met een hogere lichaamsklaring en een kortere eliminatiehalfwaardetijd. De verschillen zijn het grootst bij jonge zuigelingen (> 1,7 maand tot 24 maand) en verminderen met de leeftijd, in vergelijking met jonge kinderen (1 jaar tot 3,6 jaar), kinderen (7,5 jaar en < 10 jaar) en volwassenen (zie rubriek 4.2).

Ouderen

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

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15 tot 30 ml/min.) neemt de eliminatiehalfwaardetijd van beide bestanddelen toe, waardoor de dosis moet worden aangepast. Intermittente of onafgebroken ambulante peritoneale dialyse draagt niet aanzienlijk bij aan de eliminatie van TMP-SMZ. TMP en SMZ worden in een significante mate geëlimineerd tijdens de hemodialyse en hemofiltratie. Voorgesteld wordt om de dosering TMP-SMZ met 50% te verhogen na elke hemodialyse. Bij kinderen met een nierinsufficiëntie ($CL_{cr} < 30$ ml/min) vermindert de klaring van TMP en wordt de eliminatiehalfwaardetijd verlengd. De dosis TMP-SMZ bij kinderen met nierinsufficiëntie zal gebaseerd zijn op de nierfunctie (zie rubriek 4.2 bijzondere dosis / nierinsufficiëntie).

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van TMP en van SMZ bij patiënten met een gematigde of ernstige leverinsufficiëntie wijkt niet significant af van dan die van mensen die in goede gezondheid verkeren.

Patiënten die lijden aan cystische fibrose

De nierklaring van TMP en de metabolische klaring van SMZ zijn verhoogd bij patiënten met een cystische fibrose. Hierdoor is de totale plasmaklaring toegenomen en de eliminatiehalfwaardetijd afgenomen voor beide geneesmiddelen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij dieren kunnen zeer hoge doses co-trimoxazol foetale misvormingen veroorzaken die typisch zijn voor foliumzuurantagonisten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polyvidon, natriumamyloglycolaat, magnesiumstearaat, natriumdocusaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (alu/PVC) met 10 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

EUMEDICA Pharmaceuticals GmbH
Basler Strasse 126
DE-79540 Lörrach
Duitsland

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

BE109304
LU: 0178/07109487

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 november 1977
Datum van laatste verlenging: 02 juli 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2023
Goedkeuringsdatum: 11/2023