

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EUSAPRIM 80 mg/400 mg tabletten
EUSAPRIM Forte 160 mg/800 mg tabletten
EUSAPRIM 40 mg/200 mg/5 ml suspensie voor oraal gebruik
Co-trimoxazol (trimethoprim + sulfamethoxazol)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet EUSAPRIM bevat 80 mg trimethoprim en 400 mg sulfamethoxazol.
Elke tablet EUSAPRIM Forte bevat 160 mg trimethoprim en 800 mg sulfamethoxazol.

De suspensie voor oraal gebruik bevat 40 mg trimethoprim en 200 mg sulfamethoxazol per 5 ml.

Hulpstoffen met bekend effect:
Orale suspensie:

EUSAPRIM suspensie voor oraal gebruik bevat ook 3,25 g sorbitol (E420), 5 mg methylparahydroxybenzoaat (E218), 5 mg natriumbenzoat en minder dan 100 mg ethanol per 5 ml.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

- Tabletten
- Suspensie voor oraal gebruik

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

EUSAPRIM mag enkel gebruikt worden als, volgens het advies van de arts, de voordelen van de behandeling opwegen tegen de eventuele risico's. Het gebruik van één enkel doeltreffend antibacterieel middel moet overwogen worden.

De in-vitro gevoeligheid van bacteriën toont een geografische variabiliteit en een variabiliteit in de tijd; er moet steeds rekening gehouden worden met de plaatselijke situatie bij het kiezen van een antibiotische behandeling.

EUSAPRIM is geïndiceerd voor gebruik bij kinderen van 6 weken en ouder voor de behandeling van infecties die worden veroorzaakt door gevoelige kiemen:

Infecties van de luchtwegen:

Behandeling en preventie van pneumonie door *Pneumocystis jiroveci* (zie rubriek 4.2).

Infecties van de urinewegen:

Behandeling van acute, niet-verwikkelde infecties van de urinewegen. Het is aanbevolen niet-verwikkelde infecties van de urinewegen met één enkel doeltreffend antibacterieel middel te behandelen eerder dan met een combinatie.

Gastro-intestinale infecties:

Clinici moeten weten dat de eerstelijnsbehandeling bij de therapeutische aanpak van alle patiënten met

diarree bestaat in het behoud van een adequate hydratatie.
Behandeling van reizigersdiarree als de kiem *in vitro* gevoelig bleek.

Andere bacteriële infecties te wijten aan gevoelige kiemen:

Er bestaat een zeker aantal andere bacteriële infecties door gevoelige kiemen waarvoor een behandeling met EUSAPRIM geschikt kan zijn; het gebruik van EUSAPRIM in deze omstandigheden moet gebaseerd zijn op klinische ervaring en op plaatselijke in-vitrogegevens.

Parenterale toediening van EUSAPRIM is aangewezen in gevallen waar orale toediening onmogelijk is (zie Samenvatting van de productkenmerken van EUSAPRIM oplossing voor infusie).

Zie rubriek 5.1 voor meer informatie.

Officiële richtlijnen met betrekking tot het juiste gebruik van antibiotica dienen in acht te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

ACUTE INFECTIES:

EUSAPRIM moet gegeven worden tot 2 dagen nadat de symptomen verdwenen zijn. Bij de meeste patiënten zal een behandeling van minstens 5 dagen nodig zijn.

Wanneer na 7 dagen behandeling geen klinische verbetering is opgetreden, moet de behandeling opnieuw geëvalueerd worden.

Een behandeling van korte duur, van 1 tot 3 dagen, bleek een doeltreffend alternatief voor de standaarddosis in geval van een acute en niet-verwikkelde infectie van de lage urinewegen.

PATIENTEN MET NORMALE NIERFUNCTIE:

- Volwassenen (> 18 jaar) en adolescenten ouder dan 12 jaar:

	tabletten	tabletten Forte
Standaarddosis	2 x 2 tabletten/dag	2 x 1 tablet/dag

- Kinderen in de leeftijd van 6 weken tot 12 jaar oud:

Kinderen krijgen een dosis in functie van hun leeftijd, aangezien farmacokinetische studies hebben aangetoond dat trimethoprim en sulfamethoxazol door jonge kinderen sneller worden uitgescheiden (zie rubriek 5.2).

De dosering voor kinderen komt overeen met circa 6 mg trimethoprim en 30 mg sulfamethoxazol per kg lichaamsgewicht per dag, verspreid over twee innamen. Bij zeer ernstige infecties kan anderhalve maal deze dosis worden gegeven.

In onderstaande tabel staan de therapeutische schema's voor kinderen, op basis van de leeftijd van het kind:

Leeftijd	suspensie voor oraal gebruik	tabletten	tabletten Forte
6 weken - 6 maanden	2 x 1 maatje van 2,5 ml (= 2 x 2,5 ml)/dag	-	-
6 maanden - 6 jaar	2 x 1 maatje van 5 ml (= 2 x 5 ml)/dag	2 x 1/2 tabl./dag	-
6 jaar - 12 jaar	2 x 2 maatjes van 5 ml (= 2 x 10 ml)/dag	2 x 1 tabl./dag	2 x 1/2 tabl./dag

- Kinderen jonger dan 6 weken:

Voor prematuren en kinderen jonger dan 6 weken is het gebruik van EUSAPRIM niet aangewezen.

- Bejaarden (zie rubriek 4.4)

PATIËNTEN MET NIERINSUFFICIËNTIE

- Volwassenen (> 18 jaar) en adolescenten ouder dan 12 jaar: Er is geen informatie beschikbaar voor kinderen in de leeftijd van 12 jaar en jonger met nierinsufficiëntie. Voor een beschrijving van de farmacokinetische parameters van beide componenten van EUSAPRIM (TMP en SMZ) in de pediatrie populatie met normale nierfunctie: zie rubriek 5.2.

Creatinineklaring ml/min.	tabletten	tabletten Forte
> 30	2 x 2 tabl./dag	2 x 1 tabl./dag
15 – 30	2 x 1 tabl./dag	1 x 1 tabl./dag
< 15	niet aanbevolen	niet aanbevolen

Het is aanbevolen om de sulfamethoxazolspiegels om de 2 - 3 dagen te bepalen en dit 12 uur na de toediening van EUSAPRIM.

Wanneer de sulfamethoxazolspiegel de 150 µg/ml overschrijdt, dient de behandeling onderbroken te worden tot deze spiegel gedaald is tot onder 120 µg/ml.

Wanneer de dosering wordt uitgedrukt in "tabletten", worden tabletten voor volwassenen bedoeld, namelijk trimethoprim BP 80 mg en sulfamethoxazol BP 400 mg. Als andere formuleringen moeten worden gebruikt, moeten die op gepaste wijze worden aangepast.

PNEUMOCYSTIS JIROVECI-PNEUMONIE:

Behandeling - Kinderen in de leeftijd van 6 weken tot 12 jaar, adolescenten ouder dan 12 jaar en volwassenen (> 18 jaar oud):

15 - 20 mg trimethoprim en 75 - 100 mg sulfamethoxazol per kg lichaamsgewicht per dag, in één of twee innamen, gedurende 2 weken.

De bedoeling is om maximale bloedconcentraties of serumspiegels van trimethoprim te bereiken groter dan of gelijk aan 5 µg/ml (nagegaan bij patiënten die langs intraveneuze weg infusies met EUSAPRIM krijgen gedurende 1 uur) (zie rubriek 4.8).

Preventie - *Volwassenen (> 18 jaar oud) en adolescenten ouder dan 12 jaar:*

Volgende doseerschema's kunnen gebruikt worden:

- 160 mg trimethoprim/800 mg sulfamethoxazol per dag, 7 dagen per week.
- 160 mg trimethoprim/800 mg sulfamethoxazol driemaal per week, één dag op twee.
- 320 mg trimethoprim/1600 mg sulfamethoxazol per dag in twee innamen, driemaal per week, één dag op twee.

Preventie - *Kinderen in de leeftijd van 6 weken tot 12 jaar oud:*

De dosering voor kinderen komt overeen met circa 6 mg trimethoprim en 30 mg sulfamethoxazol per kg lichaamsgewicht per dag, verspreid over twee innamen. In onderstaande tabel staan de therapeutische schema's voor kinderen, tijdens de volledige duur van de risicoperiode, op basis van de leeftijd en het lichaamsgewicht van het kind:

Leeftijd	suspensie voor oraal gebruik
6 jaar - 12 jaar	10 ml tweemaal per dag, 7 dagen per week
6 jaar - 12 jaar	10 ml tweemaal per dag; driemaal per week, om de andere dag
6 jaar - 12 jaar	10 ml tweemaal per dag; driemaal per week, in opeenvolgende dagen
6 jaar - 12 jaar	20 ml een keer per dag; driemaal per week, in opeenvolgende dagen
6 maanden - 6 jaar	5 ml tweemaal per dag; 7 dagen per week

6 maanden - 6 jaar	5 ml tweemaal per dag; driemaal per week, om de andere dag
6 maanden - 6 jaar	5 ml tweemaal per dag; driemaal per week, in opeenvolgende dagen
6 maanden - 6 jaar	10 ml een keer per dag; driemaal per week, in opeenvolgende dagen
6 weken - 6 maanden	2,5 ml tweemaal per dag; 7 dagen per week
6 weken - 6 maanden	2,5 ml tweemaal per dag; driemaal per week, om de andere dag
6 weken - 6 maanden	2,5 ml tweemaal per dag; driemaal per week, in opeenvolgende dagen
6 weken - 6 maanden	5 ml een keer per dag; driemaal per week, in opeenvolgende dagen

Deze dosering benadert 150 mg trimethoprim/m²/dag en 750 mg sulfamethoxazol/m²/dag; ze moet in gelijke inname toegediend worden, tweemaal per dag. De totale dagdosis mag niet hoger zijn dan 320 mg trimethoprim en 1600 mg sulfamethoxazol.

Wijze van toediening

Oraal.

EUSAPRIM tabletten worden bij voorkeur na de maaltijden ingenomen, om mogelijke maag-darmproblemen te verminderen.

4.3 Contra-indicaties

- Eusaprim mag niet gegeven worden aan patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, sulfonamiden, trimethoprim, trimethoprim en sulfamethoxazol of een van de in rubriek 6.2 vermelde hulpstoffen;
- Gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis; Geef EUSAPRIM niet aan kinderen jonger dan 6 weken;
- Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en bij wie herhaalde controlemetingen van de plasmaconcentraties van het geneesmiddel niet kunnen worden uitgevoerd;
- Eusaprim mag niet worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van immune trombocytopenie geïnduceerd door trimethoprim en/of sulfonamiden;
- Eusaprim mag niet worden toegediend aan patiënten met acute porfyrie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Levensbedreigende bijwerkingen

Ofschoon zeer zelden, deden zich overlijdens voor na ernstige reacties, zoals het Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrose, fulminante levernecrose, agranulocytose, aplastische anemie, andere bloeddyscrasieën en overgevoeligheid van de luchtwegen.

- Er hebben zich gevallen van levensbedreigende cutane reacties (Stevens- Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrose (TEN) en een geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom)) voorgedaan tijdens het gebruik van EUSAPRIM.
- Patiënten dienen te worden ingelicht over de tekenen en symptomen en dienen nauwlettend in de gaten gehouden te worden op huidreacties. Tijdens de eerste weken van de behandeling is het risico op SJS of TEN het hoogst.
- Indien symptomen of tekenen van SJS, TEN (bijv. een zich verspreidende huiduitslag, vaak met blaren of slijmblaesjes) of DRESS-syndroom (bijvoorbeeld koorts, eosinofilie) aanwezig zijn dient de behandeling met EUSAPRIM stopgezet te worden.
- Het beste resultaat voor het onder controle houden van SJS, TEN of DRESS-syndroom wordt bereikt door een vroegtijdige diagnose en het onmiddellijk stopzetten van elk medicijn waarvan vermoed wordt dat het de oorzaak vormt. Een vroegtijdige stopzetting gaat gepaard met een betere prognose.
- Indien de patiënt SJS, TEN of DRESS-syndroom heeft ontwikkeld tijdens het gebruik van EUSAPRIM, dient deze patiënt nooit geen EUSAPRIM meer te gebruiken.

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.

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.

Aseptische meningitis

Hoewel het zelden voorkomt, zijn gevallen van aseptische meningitis waargenomen als ernstige bijwerking van sulfamethoxazol-trimethoprim. Symptomen zijn onder meer koorts, koude rillingen, hoofdpijn, gewijzigde geestelijke toestand, stijve nek, vermoeidheid, gevoeligheid voor licht (fotofobie), misselijkheid en braken. Aseptische meningitis bleek snel reversibel te zijn na stopzetting van de behandeling met sulfamethoxazol-trimethoprim.

Oudere patiënten

Bijzondere voorzichtigheid is steeds aanbevolen bij de behandeling van bejaarde patiënten omdat zij gevoeliger zijn voor bijwerkingen en vatbaarder voor ernstige effecten als gevolg van deze bijwerkingen, in het bijzonder als er omstandigheden zijn die de situatie verwickelen, bijvoorbeeld, nier- en/of leverinsufficiëntie, en/of het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen. De behandelingsduur moet bij deze patiënten de kortst mogelijke zijn.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Bij patiënten met bewezen nierinsufficiëntie moeten bijzondere maatregelen getroffen worden (zie rubriek 4.2).

Urinestroom

Steeds moet een adequate diurese verzekerd worden. Teken van kristallurie zijn *in vivo* zeldzaam, ook al nam men sulfamidekristallen waar in de afgekoelde urine van behandelde patiënten. Bij patiënten met hypoalbuminemie kan het risico groter zijn.

Foliumzuur

Als EUSAPRIM over langere perioden of aan patiënten met foliumzuurtekort of aan bejaarden wordt toegediend, worden regelmatige maandelijkse bloedtellingen aanbevolen omdat er een mogelijkheid bestaat van asymptomatische wijzigingen van de hematologische laboratoriumwaarden door een tekort aan beschikbaar foliumzuur. *Een folinezuursupplement kan worden overwogen tijdens de behandeling, maar voorzichtigheid is geboden vanwege mogelijke interferentie met de antibacteriële activiteit* (zie rubriek 4.5).

Patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie

Bij patiënten met een glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie (G-6-PD) kan zich hemolyse voordoen.

Patiënten met ernstige atopie of bronchiaal astma

EUSAPRIM moet met voorzichtigheid toegediend worden aan patiënten met een ernstige allergie of met bronchiaal astma.

Behandeling van streptokokkenfaryngitis, veroorzaakt door bètahemolytische streptokokken van groep

A

EUSAPRIM mag niet gebruikt worden voor de behandeling van faryngitis of amygdalitis door bètahemolytische streptokokken van groep A. Uitroeiing van deze organismen van de orofarynx is minder doeltreffend dan met penicilline.

Metabolisme van fenylalanine

Er werd gemeld dat trimethoprim het metabolisme van fenylalanine beïnvloedt, maar dit is zonder betekenis bij patiënten met fenylketonurie die een gepast dieet volgen.

Patiënten met porfyrie of met risico op porfyrie

Toediening van EUSAPRIM aan patiënten waarvan men weet of vermoedt dat ze een risico van acute porfyrie lopen, moet vermeden worden. Zowel trimethoprim als de sulfamiden (ofschoon niet specifiek het geval voor sulfamethoxazol) werden in verband gebracht met een klinische exacerbatie van porfyrie.

Patiënten met hyperkaliëmie en hyponatriëmie

De kalium- en natriumspiegels moeten zorgvuldig opgevolgd worden bij patiënten met risico van hyperkaliëmie of hyponatriëmie. Gelijktijdig gebruik van co-trimoxazol met geneesmiddelen waarvan bekend is dat die hyperkaliëmie veroorzaken, kan leiden tot ernstige hyperkaliëmie.

Metabole acidose

EUSAPRIM is in verband gebracht met metabole acidose nadat andere mogelijke onderliggende oorzaken uitgesloten waren. Nauwlettend toezicht wordt altijd aanbevolen als metabole acidose wordt vermoed.

Patiënten met ernstige hematologische aandoeningen

Co-trimoxazol mag niet worden toegediend aan patiënten met ernstige hematologische stoornissen, tenzij onder streng toezicht (zie rubriek 4.8).

Co-trimoxazol werd toegediend aan patiënten onder cytotoxische behandeling met weinig of geen bijkomende effecten op het beenmerg of op het perifere bloed.

Sorbitol

EUSAPRIM suspensie voor oraal gebruik bevat sorbitol. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen/toegediend krijgen.

Methylparahydroxybenzoesaat

EUSAPRIM suspensie voor oraal gebruik bevat methylparahydroxybenzoesaat (een “parabeen”): kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

Ethanol

Dit middel bevat 2.16 mg alcohol (ethanol) per ml, overeenkomend met 1.25% dosis. De hoeveelheid per ml in dit middel komt overeen met minder dan 0.00008 ml bier of 0.0002 ml wijn.

Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit middel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt.

Benzoaatzout

Dit geneesmiddel bevat 5 mg benzoaatzout in elke 5 ml, overeenkomend met 1 mg/ml.

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- **Diuretica (thiazides):** Oudere patiënten die tezelfdertijd behandeld worden met diuretica,

voornamelijk thiazides, lopen een verhoogd risico op trombocytopenie, met of zonder purpura.

- **Pyrimethamine:** Er zijn aanwijzingen dat bij gelijktijdig gebruik van EUSAPRIM en pyrimethamine in doses van 25 mg per week megaloblastaire anemie kan optreden.
- **Zidovudine:** In bepaalde situaties kan gelijktijdige behandeling met **zidovudine** het risico van hematologische bijwerkingen op co-trimoxazol verhogen. Als gelijktijdige behandeling noodzakelijk is, moeten de hematologische parameters opgevolgd worden.
- **Lamivudine:** Toediening van trimethoprim (160 mg) en van sulfamethoxazol (800 mg) leidt tot een stijging met 40 % van de blootstelling aan lamivudine omwille van trimethoprim. Lamivudine wijzigt de farmacokinetiek van trimethoprim of van sulfamethoxazol niet.
-
- **Orale anticoagulantia (warfarine):** Co-trimoxazol kan de anticoagulerende werking van warfarine potentiëren door een stereoselectieve remming van zijn metabolisme. Sulfamethoxazol kan *in vitro* een verplaatsing van warfarine van zijn bindingsplaatsen aan plasma-albumine veroorzaken. Bij gelijktijdige toediening van warfarine en EUSAPRIM wordt aanbevolen de stolling adequaat te controleren.
- **Fenytoïne:** Co-trimoxazol verlengt de halfwaardetijd van fenytoïne. Bij gelijktijdige toediening dient men alert te zijn voor een te groot effect van fenytoïne. Zorgvuldige controle van de patiënt en de serumfenytoïnespiegels wordt aanbevolen.
- **Sulfonylureumderivaten:** Interactie met hypoglycemiërende sulfonylureumderivaten is ongewoon, doch potentialisatie van het antidiabetisch effect van sulfonylureumderivaten is gemeld.
- **Rifampicine:** Bij gelijktijdige gebruik van rifampicine en EUSAPRIM treedt na ongeveer een week, verkorting op van de halfwaardetijd van trimethoprim. Dit heeft waarschijnlijk geen klinische betekenis.
- **Ciclosporine:** Reversibele verslechtering van de nierfunctie is vastgesteld bij patiënten behandeld met co-trimoxazol en ciclosporine na niertransplantatie.
Als men trimethoprim toedient samen met geneesmiddelen die bij een fysiologische pH kationen vormen en die ook gedeeltelijk via actieve niersecretie uitgescheiden worden (bijvoorbeeld **procaïnamide**, **amantadine**), bestaat de mogelijkheid van competitieve remming van dit proces, wat kan aanleiding geven tot een stijging van de plasmaconcentratie van een of beide geneesmiddelen.
- **Digoxine:** Men toonde aan dat gelijktijdig gebruik van trimethoprim en digoxine de plasmaspiegels van digoxine doet stijgen bij een zeker percentage oudere patiënten.
- **Methotrexaat:** Co-trimoxazol verhoogt de vrije fractie van de plasmaspiegels van methotrexaat. Als men meent dat EUSAPRIM een geschikte behandeling is bij patiënten die andere foliumzuurantagonisten krijgen, zoals methotrexaat, kan een foliumzuur supplement overwogen worden (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Regelmatige hematologische controles zijn aangewezen.
- **Methenamine:** Methenamine zuurt de urine aan, waardoor het sulfamide in de nieren kan uitkristalliseren.
- **Hyperkaliëmie:** Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die andere geneesmiddelen nemen die hyperkaliëmie kunnen veroorzaken, bijvoorbeeld angiotensin-converting-enzymremmers (ACE-remmers), angiotensinereceptorblokkers en kaliumsparende diuretica zoals spironolacton die kunnen leiden tot een verhoogd risico op hyperkaliëmie.

Naast andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij hyperkaliëmie veroorzaken, kan gelijktijdig gebruik van trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol) met spironolacton tot klinisch relevante hyperkaliëmie leiden.

- **Folinezuur:** Interferentie van folinezuursuppletie met de antibacteriële activiteit van trimethoprim + sulfamethoprim is aangetoond. Dit is waargenomen bij de profylaxe en behandeling van *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie.
- **Anticonceptiemiddelen:** Het falen van orale anticonceptie mislukkingen is gemeld met antibiotica. Het mechanisme van dit effect is niet opgehelderd. Vrouwen die behandeld worden met antibiotica moeten naast orale anticonceptie tijdelijk een mechanische methode toepassen of voor een andere methode van anticonceptie opteren.
- **Azathioprine :** Gelijktijdige behandeling met azathioprine en trimethoprim/sulfamethoxazol kan leiden tot een verhoogd risico op myelosuppressie. Er zijn tegenstrijdige klinische rapporten met betrekking tot interacties tussen azathioprine en trimethoprim-sulfamethoxazol, die leiden tot ernstige hematologische afwijkingen.
- **Repaglinide:** Co-trimoxazol kan het hypoglykemiërende effect van repaglinide versterken en/of verlengen.

Gelijktijdige toediening van trimethoprim (tweemaal daags 160 mg), een milde CYP2C8-remmer, en repaglinide (een enkele dosis van 0,25 mg) zorgden voor een verhoging van de AUC, C_{max} en t_{1/2} (respectievelijk 1,6-voudig, 1,4-voudig en 1,2-voudig) van repaglinide zonder statistisch significante gevolgen voor de bloedsuikerniveaus. Dit ontbreken van farmacodynamische effecten is waargenomen bij een subtherapeutische dosis repaglinide. Aangezien het veiligheidsprofiel van deze combinatie niet is vastgesteld met doseringen van meer dan 0,25 mg repaglinide en 320 mg trimethoprim, dient gelijktijdige toediening van trimethoprim met repaglinide te worden vermeden. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient naast een nauwlettende algemene klinische controle de bloedsuikerspiegel zorgvuldig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

- **Interacties met paraklinische onderzoeken:**

Trimethoprim kan interfereren met de serum/plasmacreatininebepaling bij gebruik van de picrinezuurreactie. Dat kan leiden tot een overschatting in de orde van 10 %.

Functionele inhibitie van de secretie van creatinine door de niertubuli kan leiden tot een foutief te laag geschatte creatinineklaring.

Trimethoprim kan interfereren met de dosering van plasmamethotrexaat bij gebruik van dihydrofoliumzuurreductase van *Lactobacillus casei* voor de bepaling. Er is geen interferentie als methotrexaat gemeten wordt aan de hand van een radio-immunologische methode.

Co-trimoxazol kan interfereren met de resultaten van schildklierfunctietesten, maar dat is waarschijnlijk klinisch niet of weinig significant.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Trimethoprim en sulfamethoxazol gaan doorheen de placentabarrière en hun veiligheid tijdens de zwangerschap werd niet vastgesteld.

Trimethoprim is een foliumzuurantagonist en in studies op dieren bleken deze beide producten verantwoordelijk voor foetale afwijkingen (zie rubriek 5.3).

Case-control studies toonden aan dat er een verband kan zijn tussen blootstelling aan foliumzuurantagonisten en abnormale geboorten bij de mens. Bijgevolg moet co-trimoxazol tijdens de zwangerschap vermeden worden, in het bijzonder tijdens het eerste trimester, tenzij het mogelijk voordeel voor de moeder groter is dan het mogelijk risico voor de foetus. Als co-trimoxazol tijdens de zwangerschap gebruikt wordt, moet inname van een foliumzuursupplement overwogen worden.

Sulfamethoxazol treedt in competitie met aan plasma-albumine gebonden bilirubine.

Aangezien grote hoeveelheden afgeleide producten, afkomstig van de moeder, meerdere dagen bij de

pasgeborene aanwezig blijven, kan er een risico van versnelde of exacerbatie van neonatale hyperbilirubinemie zijn, met een theoretisch risico van daarmee gepaard gaande kernicterus, als EUSAPRIM kort voor de bevalling aan de moeder toegediend wordt. Dit theoretisch risico is in het bijzonder belangrijk bij kinderen met een toegenomen risico van hyperbilirubinemie, zoals te vroeg geboren kinderen en deze die lijden aan glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie.

Borstvoeding

Trimethoprim en sulfamethoxazol worden met de moedermelk uitgescheiden.

Men moet vermijden co-trimoxazol toe te dienen aan vrouwen op het einde van de zwangerschap alsook aan moeders die borstvoeding geven als de moeder of de pasgeborene aan hyperbilirubinemie lijdt of risico loopt dit te ontwikkelen. Bovendien moet men vermijden om co-trimoxazol toe te dienen aan kinderen jonger dan acht weken omwille van hun voorbeschiktheid op het ontwikkelen van hyperbilirubinemie.

Vruchtbaarheid

De effecten van co-trimoxazol op parameters van menselijk sperma zijn niet doorslaggevend. Behandeling met co-trimoxazol is echter verantwoordelijk voor een aanzienlijke wijziging van de spermatogenese bij ratten (zie rubriek 5.3).

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

Aangezien bijwerkingen als vertigo, ataxie en hallucinaties gemeld werden bij patiënten die EUSAPRIM kregen, moeten patiënten voorzichtig zijn met het besturen van voertuigen of het bedienen van machines tot ze zeker zijn dat EUSAPRIM geen enkel effect heeft op hun vaardigheden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die in verband worden gebracht met de behandeling met sulfamethoxazol-trimethoprim zijn hyperkaliëmie, misselijkheid, braken, diarree, hoofdpijn en uitslag. Hoewel ze zelden voorkomen, kunnen ernstige bijwerkingen onder meer ernstige bijwerkingen van de huid zijn, zoals Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN, Lyellsyndroom), pulmonale overgevoeligheidsreacties, cholestatische geelzucht en levernecrose. Het risico op het ontwikkelen van ernstige huidreacties is het grootst tijdens de eerste weken van de behandeling.

Omdat EUSAPRIM trimethoprim en een sulfamide bevat, valt te verwachten dat het type en de frequentie van bijwerkingen in verband met deze producten overeenstemmen met deze waargenomen gedurende de vele jaren van gebruik.

Gegevens uit grote gepubliceerde klinische studies werden gebruikt om de frequentie van de bijwerkingen gaande van “zeer vaak” tot “zelden”, te bepalen. Bijwerkingen onderverdeeld als “zeer zelden” werden voornamelijk bepaald op basis van post-marketing meldingen en verwijzen eerder naar een percentage dan naar een echte frequentie. Bovendien kan de incidentie van bijwerkingen variëren naargelang de indicatie.

Sommige bijwerkingen zijn vastgesteld in klinische testen en epidemiologische onderzoeken, met de hieronder vermelde frequenties. Sommige bijwerkingen zijn echter spontaan gemeld tijdens post-commercialisatie gebruik. Als de frequentie niet met de beschikbare gegevens kan worden bepaald, wordt daarom ingedeeld als “frequentie niet bekend”.

De bijwerkingen werden op basis van frequentie ingedeeld als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Klasse van orgaansysteem	Frequentie	Bijwerkingen
---------------------------------	-------------------	---------------------

Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Superinfectie door <i>Monilia</i>
	Zeer zelden	Pseudomembraneuze colitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, agranulocytose, megaloblastaire bloedarmoede, aplastische anemie, hemolytische anemie, methemoglobinemie, eosinofilie, purpura, hemolyse bij bepaalde gevoelige patiënten met G-6-PD-deficiëntie
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden	Serumziekte, anafylactische reacties, pyrexie, Ernstige overgevoeligheidsreacties die in verband worden gebracht met PJP* waaronder koorts, neutropenie, trombocytopenie, stijging van de leverenzymen, rhabdomyolyse, hyperkaliëmie, hyponatriëmie
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Allergische myocarditis
Stofwisselings- en voedingsstoornissen	Zeer vaak	Hyperkaliëmie
	Zeer zelden	Hypoglykemie, hyponatriëmie, anorexia
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Depressie, hallucinaties
	Frequentie niet bekend	Psychotische stoornis
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Zeer zelden	Aseptische meningitis*, convulsies, perifere neuropathie, ataxie, duizeligheid
Evenwichtsorgaan en ooraandoeningen	Zeer zelden	Vertigo, tinnitus
Oogaandoeningen	Zeer zelden	Uveïtis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	Hoest, dyspnoe, pulmonaire infiltraten*
Maag-darmstoornissen	Vaak	Misselijk, diarree
	Soms	Braken
	Zeer zelden	Glossitis, stomatitis, pancreatitis
Lever- en galaandoeningen*	Zeer zelden	Cholestatische geelzucht, levernecrose ¹ . Verhoogde transaminasen en bloedspiegels van bilirubine
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Periarteritis nodosa
Huid- en onderhuidaandoeningen*	Vaak	Huiduitslag
	Zeer zelden	Lichtgevoeligheidsreactie, angio-oedeem, exfoliatieve dermatitis, bewezen geneesmiddelenuitslag, erythema multiforme, ernstige huidreacties (SCAR), zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS)* en toxische epidermale necrolyse (TEN Lyellsyndroom), allergische vasculitis die lijkt op Henoch-Schönlein purpura, purpura
	Niet bekend	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom)*, Acute febriele neutrofiele dermatose (Sweet-syndroom)
Musculoskeletale en systemische aandoeningen	Zeer zelden	Artralgie, spierpijn, systemische lupus erythematoses

Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Nierfunctiestoornis (soms gemeld als nierfalen) , tubulo-interstitiële nefritis, niertubulus acidose
-------------------------------	-------------	--

*zie beschrijving van een selectie van enkele bijwerkingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Aseptische meningitis

Aseptische meningitis is snel reversibel na stopzetting van het geneesmiddel, maar in verschillende gevallen kwam het terug na herhaalde blootstelling aan co-trimoxazol of aan alleen trimethoprim.

Pulmonaire overgevoeligheidsreacties

Hoesten, dyspnoe en pulmonaire infiltraten kunnen de eerste symptomen zijn van een overgevoeligheid van de luchtwegen die, hoewel zeer zeldzaam, fataal is.

Ernstige huidreacties (SCAR)

Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en een geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) werden gemeld en zijn potentieel fataal (zie rubriek 4.4).

Lever- en galaandoeningen

Cholestatische geelzucht en levernecrose kunnen fataal zijn.

Psychotische stoornis

In zeer zeldzame gevallen zijn psychotische stoornissen gemeld, waaronder agitatie, verwarring, wanen en psychose.

*Effecten in verband met de behandeling van *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie (PJP):*

Zeer zelden: ernstige overgevoeligheidsreacties, huiduitslag, koorts, neutropenie, trombocytopenie, stijging van de leverenzymen, rhabdomyolyse, hyperkaliëmie, hyponatriëmie.

Bij gebruik van hoge dosissen voor de behandeling van *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie werden ernstige overgevoeligheidsreacties gerapporteerd, waardoor de behandeling moest worden stopgezet. . Ernstige overgevoeligheidsreacties werden opgemerkt bij patiënten met PJP na hernieuwde blootstelling aan trimethoprim-sulfamethoxazol , soms met een interval van enkele dagen tussen de innames.

Er werden gevallen van rhabdomyolyse gemeld bij hiv-seropositieve patiënten die profylactisch co-trimoxazol kregen of als behandeling van PJP.

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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

De meest voorkomende symptomen in geval van een overdosering zijn: misselijkheid, braken,

duizeligheid en verwardheid. Beenmergdepressie is gemeld bij een acute overdosering met trimethoprim.

Behandeling

Symptomatische behandeling en algemene ondersteunende maatregelen zijn aangewezen alsook hematologische monitoring.

Wanneer er geen braakneigingen zijn opgetreden is het wenselijk deze te induceren. Een maagspoeling kan nuttig zijn, alhoewel de resorptie uit het maagdarmkanaal zeer vlug gebeurt en volledig is na ongeveer 2 uur. Dit is mogelijkwijs niet het geval bij ernstige overdosering.

Afhankelijk van de nierfunctie wordt toediening van vocht aanbevolen wanneer de diurese gering is.

Urineverzuring verhoogt de eliminatiesnelheid van trimethoprim. Geforceerde diurese en alkaliseren van de urine bevorderen de eliminatie van sulfamethoxazol. Alkaliseren vermindert de eliminatie van trimethoprim.

In geval van overdosering heeft het de voorkeur de urine te alkaliseren. Calciumfolinaat (5-10 mg/dag) voorkomt foliumdeficiëntie door trimethoprim op het beenmerg. In dit geval wordt aanbevolen om algemene ondersteunende maatregelen toe te passen.

Zowel trimethoprim als sulfamethoxazol zijn dialyseerbaar door middel van hemodialyse. Peritoneale dialyse is niet doeltreffend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ANTIBACTERIËLE MIDDELEN VOOR SYSTEMISCH GEBRUIK antibacteriële sulfamiden en trimethoprim, ATC-code: J01E E01.

Werkingsmechanisme

EUSAPRIM (co-trimoxazol) is een antimicrobieel middel samengesteld uit twee actieve bestanddelen: sulfamethoxazol en trimethoprim. Deze twee bestanddelen blokkeren synergetisch twee opeenvolgende stappen van de biosynthese van purines en, bijgevolg, van de voor talrijke bacteriën onmisbare aminozuren.

Sulfamethoxazol remt competitief het gebruik van para-aminobenzoëzuur in de synthese van dihydrofoliumzuur door de bacteriële cel, wat zich vertaalt in bacteriostase.

Trimethoprim remt reversibel het dihydrofoliumzuurreductase (DHFR) zodat de reductie van dihydrofoliumzuur tot tetrahydrofoliumzuur verhinderd wordt.

Deze combinatie heeft *in vitro* een bactericide activiteit die optreedt aan concentraties die, voor beide bestanddelen apart gebruikt, enkel bacteriostatisch zijn.

Trimethoprim bindt zich aan Plasmodium-DHFR maar minder sterk aan het bacteriële enzym. De affiniteit voor zoogdier-DHFR is 50.000 keer lager dan voor het overeenkomstige bacteriële enzym.

Resistentiemechanismen

In-vitrostudies hebben aangetoond dat bacteriële resistentie zich langzamer ontwikkelt met de combinatie trimethoprim/sulfamethoxazol dan met enkel trimethoprim of sulfamethoxazol.

Bacteriële resistentie tegen trimethoprim/sulfamethoxazol kan geïnduceerd worden door een of meerdere van de volgende mechanismen:

- Intrinsieke resistentie:

- DHFR-enzymen met lage affiniteit,
- absorptie van exogeen folaat of van thymine,
- verminderde permeabiliteit,
- effluxpompen.
- Verworven resistentie tegen trimethoprim:
 - inductoren van mutaties die leiden tot overproductie van DHFR,
 - mutaties binnen het *dhfr*-gen,
 - expressie van het *dhfr*I-gen en varianten van de genen *dhfr*II.
- Verworven resistentie tegen sulfamethoxazol:
 - mutaties binnen de *dhfr*-genen,
 - verwerving van *dhps*-genen van andere soorten door middel van transformatie en recombinatie,
 - plasmidische resistentie.

Breekpunten

De in-vitro gevoeligheid van bacteriën varieert in functie van de geografische ligging en de tijd. Bij de selectie van een antibioticumbehandeling moet altijd rekening worden gehouden met de lokale situatie.

De MIC breekpunten voor trimethoprim/sulfamethoxazol werden goedgekeurd door de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). De onderstaande MIC breekpunten zijn afkomstig van de website van de EUCAST (<http://www.srga.org/eucastwt/MICTAB/MICmiscellaneous.html>), tenzij anders aangegeven.

Voor micro-organismen waarvoor de EUCAST geen MIC breekpunt opgeeft, komt de MIC van het CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute* – het vroegere *National Committee for Clinical Laboratory Standards* [NCCLS]), januari 2007, Richtlijnen voor de evaluatie van de gevoeligheid voor antibiotica; zestiende informatiebijlage, M100-S17.

De MIC breekpunten voor trimethoprim/sulfamethoxazol worden in onderstaande tabel weergegeven:

Micro-organisme	MIC breekpunten (µg/ml)		
	S	I	R
Haemophilus spp.	≤ 0,5/9,5	1/19	> 1/19
Streptococcus pneumoniae	≤ 1/19	2/38	> 2/38
Enterobacteriën	≤ 2/38	4/76	> 4/76
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> en andere niet-enterobacteriën	≤ 2/38*	-	≥ 4/76*
<i>S. maltophilia</i>	≤ 4/76	-	> 4/76
Acinetobacter	≤ 2/38	4/76	> 4/76
Staphylococcus spp.	≤ 2/38	4/76	> 4/76

S = gevoelig, I = intermediair gevoelig, R = resistent.

* Waarden van het CLSI omdat er geen waarde van de EUCAST voorhanden is.

Gevoelig

De categorie “gevoelig” impliceert dat een infectie veroorzaakt door de stam op adequate manier behandeld kan worden met het antibioticum in de dosering die voor dat soort infectie en die ziektekiemen wordt aanbevolen, tenzij in geval van een contra-indicatie.

Intermediair gevoelig

De categorie “intermediair gevoelig” bevat stammen met een MIC die in de buurt ligt van de normaal bereikte bloed- en weefselwaarden, maar met een responspercentage dat mogelijk lager is dan dit van gevoelige stammen. De categorie “intermediair gevoelig” impliceert een klinisch effect op de plaatsen

in het lichaam waar de geneesmiddelen zich fysiologisch opstapelen (bv. chinolonen en bètalactaminen in de urine) of wanneer een hoge dosis van een antibioticum (bv. bètalactaminen) kan worden gebruikt. De categorie “intermediair gevoelig” omvat eveneens een bufferzone die zou moeten voorkomen dat kleine ongecontroleerde technische factoren belangrijke verschillen in de interpretatie doen ontstaan, in het bijzonder voor antibiotica met een nauwe therapeutische index.

Resistent

Resistente stammen worden niet geremd door systemische antibioticumconcentraties die gewoonlijk met de gebruikelijke doseringen worden bereikt en/of in de marge vallen waar men specifieke microbiële resistentiemechanismen (bv. bètalactamasen) mag verwachten en waarvoor therapeutische studies hebben uitgewezen dat de klinische werkzaamheid niet betrouwbaar was.

Farmacodynamische effecten

Voor bepaalde stammen kan de prevalentie van resistenties variëren in functie van de geografische ligging en de tijd. Lokale informatie over resistenties is wenselijk, vooral als het om ernstige infecties gaat. Deze gegevens bieden echter maar benaderende informatie over de kans dat een micro-organisme al dan niet gevoelig is voor trimethoprim en voor sulfamethoxazol.

Onderstaande tabel geeft de gevoeligheid van verschillende bacteriën voor trimethoprim/sulfamethoxazol weer:

Soorten die doorgaans gevoelig zijn:
Aerobe gram+ micro-organismen: <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe gram- micro-organismen: <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Yersinia spp.</i>
Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan vormen:
Aerobe gram+ micro-organismen: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Nocardia spp.</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Aerobe gram- micro-organismen: <i>Citrobacter spp.</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Serratia marcescens</i>
Intrinsiek resistente soorten:

Aerobe gram- micro-organismen:*Pseudomonas aeruginosa**Shigella spp.**Vibrio cholerae*

Toereikende gevoeligheidstests kunnen enkel uitgevoerd worden in een omgeving die vrij is van remmende stoffen, zoals thymidine en thymine.

In een zeker aantal in de literatuur beschreven gevallen toonde co-trimoxazol een doeltreffendheid tegen infecties met *Nocardia spp.* en *Toxoplasma spp.* (bij de behandeling en profylaxis). Co-trimoxazol is ook doeltreffend tegen *Pneumocystis jiroveci*.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Na orale toediening worden zowel trimethoprim als sulfamethoxazol zeer snel en nagenoeg volledig geresorbeerd. De aanwezigheid van voeding blijkt de resorptie niet te vertragen. Maximale plasmaconcentraties komen voor tussen één en vier uur na de inname en het bereikte niveau is dosisafhankelijk. Doeltreffende bloedspiegels blijven tot 24 uur na toediening van een therapeutische dosis behouden. Steady state concentraties bij volwassenen worden bereikt na toediening van het product gedurende 2 tot 3 dagen. Geen van beide producten heeft een meetbare invloed op de bloedconcentraties van het andere.

Distributie:

- Trimethoprim is een zwakke base met een pKa van 7,4. Het is lipofiel. De weefselspiegels van trimethoprim zijn over het algemeen hoger dan de overeenstemmende plasmaspiegels; vooral in de longen en de nieren worden hoge concentraties bereikt. De trimethoprimspiegels overtreffen de plasmaspiegels in gal, prostaatvocht en -weefsel, speeksel, sputum en vaginale secreties. De concentratie in oogkamerwater, moedermelk, liquor cerebrospinalis, middenoorvocht, synoviale en interstitiële vloeistof zijn voldoende voor een antibacteriële activiteit. Trimethoprim gaat door in het amnionvocht en in de foetale weefsels en bereikt er concentraties die bijna vergelijkbaar zijn met deze in het moederserum.
- Sulfamethoxazol is een zwak zuur met een pKa van 6,0. Ongeveer 66 % van het sulfamethoxazol in plasma is aan eiwitten gebonden. De concentratie van actief sulfamethoxazol in amnionvocht, oogkamerwater, gal, liquor cerebrospinalis, middenoorvocht, sputum, synoviale en interstitiële vloeistof is in de grootteorde van 20 tot 50 % van de plasmaconcentratie.
- Beide componenten passeren de placentabarière en komen in geringe concentratie in de moedermelk voor.
- De plasma- of serumspiegels van sulfamethoxazol en trimethoprim kunnen bepaald worden aan de hand van hogedruk-vloeistofchromatografie.

Biotransformatie:

Tussen 15 en 30 % van de dosis sulfamethoxazol wordt via de urine in zijn actieve vorm uitgescheiden. Het molecuule wordt uitgebreider gemetaboliseerd dan trimethoprim. Deze metabolisatie gebeurt via acetylatie, oxidatie en glucuronidering. Na een periode van 72 uur wordt er ongeveer 85 % van de dosis in de urine teruggevonden als onveranderd geneesmiddel en in de vorm van zijn belangrijkste metaboliet (geacetyleerd N4).

Eliminatie:

- Bij de mens ligt de halfwaardetijd van het product tussen 8,6 en 17 uur bij een normale nierfunctie. De halfwaardetijd is met een factor 1,5 tot 3,0 verhoogd als de creatinineklaring

lager is dan 10 ml/minuut. Er blijkt geen significant verschil bij bejaarde ten opzichte van jongere patiënten te zijn.

- Trimethoprim wordt hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden; ongeveer 50 % van de dosis wordt onveranderd in de 24-uurs urine uitgescheiden. In de urine werden meerdere metabolieten geïdentificeerd. De urineconcentraties van trimethoprim zijn zeer wisselend. Bij de mens bedraagt de halfwaardetijd ongeveer 9 tot 11 uur bij een normale nierfunctie. Er is geen wijziging van de halfwaardetijd van actief sulfamethoxazol bij verminderde nierfunctie, maar de halfwaardetijd van de belangrijkste acetylmethaboliet is verlengd bij een creatinineklaring lager dan 25 ml/minuut.
- Sulfamethoxazol wordt hoofdzakelijk langs de nieren uitgescheiden; tussen 15 en 30 % van de dosis wordt in zijn actieve vorm in de urine teruggevonden. Bij bejaarden is de nierklaring van sulfamethoxazol verminderd.

Ernstige nier- of leverstoornissen kunnen het metabolisme en de uitscheiding beïnvloeden.

Speciale populaties

Nierfalen

De eliminatiehalfwaardetijd van trimethoprim is toegenomen met een factor 1,5 tot 3,0 wanneer de creatinineklaring minder is dan 10 ml/minuut. Wanneer de creatinineklaring onder 30 ml/min daalt, moet de dosis Eusaprim worden verlaagd (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis worden behandeld vanwege de mogelijke veranderingen in de absorptie en biotransformatie van trimethoprim en sulfamethoxazol.

Oudere patiënten

Vanwege het belang van de nierklaring bij het eliminatieproces van trimethoprim en het feit dat de creatinineklaring fysiologisch gezien afneemt met het stijgen van de leeftijd, kan een daling van de nierklaring en van de totale klaring uit het lichaam van trimethoprim worden verwacht met het toenemen van de leeftijd. Leeftijd zou minder invloed moeten hebben op de farmacokinetiek van sulfamethoxazol, omdat de nierklaring van sulfamethoxazol slechts 1530% van de totale klaring bedraagt.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten met een normale nierfunctie is de farmacokinetiek van twee componenten (TMP en SMZ) van Eusaprim leeftijdsafhankelijk. De eliminatie van TMP-SMZ is verminderd bij neonaten tijdens de eerste twee levensmaanden; daarna vertonen TMP en SMZ een hogere eliminatie, met een hogere klaring en een kortere eliminatiehalfwaardetijd. De verschillen zijn het meest prominent bij baby's (ouder dan 1,7 maanden tot 24 maanden) en nemen af met het toenemen van de leeftijd, zoals waargenomen bij jonge kinderen (in de leeftijd van 1 jaar tot 3,6 jaar), kinderen (in de leeftijd van 7,5 jaar tot jonger dan 10 jaar) en volwassenen (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductietoxiciteit. In reproductietoxiciteitstudies bij ratten veroorzaakte toediening van trimethoprim en van sulfamethoxazol (verhouding 1:4) verhemeltespleten en andere foetale afwijkingen in dosissen die 20 keer hoger waren dan de therapeutische dosis gebruikt bij de mens, op basis van schattingen in mg/kg. Deze verschijnselen worden typisch waargenomen met foliumzuurantagonisten. Deze effecten, te wijten aan trimethoprim, kunnen voorkomen worden door toediening van foliumzuur.

Bij konijnen veroorzaakte gelijktijdige toediening van trimethoprim en sulfamethoxazol in dosissen

die 7,8 keer (op basis van schattingen in mg/kg) hoger zijn dan de therapeutische dosis gebruikt bij de mens geen foetale afwijkingen. Bij konijnen werden desalniettemin abortussen waargenomen bij toediening van dosissen trimethoprim die 4,9 keer (op basis van schattingen in mg/kg) hoger zijn dan de therapeutische dosis gebruikt bij de mens.

Behandeling met co-trimoxazol veroorzaakt een significante wijziging van de spermatogenese bij ratten (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

EUSAPRIM 80 mg/400 mg tabletten:

Povidon - natriumcarboxymethylzetmeel (type A) - magnesiumstearaat - natriumdocusaat.

EUSAPRIM FORTE 160 mg/800 mg tabletten:

Povidon - natriumcarboxymethylzetmeel (type A) - magnesiumstearaat - natriumdocusaat.

EUSAPRIM 40 mg/200 mg/5 ml suspensie voor oraal gebruik:

Sorbitol - glycerol - oplosbare cellulose - polysorbaat 80 - natriumcarmellose - methylparahydroxybenzoaat - natriumbenzoaat - natriumsaccharine - banaanaroma - ethanol - vanillearoma - gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

EUSAPRIM 80 mg/400 mg tabletten: 5 jaar.

EUSAPRIM FORTE 160 mg/800 mg tabletten: 5 jaar.

EUSAPRIM 40 mg/200 mg/5 ml suspensie voor oraal gebruik: 3 jaar.

Na opening kan de suspensie voor oraal gebruik één maand bewaard worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

EUSAPRIM 80 mg/400 mg tabletten:

- dozen van 20, 50 en 100 tabletten.
- dozen van 250, 500 en 1000 tabletten (unit-dose) voor ziekenhuisgebruik.

EUSAPRIM FORTE 160 mg/800 mg tabletten:

- dozen van 10 en 30 tabletten.
- dozen van 200 tabletten (unit-dose) voor ziekenhuisgebruik.

EUSAPRIM 40 mg/200 mg/5 ml suspensie voor oraal gebruik:

- fles met 100 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Eusaprim suspensie voor oraal gebruik kan worden verdund met de siroop van de Britse Farmacopee (Syrup BP). Deze verdunningen blijven ten minste één maand stabiel, hoewel sedimentatie kan optreden. Schud krachtig voor gebruik.

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

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, Ierland

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

EUSAPRIM 80 mg/400 mg tabletten: BE058222
EUSAPRIM FORTE 160 mg/800 mg tabletten: BE109295
EUSAPRIM 40 mg/200 mg/5 ml suspensie voor oraal gebruik: BE058256

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

- A. Datum van eerste vergunning:
EUSAPRIM 80 mg/400 mg tabletten: augustus 1971
EUSAPRIM FORTE 160 mg/800 mg tabletten: november 1977
EUSAPRIM 40 mg/200 mg/5 ml suspensie voor oraal gebruik: september 1971
- B. Datum van hernieuwing van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

- A. Datum van de laatste herziening van de samenvatting van de productkenmerken: 08/2022.
B. Datum van de laatste goedkeuring van de samenvatting van de productkenmerken: 08/2022.