

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF
480 mg/5 ml**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Ampulle mit 5 ml Konzentrat enthält 480 mg Cotrimoxazol (entsprechend 400 mg Sulfamethoxazol und 80 mg Trimethoprim).

Sonstiger Bestandteil:

u. a. Ethanol 12,15 Vol.-%, Benzylalkohol (20 mg/ml).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, nahezu farblose bis leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Infektionen mit Krankheitserregern, die gegen Cotrimoxazol empfindlich sind:

- Infektionen der oberen und unteren Atemwege
- Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie (früher Pneumocystis-carinii-Pneumonie)
- Infektionen des HNO-Traktes (außer Streptokokken-Angina)
- Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege
- Infektionen des weiblichen und männlichen Genitaltraktes einschließlich Prostatitis und Granuloma venereum (Syphilis wird nicht erfasst)
- Infektionen des Magen-Darm-Trakts:
 - Shigellose, Reisediarrhoe, Typhus-Dauerausscheider
 - Bei folgenden Infektionen ist Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) nur dann anzuwenden, wenn andere aktuell empfohlene Antibiotika nicht gegeben werden können: Typhus, Paratyphus A und B, Salmonellenenteritis mit septischen Krankheitsverläufen bei abwehrgeschwächten Patienten.
- Brucellose
- Nocardiose
- nicht echt mykotisches Myzetom
- südamerikanische Blastomykose

Hinweise:

Gastroenteritiden, die durch so genannte Enteritissalmonellen verursacht sind, sollen in der Regel nicht antibiotisch behandelt werden, weil der Krankheitsverlauf nicht beeinflusst und die Dauer der Ausscheidung sogar verlängert wird (Ausnahme s. o.).

Die offiziellen Richtlinien zur sachgerechten Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Standarddosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren

2-mal täglich 960 mg Cotrimoxazol, entsprechend (2-mal täglich 2 Ampullen nach Verdünnung mit einer geeigneten Infusionslösung (s. u.)

Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie

Cotrimoxazol wird bis zur 5fachen Standarddosierung dosiert (entspr. täglich 100 mg Sulfamethoxazol/kg KG und 20 mg Trimethoprim/kg KG).

Zu Beginn der Therapie sollte, zumindest für die ersten 48 Stunden, die intravenöse Applikation gewählt werden.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance	Dosis
über 30 ml/min	Standarddosis
15–30 ml/min	Hälfte der Standarddosis
unter 15 ml/min	Anwendung kontraindiziert

Dosierung bei Hämodialyse:

Indikation	Dosis (bezogen auf Trimethoprim)
Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie-Prophylaxe	5 mg/kg KG nach der Dialyse
Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie-Therapie	15–20 mg/kg KG/Dosis vor der Dialyse und 7–10 mg/kg KG nach der Dialyse
andere Indikationen	8–12 mg/kg KG/Dosis vor der Dialyse und 4–6 mg/kg KG nach der Dialyse

Art der Anwendung

Bei schweren Krankheitsverläufen ist der parenterale Applikation und hier insbesondere der intravenösen Applikation der Vorzug zu geben.

Das Konzentrat in den Ampullen muss vor der Anwendung mit einer geeigneten Infusionslösung verdünnt werden. Nach Verdünnen wird die gebrauchsfertige Zubereitung intravenös infundiert (langsames Einfließenlassen in eine Vene).

Mischung mit anderen Infusionslösungen

Zur Herstellung einer Infusionslösung können physiologische Kochsalzlösung, Glucose-Lösung 5 %, Glucose-Lösung 10 % und Ringerlösung eingesetzt werden.

Eine kombinierte Applikation mit anderen Arzneistoffen in einer Mischspritze/-infusion darf nicht erfolgen.

Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung:

Die Verdünnung (1 ml Konzentrat auf 25 ml bis 30 ml Infusionslösung) hat dabei folgen- dermaßen zu erfolgen:

- 1 Ampulle (entsprechend 5 ml Konzentrat) auf 125 ml Infusionslösung
- 2 Ampullen (entsprechend 10 ml Konzentrat) auf 250 ml Infusionslösung

- 3 Ampullen (entsprechend 15 ml Konzentrat) auf 500 ml Infusionslösung

Nach Zugabe des Konzentrates zur Infusionslösung muss durch Schütteln bzw. Umschwenken für ein einwandfreies Vermischen gesorgt werden. Treten vor oder im Verlauf der Infusion Trübungen bzw. Auskristallisationen in der Lösung auf, so ist diese durch eine frisch zubereitete Lösung zu ersetzen.

Die Dauer der Infusion, abhängig von der Infusionsmenge, soll 1½ Stunden nicht überschreiten.

Das Konzentrat in den Ampullen darf weder unverdünnt i. v. noch direkt in den Infusionsschlauch verabreicht werden.

Ebenso darf die Zugabe einer weiteren Infusionslösung nicht in den gleichen Venenkatheter (über ein Y-Stück) erfolgen.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung ist abhängig von der Grunderkrankung und vom Krankheitsverlauf. Als Richtwerte dienen folgende Angaben:

Akute Infektionen

Mindestens 5 Tage oder aber so lange, bis 2 Tage Beschwerdefreiheit besteht

Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie

In der Regel mindestens 14 Tage

Hinweis:

Ernste und lebensbedrohliche Nebenwirkungen treten häufiger bei älteren (über 60 Jahre) Patienten auf. Um die Gefahr unerwünschter Wirkungen auf ein Minimum zu beschränken, sollte die Behandlung – besonders bei betagten Patienten – möglichst kurz dauern.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide, Trimethoprim und verwandte Stoffe (Trimethoprim-Analoga, z. B. Tetroxoprim) oder gegen einen der sonstigen Bestandteile von Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml
- Erythema exsudativum multiforme (auch in der Anamnese)
- pathologische Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie, Granulozytopenie, megaloblastische Anämie)
- angeborener Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel der Erythrozyten, Hämoglobinanomalien wie Hb Köln und Hb Zürich
- Nierenschäden oder hochgradige Nierensuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 15 ml/min)
- schwere Leberschäden oder Leberfunktionsstörungen (z. B. akute Hepatitis)
- akute Porphyrie
- Osteomyelitis. Diese Erkrankung ist zu- meist durch Staphylokokken verursacht, gegen die Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml oft nicht ausreichend wirksam ist. Deshalb darf Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml bei dieser Erkrankung nicht eingesetzt werden
- Frühgeborene und Neugeborene, insbesondere Neugeborene mit Hyperbilirubinämie oder Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel der Erythrozyten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml sollte nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen Sulfonylharnstoff-Antidiabetika und Diuretika auf Sulfonamidbasis
- leichteren Nieren- und Leberfunktionsstörungen
- Schilddrüsenfunktionsstörungen
- möglichem Folsäuremangel
- fragilem X-Chromosom in Kombination mit geistiger Retardierung bei Kindern
- bei Neugeborenen bis zum Alter von 5 Wochen

Bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion, Funktionsstörungen der Schilddrüse, möglichem Folsäuremangel und älteren Patienten bedarf die Anwendung von **Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml** einer konsequenten ärztlichen Überwachung.

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Cotrimoxazol berichtet. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren Nebenwirkungen informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden.

Das Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN ist in den ersten Behandlungswochen am höchsten. Wenn Anzeichen oder Symptome für ein SJS oder eine TEN auftreten (z. B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen), muss die Therapie mit Cotrimoxazol beendet werden. Der Verlauf von SJS und TEN wird maßgeblich von der frühzeitigen Diagnosestellung und dem sofortigen Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel bestimmt, d. h. frühzeitiges Absetzen verbessert die Prognose.

Nach Auftreten eines SJS oder einer TEN in Zusammenhang mit der Anwendung von Cotrimoxazol darf der Patient nie wieder mit Cotrimoxazol behandelt werden.

Bei einer mehr als 14 Tage andauernden Gabe von **Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml** sind regelmäßige Blutbildkontrollen (insbesondere Thrombozytenzählung) erforderlich.

Grippeartige Symptome, Halsentzündungen oder Fieber können Anzeichen einer Blutbildveränderung sein. Bei Auftreten dieser Anzeichen müssen sofort Blutbildkontrollen durchgeführt werden.

Bei Auftreten von schweren, anhaltenden, manchmal blutig-schleimigen Durchfällen und krampfartigen Bauchschmerzen während oder nach der Therapie mit diesen Arzneimitteln kann sich dahinter eine ernst zu nehmende schwere pseudomembranöse Enterokolitis (meist verursacht durch *Clostridium difficile*) verbergen, die sofort behandelt werden muss. Diese, durch eine Antibiotika-Therapie ausgelöste Darmerkrankung kann lebensbedrohlich sein. Hier muss eine Beendigung der Therapie mit **Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml** in Abhängigkeit von der Indi-

kation erwogen und ggf. sofort eine angemessene Therapie eingeleitet (z. B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist) werden. Arzneimittel, die die Darmperistaltik hemmen, dürfen nicht eingenommen werden.

Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie) muss die Therapie mit **Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml** sofort abgebrochen werden und die entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet werden.

Bei nierentransplantierten Patienten, die Cyclosporin erhalten, besteht eine erhöhte Nephrotoxizität bei Therapie mit **Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml**, da die Substanzen synergistisch wirken. Deshalb sollte dieses Arzneimittel bei nierentransplantierten Patienten als primäres Therapeutikum bei Harnwegsinfektionen nicht eingesetzt werden.

Bei AIDS-Patienten ist die Häufigkeit von Nebenwirkungen außergewöhnlich hoch, bedingt durch die hohen erforderlichen Dosen bei der Therapie der Pneumocystisjiroveci-Pneumonie. Bei diesen Patienten sind Serumspiegelbestimmungen erforderlich, da trotz normaler Kreatinin-Clearance die renale Clearance der Wirkstoffe von **Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml**, bedingt durch Kristallurie, stark eingeschränkt sein kann.

Es sind gelegentlich auch bedrohliche Hyperkaliämien in Verbindung mit schweren Hyponatriämien aufgetreten, weshalb einige Tage nach Therapiebeginn engmaschige Serum-Kalium-Bestimmungen durchzuführen sind.

Bei Gabe der Standarddosis kann es ebenfalls zu einer Hyperkaliämie kommen, insbesondere aber im Zusammenhang mit einer eingeschränkten Nierenfunktion.

Auch bei mit einer Normaldosis von **Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml** behandelten Patienten und besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte also eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Kaliumspiegel erfolgen.

Während der Therapie mit **Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml** ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten (bei Erwachsenen mindestens 1200 ml Harnausscheidung pro Tag).

Unter der Einnahme von **Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml** kann es zu Photosensibilisierung kommen. Dies ist vor allem bei starker Sonnenexposition und UV-Licht-Exposition zu beachten.

Bei älteren Patienten, bei Patienten mit Folsäuremangelzuständen sowie bei Verabreichung hoher Dosen von **Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml** sollte eine Folsäuregabe erwogen werden.

Trimethoprim (ein Bestandteil von **Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml**) beeinträchtigt die Verstoffwechslung von Phenylalanin. Dieses Arzneimittel kann dennoch an Patienten verabreicht werden, die

unter Phenylketonurie leiden, vorausgesetzt, diese Patienten ernähren sich streng phenylalaninarm.

Jede Anwendung von Antibiotika kann zur Vermehrung von Erregern führen, die gegen das eingesetzte Arzneimittel resistent sind. Auf Zeichen einer möglichen Sekundärinfektion mit solchen Erregern ist zu achten. Sekundärinfektionen müssen entsprechend behandelt werden.

Bei Streptokokken-Angina ist **Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml** nicht wirksam, da die Erreger nicht eliminiert werden. Bei Syphilis (Lues) ist dieses Arzneimittel weder in der Inkubationszeit noch nach Manifestationen der Erkrankung wirksam.

Pyodermie, Furunkel, Abszesse und Wundinfektionen werden in den meisten Fällen verursacht durch Streptokokken und Staphylokokken, gegen die Cotrimoxazol oft nicht ausreichend wirksam ist. Cotrimoxazol ist zur Therapie derartiger Infektionen nicht geeignet.

Bei angeborenem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel der Erythrozyten oder bei Hämoglobinanomalien wie Hb Köln und Hb Zürich kann eine Zyanose aufgrund von Sulf- oder Methämoglobinämie auftreten. Bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel kann bei empfindlichen Patienten unabhängig von der Dosis eine Hämolyse induziert werden.

Nach einer 1-monatigen Dauerbehandlung ergaben sich Hinweise auf eine Spermatogenesestörung bei Männern.

Wegen des Alkoholgehalts kann die Anwendung von **Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml** bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

- Dieses Arzneimittel enthält 12,15 Vol.-% Alkohol.

Bei Beachtung der Dosierungsanleitung werden bei jeder Infusion (Einzeldosis: 2 Ampullen **Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml**) bis zu 1 g Alkohol zugeführt. Ein gesundheitliches Risiko besteht unter anderem bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Hirngeschädigten sowie für Schwangere und Kinder.

Die Wirkung anderer Arzneimittel kann beeinträchtigt oder verstärkt werden.

- **Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml** enthält Benzylalkohol (20 mg/ml). Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kleinkindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen.
- Eine Ampulle enthält 1,57 mmol (36 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneistoffe auf Cotrimoxazol:

- verminderte Wirkung von Cotrimoxazol bei gleichzeitiger Anwendung von Lokalanästhetika (Abkömmlinge der Paraami-

- nobenzoesäure), z. B. Benzocain, Procain, Butacain oder Tetracain sowie des Antiarrhythmikums Procainamid
- verminderte Wirkung von Cotrimoxazol durch Paraldehyd
 - verstärkte Wirkung von Cotrimoxazol durch Probenecid und Sulfinpyrazon, Indometacin, Phenylbutazon und Salicylate
 - erhöhte Toxizität von Cotrimoxazol bei Gabe von p-Aminosalicylsäure, Barbituraten oder Primidon

Wirkung von Cotrimoxazol auf andere Arzneistoffe:

- Arzneimitteln, die ebenfalls durch aktive renale Sekretion ausgeschieden werden (z. B. Procainamid, Amantadin): Es besteht die Möglichkeit einer kompetitiven Hemmung, was zum Anstieg der Plasmakonzentration eines oder beider Wirkstoffe führen kann.
- reversible Verschlechterung der Nierenfunktion durch Ciclosporin
- Störung der 6-Mercaptopurin-Resorption mit Einschränkung der antileukämischen Wirkung von 6-Mercaptopurin
- verstärkte Wirkung von
 - oralen Antikoagulanzen (verstärkte hypoprothrombinämische Wirkung von Cumarinen)
 - oralen Antidiabetika aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe
 - Diphenylhydantoin (Phenytoin), Methotrexat
 - kurz wirksamen, intravenös zu verabreichenden Barbituraten (z. B. Thiopental)
- erhöhter Digoxinspiegel bei älteren Patienten
- erhöhtes Kristallurie-Risiko bei Methenamin-Therapie oder durch Ansäuern des Urins, z. B. mit Methenaminmandelat.
- Blutbildveränderungen durch Pyrimethamin-haltige Arzneimittel in einer Dosis von mehr als 25 mg pro Woche
- Steigerung der Inzidenz von Folsäuremangelzuständen durch andere Folsäureantagonisten (z. B. Methotrexat).

Die Wirksamkeit von Folsäure bei der Therapie einer megaloblastischen Anämie kann durch die gleichzeitige Gabe von Cotrimoxazol vermindert oder aufgehoben sein.

Durch die gleichzeitige Gabe von Cotrimoxazol und Rifampicin kann es zu einer Verminderung der Rifampicin-Clearance kommen (die Rifampicin-Serumkonzentration ist erhöht und die AUC von Rifampicin ist vergrößert).

In seltenen Fällen kann unter der Therapie mit Cotrimoxazol die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva in Frage gestellt sein. Es empfiehlt sich deshalb zusätzlich nicht-hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml sollte während der Schwangerschaft nur nach einer eingehenden Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden. Obwohl bisherige Erfahrungen keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko beim Menschen ergeben haben, könnte

wegen der Wirkung auf den Folsäurestoffwechsel ein solches Risiko vorhanden sein. Für vor der Geburt exponierte Neugeborene (besonders für Frühgeborene) besteht ein besonderes Risiko einer Hyperbilirubinämie.

Die in der Muttermilch festgestellten Mengen an Wirkstoff sind gering und bedeuten in der Regel keine Gefährdung für den Säugling. Jedoch sollten Neugeborene und ebenso Säuglinge, die unter einem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel leiden, vorsichtshalber nicht gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Unter der Therapie mit Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml kommt es selten zu vorübergehender Myopie und sehr selten zu akuter Psychose, wodurch die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinflusst werden kann.

4.8 Nebenwirkungen

<i>sehr häufig</i>	≥ 1/10
<i>häufig</i>	≥ 1/100 – < 1/10
<i>gelegentlich</i>	≥ 1/1.000 – < 1/100
<i>selten</i>	≥ 1/10.000 – < 1/1.000
<i>sehr selten</i>	< 1/10.000
<i>nicht bekannt</i>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Selten: vermehrtes Auftreten von Candida albicans-Infektionen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr selten: Blutbildveränderungen mit Thrombozyto- und Leukozytopenie, aplastische Anämie, akute megaloblastische Anämie, Agranulozytose, akute hämolytische Anämie.

Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: schwere akute Überempfindlichkeitserscheinungen mit anaphylaktischem Schock (siehe Abschnitt 4.4), Pseudosepsis.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: Hypokaliämie, Hyperkaliämie (siehe auch Abschnitt 4.4).
Sehr selten: metabolische Azidose, Hypoglykämie.

Psychiatrische Erkrankungen
Sehr selten: akute Psychosen, Halluzinationen.

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerz
Sehr selten: aseptische Meningitis, periphere Neuritiden, Neuropathien, Parästhesien, Konvulsion.
Unbekannt: Tremor

Augenerkrankungen
Selten: transitorische Myopie
Sehr selten: Uveitis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Gelegentlich: Tinnitus

Herzerkrankungen
Sehr selten: Myokarditis, QT-Zeit-Verlängerung, Torsade de pointes.

Gefäßerkrankungen
Häufig: Thrombophlebitiden nach intravenöser Infusion

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Sehr selten: allergische pulmonale Reaktionen (Lungeninfiltrate, interstitielle und eosinophile Pneumonie, respiratorische Insuffizienz). Besonders häufig treten diese Reaktionen bei AIDS-Patienten auf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Glossitis, Gingivitis, Stomatitis, abnormer Geschmack, gastrointestinale Symptome in Form von epigastrischen Schmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe.
Sehr selten: Ernsatzunehmende schwere Schleimhautentzündung des Darmes (pseudomembranöse Enterokolitis) – meist verursacht durch Clostridium difficile (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen
Gelegentlich: cholestatische Hepatose
Sehr selten: fokale oder diffuse Lebernekrose, Anstieg bestimmter Blutwerte (klinisch-chemische Laborparameter: Transaminasen, Bilirubin), akute Pankreatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: allergische Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades wie Exantheme (urtikariell, erythematös, makulös, makulopapulös, morbilliform), Pruritus, Purpura, Photodermatose und Erythema nodosum.
Selten: schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut wie Erythema exsudativum multiforme und exfoliative Dermatitis.
Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4).
Außergewöhnlich häufig treten diese allergischen Reaktionen der Haut (unterschiedlichen Schweregrades) bei Patienten mit einer HIV-Infektion auf.
Periarteriitis nodosa, Schoenlein-Henoch-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes, Angioödem und petechiale Hautblutungen.
Unbekannt: Photosensibilisierung (siehe Abschnitt 4.4).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen
Häufig: Arthralgie
Sehr selten: Ataxie, Dysdiadochokinese, Myalgie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Sehr selten: Kristallurie (insbesondere bei unterernährten Patienten), akute interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen, Ödeme, Anstieg bestimmter Blutwerte (klinisch-chemische Laborparameter, Kreatinin, Harnstoff).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Arzneimittelfieber

Ernste und lebensbedrohende Nebenwirkungen treten häufiger bei älteren (über 60 Jahre alten) Patienten auf. In Zusammen-

hang mit Nebenwirkungen des Blut bildenden Systems und kutanen Nebenwirkungen sind Todesfälle berichtet worden. Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Symptome einer Überdosierung sind Kristallurie, Oligurie, Anurie, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Schwindel.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Je nach Schwere der Überdosierungsercheinungen müssen Maßnahmen folgender Art ergriffen werden: Beschleunigung der renalen Ausscheidung mit forcierter Diurese durch vermehrte Flüssigkeitszufuhr, Hämodialyse und Folsäuregabe. Außerdem müssen Blutbildkontrollen durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Cotrimoxazol besteht aus einer Kombination des Diaminobenzylpyrimidins Trimethoprim mit dem Sulfonamid Sulfamethoxazol im Mengenverhältnis von 1 zu 5.

ATC-Code

J01EE01

Wirkungsweise

Beide Wirkstoffe fungieren als kompetitive Inhibitoren unterschiedlicher Enzyme des bakteriellen Folsäurestoffwechsels. Sulfamethoxazol hemmt die Dihydropteroinsäuresynthetase, während Trimethoprim die Dihydrofolsäure-reduktase inhibiert. Hierdurch wird die Synthese von Tetrahydrofolsäure unterbunden und somit können die zum Aufbau von Thymin und Purinen benötigten C₁-Verbindungen (Methyl- und Formylgruppen) nicht bereitgestellt werden. Beide Verbindungen wirken alleine bakterio-statisch, jedoch in Kombination synergistisch und zumeist bakterizid.

Für die Wirkungssteigerung gegenüber den Erregern im Körper ist ein Verhältnis Trimethoprim zu Sulfamethoxazol von 1 zu 19 optimal, was nach oraler Verabreichung im Mengenverhältnis von 1 zu 5 erreicht wird.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der die Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegen.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Cotrimoxazol kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Der wichtigste Resistenzmechanismus besteht in der Bildung von veränderten Zielstrukturen mit jeweils verminderter Affinität zu beiden Wirkstoffen in Folge unterschiedlicher Mutationen.
- Auch eine Überproduktion der beiden unveränderten Enzyme kann zur Resistenz führen.
- Gelegentlich wurde eine verminderte Penetration der beiden Wirkstoffe in die Bakterienzelle beschrieben.

Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz zwischen Sulfamethoxazol und anderen Sulfonamiden.

Grenzwerte

Die Testung von Cotrimoxazol erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 0,03 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

Die für die Bewertungsstufen angegebenen Hemmkonzentrationen beziehen sich auf den Trimethoprim-Anteil in der Wirkstoffkombination, wobei auf Trimethoprim ein Teil und auf Sulfamethoxazol 19 Teile entfallen.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Cotrimoxazol in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Cotrimoxazol anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2011):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Nocardia asteroides</i> °
<i>Staphylococcus aureus</i> (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
<i>Streptococcus agalactiae</i> °
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Brucella</i> spp.°
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> °
<i>Salmonella enterica</i> (inkl. <i>S. typhi/paratyphi</i>)
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Pneumocystis jiroveci</i> (ehem. <i>carinii</i>)°
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i> §
<i>Enterococcus faecium</i> §
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Campylobacter jejuni</i> °§
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Shigella</i> spp. +
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Rickettsia</i> spp.
<i>Treponema pallidum</i>

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

§ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Wirkstoffkombination wird nach oraler Gabe rasch und vollständig im oberen Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die Plasma-Proteinbindung beträgt für Sulfamethoxazol ca. 65 % und für Trimethoprim 40 %. Bei oraler Applikation werden maximale Plasmaspiegel nach 2–4 h erreicht. Diese entsprechen nahezu den Serumspiegeln nach intravenöser und intramuskulärer Applikation.

Metabolisierung

Die Metabolisierung beider Substanzen erfolgt in der Leber: Sulfamethoxazol wird hauptsächlich acetyliert und glukuronidiert, Trimethoprim wird durch oxidative Veränderungen metabolisiert (z. B. O-Demethylierungen, N-Oxidation und Hydroxylierungen). Der Metabolisierungsgrad beträgt für Sulfamethoxazol ca. 80 %. Nur 15–20 % des Sulfamethoxazols werden in unveränderter, aktiver Form ausgeschieden. Der wichtigste Metabolit, nämlich das N4-Acetyl-Sulfamethoxazol, wird zu 61 % in Bezug auf das gesamte Sulfamethoxazol ausgeschieden, 15 % des Sulfamethoxazols wird durch N1-Glukuronidierung metabolisiert. Der Metabolisierungsgrad von Trimethoprim beträgt ca. 20 %. Sowohl der metabolisierte als auch der proteingebundene Anteil sind antibakteriell unwirksam.

Elimination

Die Ausscheidung beider Substanzen erfolgt hauptsächlich renal, in geringem Umfang auch hepatobiliär. Die Eliminationshalbwertszeit von Sulfamethoxazol beträgt 8–11 h, von Trimethoprim 6–17 h.

Eine Dosisanpassung von Cotrimoxazol bei Niereninsuffizienz ist zwar möglich, führt aber immer zu einer Anreicherung von aktivem Trimethoprim gegenüber aktivem Sulfamethoxazol, ohne jedoch dabei eine toxische Grenze zu erreichen. Dagegen reichen sich die Metabolisierungsprodukte von Sulfamethoxazol (im Wesentlichen das N-Acetyl-Derivat) trotz Dosisanpassung aufgrund der langen Halbwertszeit relativ schnell an und führen zu unerwünscht hohen Konzentrationen an Gesamtsulfamethoxazol.

Die Acetylderivate von Sulfamethoxazol sind schlechter wasserlöslich als die nicht metabolisierte Substanz. Alkalisierung erhöht die Löslichkeit.

Bei terminaler Niereninsuffizienz werden die aktiven Wirkstoffe mit deutlich verlängerter Eliminationshalbwertszeit über extrarenale Mechanismen eliminiert. Die Metabolisierungsprodukte von Sulfamethoxazol werden jedoch weder renal noch extrarenal ausgeschieden.

Sulfamethoxazol ist gut dialysabel (Hämo- und Peritonealdialyse), Trimethoprim ist mittels Hämodialyse gut dialysabel, Peritonealdialyse ist wirkungslos.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

(LD₅₀) bei der Maus:

- Trimethoprim: 2000 mg/kg (oral)
- Sulfamethoxazol: 5000 mg/kg (oral)
- Trimethoprim/Sulfamethoxazol (1 : 5): 4200 mg/kg (oral)
- 500 mg/kg (intravenös)

Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

Trimethoprim

Zur chronischen Toxizität wurden Studien an Ratten und Affen durchgeführt über 3 Monate mit bis zu 50fachen therapeutischen Dosierungen und über 1 Jahr mit Dosierungen, die das 12- bzw. 24fache der höchsten therapeutischen Dosis betragen. Es wurden keine signifikanten Trimethoprim-abhängigen toxischen Symptome beobachtet.

Der Hund reagierte hingegen empfindlicher. Nach oraler Gabe einer ca. 25fachen therapeutischen Dosis über 3 Monate traten ernsthafte toxische Erscheinungen auf wie Gewichtsverlust und anschließender Tod, Hemmung der Hämatopoese und (bei einem Hund) Leberzerfall.

Sulfamethoxazol

Ratten reagieren auf Mengen bis zu 600 mg/kg KG mit keinerlei präparatebedingten Veränderungen. An Affen erweist sich Sulfamethoxazol in der Dosis von 200 mg/kg KG (7fache Human-Tagesdosis) als sehr gut verträglich.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol

In einem 90-Tage-Versuch bekamen junge Ratten 258 mg Sulfamethoxazol und 129 mg Trimethoprim/kg KG als Tagesdosis. Im Vergleich zu den Kontrolltieren verzögerte sich die Gewichtsentwicklung. Hämatologie und blutchemische Werte blieben unverändert. Histologisch fand sich eine verstärkte Mikrofollikelbildung in der Thyreoidea sowie eine Hypoplasie des hämatopoetischen Gewebes im Knochenmark. Die gewählte Dosis entspricht ca. dem 15fachen einer Tagesdosis von Trimethoprim/Sulfamethoxazol beim Menschen.

Mutagenes und tumor erzeugendes Potenzial

Trimethoprim

Für Trimethoprim liegen in der Fachliteratur neben negativen Befunden auch Hinweise auf mutagene Wirkungen vor. Trimethoprim ist grundsätzlich in die verdächtige Stoffklasse der Folsäureantagonisten einzuordnen; In-vivo-Untersuchungen zur Abklärung der Bedeutung der in hohen Konzentrationen in vitro beobachteten klastogenen Wirkung fehlen bisher.

Da keine Langzeitstudien am Tier vorliegen, müssen nicht abgeklärte Hinweise auf eine mutagene Wirkung auch als mögliche Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung angesehen werden.

Sulfamethoxazol

Zu Sulfamethoxazol wurden keine Untersuchungen auf ein mutagenes Potenzial durchgeführt.

Sulfamethoxazol erzeugt bei Ratten Schilddrüsenkarzinome. Dieses Ergebnis scheint speziesspezifisch zu sein und ist wahrscheinlich beim Menschen nicht von klinischer Bedeutung.

Reproduktionstoxizität

Bei Ratten sind in hohen Dosen (oberhalb von 180 mg/kg KG/Tag) Fehlbildungen und embryonale Effekte aufgetreten und es wurde eine Beeinträchtigung von Geburtsgewichten und Lebensfähigkeit der Nach-

kommen beobachtet. Bei weiblichen und männlichen Ratten sind keine Fertilitätsstörungen beschrieben worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol, Benzylalkohol (20 mg/ml), Natriumhydroxid, Propylenglykol, Natriumedetat, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Mischung mit anderen Infusionslösungen: Zur Herstellung einer Infusionslösung können physiologische Kochsalzlösung, Glucose-Lösung 5 %, Glucose-Lösung 10 %, Ringerlösung eingesetzt werden.

Eine kombinierte Applikation mit anderen Arzneistoffen in einer Mischspritze/-infusion darf nicht erfolgen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung:

Verdünnungen von **Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml** mit physiologischer Kochsalzlösung, Glucose-Lösung 5 % bzw. 10 % sowie Ringerlösung zur Herstellung einer gebrauchsfertigen Infusionslösung sind bis zu 24 Stunden bei 25 °C physikalisch und chemisch stabil.

Aus mikrobiologischen Gründen sollen die gebrauchsfertigen Infusionslösungen sofort verwendet werden. Werden sie nicht sofort verwendet, liegen die Dauer der Aufbewahrung der gebrauchsfertigen Infusionslösung und die Aufbewahrungsbedingungen in der Verantwortung des Verbrauchers.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 Ampullen zu je 5 ml Infusionslösungskonzentrat

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6688456.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Dezember 1999

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt