ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eusaprim - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 80 mg Trimethoprim (TMP) und 400 mg Sulfamethoxazol (SMZ).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: weniger als 1 mmol Natrium pro Tablette
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiße, runde, bikonvexe Tablette, mit der Prägung „S2“ auf einer Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Co-Trimoxazol (Trimethoprim und Sulfamethoxazol) sollte nur dann angewendet werden, wenn der therapeutische Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. An die Anwendung einer einzelnen antimikrobiell wirksamen Substanz sollte gedacht werden.

Eusaprim Tabletten sind bei Erwachsenen (>18 Jahre), Jugendlichen (>12 bis <18 Jahre) und Kindern ab 6 Jahren zur Behandlung der nachfolgend aufgeführten Infektionen indiziert, wenn diese Infektionen durch Co-Trimoxazol-empfindliche Organismen verursacht wurden (siehe Abschnitt 5.1). Durch kontrollierte und andere aussagefähige Studien ist die Wirksamkeit von Co-Trimoxazol bei der Behandlung folgender Infektionen mit Co-Trimoxazol-empfindlichen Keimen belegt:

<u>Infektionen des Respirations- und HNO-Traktes</u>

Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Otitis media bei Kindern und Jugendlichen, wenn Co-Trimoxazol aus gutem Grund einem einzelnen antibiotischen Wirkstoff vorzuziehen ist.

Behandlung und Prophylaxe (primär und sekundär) einer *Pneumocystis jirovecii (carinii)*-Pneumonie.

Co-Trimoxazol eignet sich jedoch nicht zur Behandlung der Streptokokken-Angina, da die Erreger durch die Substanz nicht eliminiert werden.

<u>Infektionen des Urogenitaltraktes</u>

Akute unkomplizierte Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege und Granuloma venereum.

Bei Syphilis ist Co-Trimoxazol weder in der Inkubationszeit noch nach Manifestationen der Erkrankung wirksam.

Infektionen des Magen-Darm-Traktes

Typhus, Paratyphus A und B (auch Behandlung von Dauerausscheidern), Shigellose (empfindliche Stämme von *Shigella flexneri* und *Shigella sonnei*, wenn antibakterielle Therapie angezeigt ist), Diarrhoe (nur wenn nachweislich durch enterotoxinbildende *Escherichia coli* verursacht), Salmonellenenteritis mit septischen Krankheitsverläufen bei Abwehrgeschwächten.

Andere durch empfindliche Keime verursachte bakterielle Infektionen

Nokardiose, nicht echt mykotisches Myzetom, südamerikanische Blastomykose, Toxoplasmose, Brucellose (second-line Therapie als Kombinationstherapie mit Gentamicin oder Rifampicin), Melioidose (in der oralen Erhaltungstherapie als Kombinationstherapie mit Doxycyclin und Chloramphenicol über mindestens 20 Wochen).

Da sich die *in-vitro*-Empfindlichkeit von Bakterien gegenüber Antibiotika mit der geographischen Lage und über die Zeit ändert, sollte bei der Auswahl der antibiotischen Behandlung stets die lokale Situation berücksichtigt werden.

Die offiziellen Richtlinien zur angemessenen Verwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bei akuten Infektionen ist Co-Trimoxazol so lange zu geben, bis 2 Tage Beschwerdefreiheit besteht; in den meisten Fällen wird eine Therapiedauer von mindestens 5 Tagen notwendig sein. Wenn am 7. Tag keine Besserung eingetreten ist, ist das Zustandsbild neu zu bewerten.

Empfohlene Standarddosierung bei akuten Infektionen

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren

- Niedrige Dosierung und Dosierung für Langzeitbehandlung: 1 Tablette 1 mal täglich
- Standarddosierung: 2 Tabletten 2 mal täglich
- Hohe Dosierung (für schwere Fälle): 3 Tabletten 2 mal täglich

Kinder ab 6 Jahren

Die Dosierung für Kinder zwischen 6 und 12 Jahren entspricht etwa 6 mg Trimethoprim und 30 mg Sulfamethoxazol pro kg Körpergewicht pro Tag. D.h. morgens und abends je 1 Tablette.

Kinder unter 6 Jahren

Die optimalen Dosierungen für diese Altersgruppe können durch Eusaprim Tabletten nicht erreicht werden.

Ältere Patienten

Ältere Patienten mit normaler Nierenfunktion können mit der üblichen Dosis für Erwachsene behandelt werden. Die jeweils angegebene Behandlungsdauer ist aber unbedingt einzuhalten, um die Gefahr unerwünschter Wirkungen auf ein Minimum zu reduzieren.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung darf Eusaprim nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörung

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Kreatinin-Clearance (ml/min)	**Empfohlene Dosierung**
>30	2 Tabletten 2 mal täglich
15-30	1 Tablette 2 mal täglich
<15	Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

Für Kinder im Alter bis 12 Jahre mit einer Nierenfunktionsstörung sind keine Daten verfügbar. In Hinblick auf die Pharmakokinetik der beiden Komponenten von Eusaprim, TMP und SMZ in der pädiatrischen Population mit normaler Nierenfunktion siehe Abschnitt 5.2.

Es kann Fälle geben, in denen Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz mit TMP/SMZ behandelt werden müssen. In diesen Fällen müssen die Plasmaspiegel der Patienten sorgfältig überwacht werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sind Bestimmungen der Plasmakonzentration von Sulfamethoxazol jeweils nach dem dritten Behandlungstag erforderlich; Probennahme 12 Stunden nach Verabreichung der letzten Dosis des dritten Behandlungstages. Wenn die Plasmakonzentration des Gesamt-SMZ über 150 µg/ml ansteigt, soll die Behandlung unterbrochen werden bis der Wert unter 120 µg/ml fällt (z.B. nach Hämodialyse), dann kann die Behandlung fortgesetzt werden.

Patienten unter Hämodialyse

Nach einer üblichen Initialdosierung werden Folgedosen in Höhe der Hälfte oder eines Drittels der ursprünglichen Dosis alle 24 – 48 Stunden verabreicht.

Spezielle Dosierungsempfehlungen

Pneumocystis jirovecii (carinii)-Pneumonie:

Therapie - Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre
Es wird eine höhere Dosis von bis zu 20 mg TMP + 100 mg SMZ pro kg Körpergewicht und pro 24 Stunden empfohlen, verteilt auf gleiche Dosen alle 6 Stunden über einen Zeitraum von 14 Tagen.

Prophylaxe - Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre
Folgende Dosierungen können für die Dauer des Infektionsrisikos verwendet werden:
- 160 mg TMP + 800 mg SMZ täglich, 7 Tage die Woche
- 160 mg TMP + 800 mg SMZ 3 x pro Woche an alternierenden Tagen
- 320 mg TMP + 1600 mg SMZ auf 2 Dosen pro Tag aufgeteilt, 3 x pro Woche an alternierenden Tagen

Prophylaxe - Kinder zwischen 6 und 12 Jahren
Die Dosierung für Kinder entspricht etwa 6 mg Trimethoprim und 30 mg Sulfamethoxazol pro kg Körpergewicht pro Tag. Folgende Schemen können für die Dauer des Risikos angewandt werden:
- Standarddosis in zwei geteilten Dosen, sieben Tage pro Woche
- Standarddosis in zwei geteilten Dosen, dreimal pro Woche an wechselnden Tagen
- Standarddosis in zwei geteilten Dosen, dreimal pro Woche an aufeinander folgenden Tagen
- Standarddosis als Einzeldosis, dreimal pro Woche an aufeinanderfolgenden Tagen

Die entsprechende Dosis an einem Behandlungstag beträgt etwa 150 mg TMP/m^2 Körperoberfläche/Tag und 750 mg SMZ/m^2 Körperoberfläche/Tag. Die tägliche Dosis darf 320 mg TMP und 1600 mg SMZ nicht überschreiten.

Unkomplizierte Harnwegsinfekte der Frau

Einmalige Gabe von 480 mg TMP + 2400 mg SMZ, d.h. 6 Tabletten am besten abends.

Granuloma venereum

2 mal täglich 2 Tabletten in der Regel über einen Zeitraum von 2 Wochen.

Toxoplasmose

Standarddosierung:
Je 160 mg TMP + 800 mg SMZ bis 240 mg TMP + 1200 mg SMZ, d.h. 2-3 Tabletten, morgens und abends

Bei Chorioretinitis und bei AIDS-Patienten

Je 480 mg TMP + 2400 mg SMZ, d.h. je 6 Tabletten, morgens und abends.
Dauer der Behandlung: je nach klinischem Erscheinungsbild zwischen 2 Wochen und 3 Monaten, in einzelnen Fällen auch länger.

Brucellose

In einer klinischen Studie wurde folgende Dosierung verwendet: 8 mg TMP/ 40 mg SMZ pro kg pro Tag, verteilt auf 3 Dosen. Die Therapie hat mindestens 4 Wochen zu dauern, wiederholte Therapiezyklen könnten sich als nützlich erweisen. Eusaprim wird als Kombinationstherapie mit Gentamicin oder Rifampicin verabreicht.

Melioidose

In der oralen Erhaltungstherapie als Kombinationstherapie über mindestens 20 Wochen: 25 mg SMZ / 5 mg TMP / kg 2 x tgl. (mit Doxycyclin: 2 mg/kg 3 x tgl. und Chloramphenicol 10 mg/kg 4 x tgl.)

Nokardiose

4 x 160 mg TMP / 800 mg SMZ / Tag für 3 – 6 Monate (8 Tabletten tgl.)

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Eusaprim Tabletten sind morgens und abends nach den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit im Abstand von ca. 12 Stunden einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide, Trimethoprim, Co-Trimoxazol bzw. TMP-Analoga (z.B. Tetroxoprim) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Hämolytische Erkrankungen, megaloblastische Folsäuremangelanämie
- Pathologische Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie, Granulozytopenie, megaloblastische Anämie)

- Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Symptom: hämolytische Anämie)
- Hämoglobinanomalien wie Hb-Köln und Hb-Zürich
- Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (z.B. akute Hepatitis)
- Patienten mit hochgradiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 15ml/min), bei denen eine Überwachung der Wirkstoffkonzentrationen im Plasma durch wiederholte Messungen nicht möglich ist
- Eusaprim darf nicht Patienten mit arzneimittelinduzierter Immunthrombozytopenie gegeben werden, die in der Anamnese unter der Behandlung mit Trimethoprim und/oder Sulfonamiden aufgetreten ist.
- Eusaprim darf nicht Patienten mit akuter Porphyrie gegeben werden
- Erythema exsudativum multiforme (auch in der Anamnese)
- Kinder unter 6 Jahren
- Eusaprim darf nicht in Kombination mit Dofetilid verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei:

- leichteren Nieren- und Leberfunktionsstörungen,
- Schilddrüsenfunktionsstörungen,
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonylharnstoff-Antidiabetika und Diuretika auf Sulfonamidbasis,
- möglichem Folsäuremangel,
- fragilem X-Chromosom in Kombination mit geistiger Retardierung bei Kindern und Jugendlichen.

Lebensbedrohliche Nebenwirkungen
Todesfälle sind zwar sehr selten, aber infolge von schweren Reaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermaler Nekrolyse, fulminanter Leberzellnekrose, Agranulozytose, aplastischer Anämie, anderen Blutdyskrasien und einer Überempfindlichkeit der Atemwege vorgekommen.

- Die lebensbedrohlichen Hautreaktionen Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und das DRESS-Syndrom (Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Manifestationen) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Eusaprim berichtet.
- Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden. Das höchste Risiko für das Auftreten von SJS und TEN besteht in den ersten Behandlungswochen.
- Wenn Symptome oder Anzeichen für ein SJS,eine TEN (z.B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen) oder das DRESS-Syndrom (z.B. Fieber, Eosinophilie) auftreten, muss die Therapie mit Eusaprim beendet werden.
- Die besten Behandlungsergebnisse bei SJS, TEN oder DRESS gelingen bei frühzeitiger Diagnosestellung und dem sofortigen Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel. Ein frühzeitiges Absetzen ist mit einer besseren Prognose verbunden.
- Wenn bei einem Patienten SJS, TEN oder DRESS in Zusammenhang mit der Anwendung von Eusaprim aufgetreten ist, darf dieser Patient niemals wieder mit Eusaprim behandelt werden.
- Zu Beginn der Behandlung sollte das Auftreten eines generalisierten febrilen Erythems in Verbindung mit Pusteln eine akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) vermuten lassen (siehe Abschnitt 4.8); diese erfordert die Einstellung der Behandlung und ist eine Kontraindikation für jede neuerliche Verabreichung von Trimethoprim-Sulfamethoxazol allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Bei mit Cotrimoxazol behandelten Patienten wurden sehr selten Fälle von HLH berichtet. HLH ist ein lebensbedrohliches Syndrom einer pathologischen Immunaktivierung, die durch klinische Anzeichen

und Symptome einer exzessiven systemischen Entzündung (z. B. Fieber, Hepatosplenomegalie, Hypertriglyzeridämie, Hypofibrinogenämie, hohe Ferritinkonzentrationen im Serum, Zytopenien und Hämophagozytose) gekennzeichnet ist. Patienten mit frühen Manifestationen einer pathologischen Immunaktivierung sind unverzüglich zu untersuchen. Wenn eine HLH diagnostiziert wird, sollte Cotrimoxazol abgesetzt werden.

Atemwegstoxizität

Sehr seltene, schwere Fälle einer Atemwegstoxizität, manchmal zu einem akuten Atemnotsyndrom (ARDS) fortschreitend, wurden während der Behandlung mit Cotrimoxazol berichtet. Das Auftreten pulmonaler Symptome wie z. B. Husten, Fieber und Dyspnoe zusammen mit radiologischen Anzeichen von Lungeninfiltraten sowie einer Verschlechterung der Lungenfunktion können erste Anzeichen eines ARDS sein. Unter diesen Umständen sollte Cotrimoxazol abgesetzt und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Ältere Patienten
Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung älterer Patienten anzuraten, da diese empfindlicher und anfälliger für Nebenwirkungen sind und schwere Nebenwirkungen häufiger auftreten, besonders wenn erschwerende Umstände vorliegen (z.B. Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung und/oder die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel).

Um die Gefahr unerwünschter Wirkungen auf ein Minimum zu reduzieren, soll die Behandlung mit Co-Trimoxazol - besonders bei älteren Patienten - nicht länger dauern als im Abschnitt 4.2 angegeben.

AIDS-Patienten
Bei AIDS-Patienten ist die Häufigkeit von Nebenwirkungen (insbesondere allergische Reaktionen der Haut unterschiedlichen Schweregrades, Fieber) außergewöhnlich hoch, bedingt durch die hohen erforderlichen Dosen bei der Therapie der *Pneumocystis jirovecii (carinii)*-Pneumonie (siehe Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten sind Serumspiegelbestimmungen erforderlich, da trotz normaler Kreatinin-Clearance die renale Clearance der Wirkstoffe von Eusaprim, 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- und Serum-Natrium-Bestimmungen durchzuführen sind.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollen die speziellen Dosierungsanweisungen beachtet und Laborwerte und/oder die Bestimmung der Wirkstoffkonzentration im Blut regelmäßig kontrolliert werden.

Patienten mit Funktionsstörungen der Schilddrüse
Ebenso erfordert die Behandlung mit Co-Trimoxazol bei Patienten mit Funktionsstörungen der Schilddrüse eine konsequente ärztliche Überwachung.

Nierenfunktion
Bei längerer Verabreichung sollen der Urin und die Nierenfunktion (besonders bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung) kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Auf eine ausreichende Harnausscheidung ist während der gesamten Behandlungsdauer zu achten. Das Auftreten einer Kristallurie *in vivo* ist selten, jedoch wurden Sulfonamid-Kristalle im gekühlten Urin von behandelten Patienten gefunden. Bei Patienten mit Hypoalbuminämie kann das Risiko erhöht sein. Zur Verhinderung einer Kristallurie ist während der Behandlung für ausreichende Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr zu sorgen.

Folsäure
Das Blutbild sollte bei Anwendung über einen langen Zeitraum oder bei älteren Patienten oder Patienten mit Folsäuremangel regelmäßig monatlich überwacht werden, da die Möglichkeit

asymptomatischer Veränderungen der hämatologischen Laborparameter aufgrund eines Mangels an verfügbarer Folsäure besteht. Diese Veränderungen können durch die Verabreichung von Folsäure rückgängig gemacht werden, ohne die antibakterielle Aktivität zu beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei signifikanter Verminderung eines korpuskulären Elementes gegenüber der Norm muss Co-Trimoxazol abgesetzt werden.

Patienten mit schwerer Atopie oder Asthma bronchiale
Co-Trimoxazol soll mit Vorsicht an Patienten mit schwerer Atopie oder Bronchialasthma verabreicht werden.

Pseudomembranöse Colitis
Das Auftreten von schweren und anhaltenden Durchfällen während oder nach der Therapie kann ein Hinweis auf eine sehr selten beobachtete pseudomembranöse Colitis sein. In diesen Fällen ist Co-Trimoxazol sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten (z.B. Vancomycin oral 4 x 250 mg täglich oder Metronidazol oral oder parenteral 3 x 500 mg täglich). Peristaltikhemmende Arzneimittel sind kontraindiziert.

UV-Lichtexposition
Unter der Einnahme von Co-Trimoxazol kann es - vor allem bei starker UV-Lichtexposition - zu einer Photosensibilisierung kommen.

Behandlung von durch beta-hämolytische Streptokokken der Gruppe A verursachte Streptokokkenpharyngitis
Co-Trimoxazol soll nicht zur Behandlung einer streptokokkenbedingten Pharyngitis (durch beta-hämolytische Streptokokken der Gruppe A) angewendet werden, da eine Eradikation dieser Organismen aus dem Oropharynx weniger wirksam ist als mit Penicillin.

Phenylalaninmetabolismus
Bei TMP wurde eine Beeinträchtigung des Phenylalanin-Metabolismus beobachtet, dies ist jedoch bei Patienten mit Phenylketonurie, die auf eine adäquate Diät eingestellt sind, ohne Bedeutung.

Patienten mit erhöhtem Risiko für Hyperkaliämie und Hyponatriämie
Bei Patienten mit einem erhöhtem Risiko für Hyperkaliämie und Hyponatriämie wird eine genaue Überwachung des Serumkalium- und Serumnatriumspiegels empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Hyperkaliämie verursachen können, zusammen mit Cotrimoxazol, kann zu schweren Hyperkaliämien führen.

Patienten mit schweren hämatologischen Störungen
Co-Trimoxazol soll – außer unter sorgfältiger Überwachung – nicht an Patienten mit schweren hämatologischen Erkrankungen verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Co-Trimoxazol wurde Patienten unter zytotoxischer Therapie verabreicht, und zeigte wenig oder keine zusätzliche Wirkung auf Knochenmark oder peripheres Blut.

Vermehrtes Wachstum von nicht empfindlichen Keimen
Wie bei anderen Antibiotika kann es auch unter Eusaprim zu vermehrtem Wachstum von nicht empfindlichen Keimen kommen. Sollte während der Behandlung eine Superinfektion auftreten, sind geeignete Maßnahmen zu treffen.

Langsam-Azetylierer
Patienten, die Langsam-Azetylierer sind, können verstärkt zu idiosynkratischen Reaktionen auf Sulfonamide neigen.

Patienten mit Porphyrie oder mit einem Risiko für Porphyrie
Die Verabreichung von Co-Trimoxazol bei Patienten mit bekanntem oder vermutetem Porphyrie-Risiko ist zu vermeiden. Sowohl Trimethoprim als auch Sulfonamide (wenn auch nicht konkret Sulfamethoxazol) werden mit einer klinischen Exazerbation der Porphyrie in Verbindung gebracht.

Metabolische Azidose
Co-Trimoxazolwurde mit metabolischer Azidose assoziiert, wenn andere mögliche Ursachen ausgeschlossen waren. Eine engmaschige Überwachung ist bei Verdacht auf metabolische Azidose stets ratsam.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Diuretika (Thiazide): Bei älteren Patienten, die als Begleitmedikation Diuretika (vor allem Thiazide) erhalten hatten, wurde eine erhöhte Thrombozytopenieinzidenz mit oder ohne Purpura beobachtet.

Pyrimethamin: Bei gleichzeitiger Anwendung von Pyrimethamin-haltigen Arzneimitteln in einer Dosis von >25 mg/Woche können Störungen der Hämatopoese oder eine megaloblastische Anämie auftreten; diese sind jedoch durch Folinsäure antagonisierbar.

Zidovudin: In manchen Situationen kann eine gleichzeitige Behandlung mit Zidovudin das Risiko von hämatologischen Nebenwirkungen auf Co-Trimoxazol erhöhen. Wenn eine gleichzeitige Behandlung notwendig ist, sollte eine Überwachung der hämatologischen Parameter berücksichtigt werden.

Lamivudin: Die Verabreichung von 160 mg/800 mg TMP/SMZ (Co-Trimoxazol) verursacht eine 40%ige Erhöhung der systemischen Lamivudinverfügbarkeit auf Grund der Trimethoprimkomponente. Lamivudin hat keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von TMP oder SMZ.

Lokalanästhetika - wie Procain, Procainamid, Benzocain, Butacain oder Tetracain - vermindern die Sulfonamidwirkung.

Antimalaria-Mittel (z.B. Chloroguanid und Pyrimethamin), Antikonvulsiva (Phenobarbital, Phenytoin und Primidon) sowie eventuell auch Zytostatika (z.B. Methotrexat) verstärken die hämatologischen Nebenwirkungen von Co-Trimoxazol.

Antazida vermindern die Resorption von Sulfonamiden; Substanzen, die den Urin alkalisieren, beschleunigen die renale Elimination; Substanzen, die den Urin ansäuern (z.B. Hexamethylentetramin) können zum Auskristallisieren des Sulfonamidanteils in den Nieren führen.

Eine Wechselwirkung mit Sulfonylharnstoff-Antidiabetika zur Blutzuckersenkung ist selten, jedoch wurde von einer potenzierenden Wirkung berichtet.

Sulfonylharnstoffe und/oder Barbiturate können aus der Plasmaeiweißbindung verdrängt werden (Hypoglykämiegefahr bzw. Wirkungsverstärkung der Barbiturate). Eine Kreuzallergie zwischen Sulfonamiden und Sulfonylharnstoffen ist möglich.

Rifampicin: Gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Co-Trimoxazol resultiert in einer verkürzten Plasmahalbwertszeit von TMP nach einem Zeitraum von ungefähr einer Woche. Dies scheint jedoch klinisch nicht von Bedeutung zu sein.

Der Metabolismus einiger Chemotherapeutika (Rifampicin, Isoniazid und Clindamycin) kann

gehemmt werden.

Gelegentlich ist das Präparat Leukämiepatienten, die unter dem Einfluss von Zytostatika standen, verabreicht worden, ohne dass man Zeichen einer schädigenden Auswirkung auf das Knochenmark oder das periphere Blutbild beobachtet hätte.

Warfarin: Es wurde gezeigt, dass Co-Trimoxazol die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin (und anderen Antikoagulanzien vom Cumarin-Typ) durch stereo-selektive Hemmung des Metabolismus verstärkt.
SMZ kann *in vitro* Warfarin von Plasma-Albumin Proteinbindungsstellen verdrängen. Eine sorgfältige Kontrolle der Antikoagulanzien-Therapie während der Behandlung mit Co-Trimoxazol ist anzuraten.

Phenytoin: Co-Trimoxazol verlängert die Halbwertszeit von Phenytoin und bei gleichzeitiger Verabreichung sollte der behandelnde Arzt vor einer überhöhten Wirkung von Phenytoin gewarnt sein. Eine engmaschige Überwachung des Zustandes des Patienten und der Phenytoin-Werte im Serum ist ratsam.

Cyclosporin: Eine reversible Verschlechterung der Nierenfunktion wurde nach einer Nierentransplantation bei Patienten, die mit Co-Trimoxazol und Cyclosporin behandelt wurden, beobachtet.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von TMP mit Arzneimitteln, die bei physiologischem pH-Wert Kationen bilden und ebenso teilweise über die aktive Nierensekretion ausgeschieden werden (z.B. Procainamid, Amantadin), besteht die Möglichkeit einer kompetitiven Hemmung dieses Prozesses, was zur Erhöhung der Plasmakonzentration eines oder auch beider Arzneimittel führen kann.

Digoxin: Gleichzeitige Verabreichung von TMP und Digoxin zeigte bei einem Teil der älteren Patienten eine Erhöhung der Digoxinwerte im Plasma.

Hyperkaliämie: Vorsicht ist geboten bei Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die eine Hyperkaliämie verursachen können. Studien zeigen, dass bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Verabreichung von Cotrimoxazol und Spironolacton, ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten das Risiko für Hyperkaliämie zunimmt.

Azathioprin
Es gibt widersprüchliche klinische Berichte über Wechselwirkungen zwischen Azathioprin und Trimethoprim-Sulfamethoxazol, die zu ernsthaften hämatologischen Anomalien geführt haben.

Methotrexat: Co-Trimoxazol kann den Anteil an freiem Methotrexat erhöhen.
Wenn Co-Trimoxazol bei Patienten, die andere Folsäureantagonisten wie z.B. Methotrexat erhalten, als geeignete Therapie angesehen wird, sollte eine zusätzliche Gabe von Folsäure in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Trizyklische Antidepressiva: Die Wirksamkeit von trizyklischen Antidepressiva kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Co-Trimoxazol abnehmen.

Dofetilid: Es gibt Hinweise darauf, dass Trimethoprim mit Dofetilid durch Hemmung des renalen Transportsystems interagieren kann. Die Verabreichung von 160 mg Trimethoprim in Kombination mit 800 mg Sulfamethoxazol zweimal täglich gemeinsam mit Dofetilid 500 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von vier Tagen, führte zu einer Erhöhung der Fläche unter der Blutkonzentrations-Zeit-Kurve (area under the curve [AUC]) von Dofetilid um 103 % und zu einer 93%igen Erhöhung der Dofetilid-Maximalkonzentration (Cmax). Dofetilid kann schwerwiegende ventrikuläre Arrhythmien, verbunden mit einer Verlängerung des QT- Intervalls, einschließlich Torsades de pointes, die in direktem Zusammenhang mit der Dofetilid- Plasmakonzentration stehen, verursachen. Daher ist die gleichzeitige Verabreichung von Dofetilid und Trimethoprim kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Repaglinid: Trimethoprim kann die Repaglinid-Exposition erhöhen, was eine Hypogykämie zufolge haben kann.

Folinsäure: Bei einer Supplementierung mit Folinsäure kam es zu einer Beeinträchtigung der antimikrobiellen Wirksamkeit von Co-Trimoxazol. Dies wurde bei Prophylaxe und Therapie der *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie beobachtet.

Wechselwirkungen mit Labortests

Co-Trimoxazol, insbesondere die TMP-Komponente, kann einen nach der kompetitiven Proteinbindungsmethode (CPBA) arbeitenden Serum-Methotrexatassay beeinträchtigen, wenn eine Dihydrofolat-Reduktase von Lactobacillus casei als Bindungsprotein verwendet wird. Bei Messung von Methotrexat mittels Radioimmunoassay (RIA) tritt hingegen keine Interaktion auf.

Co-Trimoxazol kann ebenfalls die Jaffé-Probe (Nachweis von alkalisiertem Kreatinin durch Pikrinsäure) beeinträchtigen; die Serum/Plasma-Kreatinin Werte im Normbereich werden hier- bei um ca. 10% zu hoch eingeschätzt.
Eine funktionelle Hemmung der renalen tubulären Sekretion von Kreatinin kann eine falsche Verminderung der berechneten Kreatinin-Clearance bewirken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Trimethoprim und Sulfamethoxazol passieren die Plazenta. Die Sicherheit bei Anwendung in der Schwangerschaft ist nicht belegt. Trimethoprim ist ein Folsäure-Antagonist, und in experimentellen Studien zeigten sich bei beiden Substanzen Anomalien in tierischen Föten (siehe Abschnitt 5.3). Fall-Kontroll-Studien zeigen, dass beim Menschen ein Zusammenhang zwischen der Exposition mit Folsäure-Antagonisten und Geburtsfehlern bestehen kann. Die Verabreichung von Trimethoprim-Sulfamethoxazol ist daher während der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimester, zu vermeiden, sofern nicht der potenzielle Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt. Bei Gabe von Trimethoprim-Sulfamethoxazol während der Schwangerschaft ist eine Folsäure-Supplementierung in Betracht zu ziehen.
Sulfamethoxazol konkurriert mit Bilirubin um die Bindung an Plasmaalbumin. Da noch mehrere Tage nach der Geburt ein signifikanter, von der Mutter übertragener Wirkstoffgehalt im Neugeborenen bestehen bleibt, kann das Risiko der Herbeiführung oder Verstärkung einer neonatalen Hyperbilirubinämie mit einem damit verbundenen theoretischen Risiko für einen Kernikterus bestehen, wenn der Mutter Trimethoprim-Sulfamethoxazol zeitnah zur Geburt verabreicht wird. Dieses theoretische Risiko ist besonders für Säuglinge mit einem erhöhten Risiko für Hyperbilirubinämie von Bedeutung, wie Frühgeborene und Neugeborene mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel.

Stillzeit

Trimethoprim und Sulfamethoxazol werden in die Muttermilch ausgeschieden. Die Gabe von Co-Trimoxazol ist in der späten Schwangerschaft sowie bei stillenden Müttern, wenn bei Mutter oder Säugling eine Hyperbilirubinämie vorliegt oder ein besonderes Risiko für Hyperbilirubinämie besteht, zu vermeiden. Zudem ist in Anbetracht der Prädisposition junger Säuglinge für Hyperbilirubinämie die Gabe von Co-Trimoxazol bei Säuglingen im Alter von unter acht Wochen zu vermeiden. Ebenso sind Neugeborene und Säuglinge, die unter einem Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel leiden, vorsichtshalber nicht zu stillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von

Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.
Die Patienten müssen aber darauf hingewiesen werden, dass durch das mögliche Auftreten von sehr seltenen Nebenwirkungen wie Schwindel, Ataxie oder Halluzinationen das Reaktionsvermögen soweit vermindert sein kann, dass diese Fähigkeiten beeinträchtigt sein können.

4.8 Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Da Eusaprim TMP und SMZ enthält, können Nebenwirkungen in solcher Art und Frequenz auftreten, wie sie für beide Substanzen bekannt sind.

Folgende Klassifikation bezüglich Häufigkeitsangaben von Nebenwirkungen wurde angewendet:
Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100, <1/10)
Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)
Selten (≥1/10.000, <1/1.000)
Sehr selten (<1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Proliferation von Pilzinfektionen
	Sehr selten	Pseudomembranöse Kolitis,
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose, megaloblastische Anämie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Methämoglobinämie, Eosinophilie, Purpura, Hämolyse bei bestimmten Patienten mit Anfälligkeit für G-6-PD-Mangel
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Serumkrankheit, anaphylaktische Reaktion, Allergische Myokarditis, Hypersensitivitätsvaskulitis ähnlich der Henoch-Schönlein-Purpura, Periarteritis nodosa, systemischer Lupus erythematodes,, schwere Überempfindlichkeitsreaktionen die mit PJP* einhergehen, einschließlich Hautausschlag, Pyrexie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Erhöhung der Leberenzyme, Rhabdomyolyse, Hyperkaliämie, Hyponatriämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hyperkaliämie
	Sehr selten	Hypoglykämie, Hyponatriämie, verringerter Appetit, metabolische Azidose,
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr selten	Depression, Halluzinationen
	Nicht bekannt	Psychose
Erkrankungen des	Häufig	Kopfschmerzen

Nervensystems	Sehr selten	Aseptische Meningitis*, Krampfanfälle, periphere Neuropathie, Ataxie, Benommenheit, Schwindel
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr selten	Tinnitus
Augenerkrankungen	Sehr selten	Uveitis
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Kreislaufschock*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten	Husten*, Dyspnoe*, Lungeninfiltrate*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Diarrhoe
	Gelegentlich	Erbrechen
	Sehr selten	Glossitis, Stomatitis, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Cholestatischer Ikterus, Leberzellnekrose[1], Anstieg der Transaminasen, Bilirubinspiegel im Blut erhöht, erhöhte Leberenzymwerte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*	Häufig	Hautausschlag
	Sehr selten	Photosensibilität, Angioödem, exfoliative Dermatitis, fixes Arzneimittelexanthem, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)*, toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)*, Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
	Nicht bekannt	DRESS-Syndrom (Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Manifestationen), akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr selten	Arthralgie, Myalgie,
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Nierenfunktionsstörung (manchmal als Niereninsuffizienz berichtet), tubulointerstitielle Nephritis TINU (tubulointerstitielle Nephritis und Uveitis-Syndrom), renale tubuläre Azidose

* siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
[1] Cholestatischer Ikterus und Leberzellnekrose können tödlich verlaufen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Aseptische Meningitis

Die aseptische Meningitis war nach Absetzen von Eusaprim rasch reversibel, trat aber in einigen Fällen bei neuerlicher Gabe von Co-Trimoxazol oder TMP alleine wieder auf.

Pulmonale Überempfindlichkeitsreaktionen

Husten, Dyspnoe und Lungeninfiltrate können frühe Indikatoren einer respiratorischen Überempfindlichkeit sein, die zwar sehr selten, aber auch schon tödlich verlaufen ist (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCARs)

Das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und das DRESS-Syndrom gelten als lebensbedrohlich (siehe Abschnitt 4.4).
Wie mit anderen Arzneimitteln können allergische Reaktionen wie ein juckender Ausschlag

und Quaddeln bei Patienten auftreten, die überempfindlich gegen die Bestandteile des Arzneimittels sind. Sehr seltene Fälle von akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP) wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkungen in Verbindung mit der Behandlung von Pneumocystis jirovecii (carinii)-Pneumonie (PJP)

Sehr selten: schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, Hautausschlag, Pyrexie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Erhöhung der Leberenzyme, Rhabdomyolyse, Hyperkaliämie, Hyponatriämie

Bei den hohen Dosen zur Therapie der *Pneumocystis jirovecii (carinii)*-Pneumonie wurden schwere Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die einen Therapieabbruch erforderlich machten. Über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen wurde bei Patienten mit *Pneumocystis jirovecii (carinii)*-Pneumonie bei Wiederaufnahme einer Co-Trimoxazol-Therapie berichtet, manchmal nach einem Dosierungsintervall von einigen Tagen.
Rhabdomyolyse wurde bei HIV-Patienten berichtet, die Co-Trimoxazol zur Prophylaxe oder Therapie der *Pneumocystis jirovecii (carinii)*-Pneumonie erhielten.

Kreislaufschock
Im Zusammenhang mit Sulfamethoxazol + Trimethoprim wurde über Fälle von Kreislaufschock berichtet, die häufig mit Fieber einhergingen und nicht auf eine Standardbehandlung gegen Überempfindlichkeitsreaktionen ansprachen, und zwar in den meisten Fällen bei immungeschwächten Patienten.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Bei akuter Überdosierung sind folgende Symptome möglich: Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Verwirrtheit, psychische und visuelle Störungen; in schweren Fällen Kristallurie, Hämaturie und Anurie.

Bei chronischer Überdosierung: Knochenmarksdepression unter dem Erscheinungsbild einer Thrombozytopenie, Leukopenie oder andere Blutdyskrasien als Folge von Folsäuremangel.

Therapie

Je nach Symptom sind folgende Maßnahmen in Betracht zu ziehen: Sofern der Patient sich nicht schon erbrochen hat, kann das Herbeiführen von Erbrechen erstrebenswert sein. Eine Magenspülung kann sinnvoll sein (auch wenn die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt üblicherweise sehr schnell erfolgt und nach ca. zwei Stunden abgeschlossen ist; dies kann bei massiver Überdosierung anders sein), Emesis, Beschleunigung der renalen Ausscheidung durch forcierte Diurese (Alkalisierung des

Harns beschleunigt die Ausscheidung von SMZ), Hämodialyse (Hinweis: Sowohl TMP als auch SMZ sind mittels Hämodialyse dialysierbar. Peritonealdialyse ist nicht wirksam), Blutbild- und Elektrolytkontrolle. Abhängig von der Nierenfunktion wird bei geringer Harnausscheidung die Verabreichung von Flüssigkeit empfohlen. Bei deutlicher Blutdyskrasie oder Ikterus sollten diese Komplikationen spezifisch behandelt werden. Ein durch Trimethoprim verursachter Folatmangel mit Auswirkung auf das Knochenmark kann durch Gabe von Kalziumfolinat (5-10 mg/Tag) behoben werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG - SULFONAMIDE UND TRIMETHOPRIM - Kombinationen aus Sulfonamiden und Trimethoprim, inkl. Derivate, ATC-Code: J01EE01

Wirkmechanismus

Sulfamethoxazol inhibiert die Aufnahme von Paraaminobenzoesäure bei der Synthese von Dihydrofolat durch die Bakterienzelle kompetitiv, was zu einer Bakteriostase führt. Trimethoprim inhibiert die Dehydrofolatreduktase (DHFR) des Bakteriums reversibel; dieses Enzym ist aktiv an der Verstoffwechselung von Folat beteiligt und wandelt Dihydrofolat in Tetrahydrofolat um. Abhängig von den Bedingungen kann die Wirkung bakterizid sein. Auf diese Weise blockieren Trimethoprim und Sulfamethoxazol zwei aufeinander folgende Schritte in der Biosynthese von Purinen und somit Nukleinsäuren, die für viele Bakterien essentiell sind. Diese Wirkung erzeugt eine deutliche Potenzierung der Aktivität zwischen den beiden Wirkstoffen *in vitro*.
Trimethoprim bindet an plasmoidale DHFR, wobei diese Bindung weniger stabil als die Bindung an das Bakterienenzym ist. Seine Affinität für Säugetier-DHFR ist etwa 50.000-mal geringer als für das entsprechende Bakterienenzym.

Resistenz

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass sich die Resistenz von Bakterien unter einer Kombination aus Sulfamethoxazol und Trimethoprim langsamer aufbauen kann als mit Sulfamethoxazol oder Trimethoprim allein.

Eine Resistenz gegenüber Co-Trimoxazol 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.

Breakpoints für Empfindlichkeitstests

Die Testung von Co-Trimoxazol 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**

Enterobacteriaceae	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
Stenotrophomonas maltophilia	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Acinetobacter spp.	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
Staphylococcus spp.	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
Enterococcus spp.	≤ 0,032 mg/l	> 1 mg/l
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Haemophilus influenzae	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Listeria monocytogenes	≤ 0,06 mg/l	≤ 0,06 mg/l

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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 Co-Trimoxazol 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 Co-Trimoxazol anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2016):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Listeria monocytogenes
Nocardia asteroides°
Staphylococcus aureus (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)
Staphylococcus saprophyticus°
Streptococcus agalactiae
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Acinetobacter pittii
Brucella spp.°
Moraxella catarrhalis°
Salmonella enterica (inkl. S. typhi/paratyphi)
Serratia marcescens
Stenotrophomonas maltophilia
Andere Mikroorganismen
Chlamydia trachomatis°
Chlamydophila pneumoniae°
Pneumocystis jirovecii (ehem. carinii)°
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Enterococcus faecalis[$]
Enterococcus faecium$
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus pneumoniae
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Acinetobacter baumannii
Campylobacter jejuni$
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris∞
Shigella spp.+
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Pseudomonas aeruginosa
Andere Mikroorganismen
Mycoplasma spp.
Rickettsia spp.
Treponema pallidum

° 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%.
∞ Keine aktuellen Daten vorhanden; in Studien (älter als 5 Jahre) wird der Anteil resistenter Stämme mit ≥10% angegeben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Co-Trimoxazol wird nach oraler Gabe rasch und vollständig im oberen Magen-Darm-Trakt resorbiert. Das Vorhandensein von Nahrung scheint die Resorption nicht zu verzögern. Bei oraler Applikation werden maximale Plasmaspiegel nach 1-4 Stunden erreicht; der erreichte Wert ist dosisabhängig. Nach längerfristiger oraler Gabe von 160 mg Trimethoprim und 800 mg Sulfamethoxazol werden im Blut ausreichende Wirkstoffkonzentrationen für bis zu 24 h nachgewiesen. Nach Verabreichung von 160 mg Trimethoprim und 800 mg Sulfamethoxazol alle 12 Stunden für zwei bis drei Tage werden bei Erwachsenen Steady-State-Konzentrationen erreicht. Keine der Komponenten hat relevante Auswirkungen auf die Serumkonzentrationen der anderen Komponente.

Verteilung

Trimethoprim ist im Plasma zu etwa 50 % proteingebunden.

Die Gewebekonzentrationen von Trimethoprim sind in der Regel höher als die zugehörigen Plasmaspiegel, wobei die Konzentrationen in Lunge und Nieren besonders hoch sind. Die Trimethoprim-Konzentrationen in Galle, Prostataflüssigkeit und -gewebe, Speichel, Sputum und Vaginalsekret übersteigen die Konzentrationen im Plasma. Trimethoprim wird in das Kammerwasser, die Muttermilch, den Liquor, das Mittelohr, in die Gelenksflüssigkeit und die interstitielle Flüssigkeit ausgeschieden. Trimethoprim geht ins Fruchtwasser und Fötalgewebe über, wo es Konzentrationen erreicht, die nahezu den Serumkonzentrationen der Mutter entsprechen.

Sulfamethoxazol ist im Plasma zu etwa 66 % proteingebunden.

Die Konzentration von aktivem Sulfamethoxazol in Fruchtwasser, Kammerwasser, Galle, Liquor, Sputum, Synovialflüssigkeit, Gewebeflüssigkeit (Interzellularflüssigkeit) und in der Flüssigkeit im Mittelohr liegt im Bereich von 20 % bis 50 % der Plasmakonzentration.

Beide Stoffe werden mit der Muttermilch ausgeschieden. Die Konzentrationen in der Muttermilch sind für TMP etwa gleich hoch wie im mütterlichen Plasma, für SMZ niedriger.

Biotransformation

Die Metabolisierung beider Substanzen erfolgt in der Leber.
SMZ wird hauptsächlich acetyliert, nur 15-20 % des SMZ werden in unveränderter aktiver Form ausgeschieden. Der wichtigste Metabolit, nämlich das N4-Acetyl-Sulfamethoxazol, wird zu 61% in Bezug auf das gesamte SMZ ausgeschieden. 15 % des SMZ werden durch N-Glukuronierung metabolisiert.
Der Metabolisierungsgrad von TMP beträgt ca. 20 %. Sowohl der metabolisierte als auch der proteingebundene Anteil sind antibakteriell unwirksam.

Elimination

Beide Substanzen und ihre Metaboliten werden fast zur Gänze renal durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden, wobei die Konzentrationen beider Wirkstoffe im Harn beträchtlich höher sind als die Konzentrationen im Plasma. Ein kleiner Teil jeder Substanz wird fäkal ausgeschieden.

Die Halbwertszeit von Trimethoprim beim Menschen liegt bei normaler Nierenfunktion im Bereich von 8,6 bis 17 Std. Bei einer Kreatinin-Clearance von weniger als 10 ml/Minute steigt sie um das 1,5- bis 3,0fache an.

Die Ausscheidung von Trimethoprim erfolgt hauptsächlich renal; etwa 50 % der Dosis werden innerhalb von 24 Std. in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden. Es wurden mehrere Metaboliten im Urin festgestellt. Die Urinkonzentrationen von Trimethoprim variieren stark.

Die Halbwertszeit von Sulfamethoxazol beim Menschen liegt bei normaler Nierenfunktion bei etwa 9 bis 11 Std. Bei einer Nierenfunktionsstörung ändert sich die Halbwertszeit von aktivem Sulfamethoxazol nicht; jedoch verlängert sich die Halbwertszeit des wichtigsten acetylierten Metaboliten, wenn die Kreatinin-Clearance unter 25 ml/Minute liegt.

Die Ausscheidung von Sulfamethoxazol erfolgt hauptsächlich renal; zwischen 15 % und 30 % der im Urin nachgewiesenen Dosis liegen in aktiver Form vor.

Pharmakokinetik in speziellen Populationen

Ältere Patienten
Die Eliminationshalbwertszeiten von TMP sind bei älteren Patienten nicht signifikant verändert. Bei

älteren Patienten wurde eine leichte Verringerung der renalen Clearance von Sulfamethoxazol aber nicht von Trimethoprim beobachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Die Eliminationshalbwertszeit von Trimethoprim nimmt um den Faktor 1,5 - 3 ,0 zu, wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 10 ml/Minute beträgt. Wenn die Kreatinin-Clearance unter 30 ml/Minute fällt, muss die Eusaprim-Dosis verringert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik der beiden Komponenten von Co-Trimoxazol, TMP und SMZ in der pädiatrischen Population mit normaler Nierenfunktion ist altersabhängig. Die Elimination von TMP-SMZ ist bei Neugeborenen in den ersten zwei Lebensmonaten reduziert, danach zeigen sowohl TMP als auch SMZ eine höhere Elimination mit einer höheren Clearance aus dem Körper und einer kürzeren Eliminationshalbwertszeit. Die Unterschiede sind bei jungen Säuglingen (> 1,7 Monate bis 24 Monate) am ausgeprägtesten und nehmen mit zunehmendem Alter im Vergleich zu Kleinkindern (1 Jahr bis 3,6 Jahre), Kindern (7,5 Jahre und <10 Jahre) und Erwachsenen ab (siehe Abschnitt 4.2). Für besondere Hinweise zur Dosierung siehe Abschnitt 4.2.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Eigenschaften

Trimethoprim

Zur chronischen Toxizität wurden Studien an Ratten und Affen durchgeführt über 3 Monate mit bis zu 50-fachen therapeutischen Dosierungen und über 1 Jahr mit Dosierungen, die das 12- bzw. 24-fache der höchsten therapeutischen Dosis betrugen. Es wurden keine signifikanten Trimethoprim-abhängigen toxischen Symptome beobachtet.
Der Hund reagierte hingegen empfindlicher. Nach oraler Gabe einer ca. 25-fachen 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 (7-fache Human-Tagesdosis) als sehr gut verträglich.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol

In einem 90-Tage-Versuch bekamen junge Ratten 258 mg Sulfamethoxazol und 129 mg Trimethoprim pro 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 Gewebe im Knochenmark. Die gewählte Dosis entspricht ca. einer Tagesdosis von Trimethoprim/Sulfamethoxazol beim Menschen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Trimethoprim

Für Trimethoprim liegen in der Fachliteratur neben negativen Befunden auch Hinweise auf mutagene Wirkungen vor. *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

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

Reproduktionstoxizität

Bei Dosen, die die für den Menschen empfohlene therapeutische Dosis übersteigen, liegen Berichte vor, wonach Trimethoprim und Sulfamethoxazol bei Ratten Gaumenspalten und andere fetale Anomalien hervorrufen; diese Ergebnisse sind typisch für Folsäure-Antagonisten. Wirkungen von Trimethoprim konnten durch begleitende Gabe von Nahrungsfolat verhindert werden. Bei weiblichen und männlichen Ratten sind keine Fertilitätsstörungen beschrieben worden, jedoch liegen Hinweise auf Spermatogenesestörungen bei Männern nach einer einmonatigen Dauertherapie vor. Bei Kaninchen wurde bei Trimethoprim-Dosen oberhalb der therapeutischen Dosen für den Menschen ein Verlust des Fötus beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon, Natriumstärkeglykolat, Magnesiumstearat, Natriumdioctylsulfosuccinat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PVC/Aluminiumfolie.

20 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aspen Pharma Trading Ltd.
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

14.247

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Oktober 1969

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. Februar 2011

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig