

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Cotrimoxazol AL
Sulfamethoxazol 400 mg/Trimethoprim
80 mg pro Tablette

Cotrimoxazol AL forte
Sulfamethoxazol 800 mg/Trimethoprim
160 mg pro Tablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Cotrimoxazol AL
1 Tablette enthält 400 mg Sulfamethoxazol und 80 mg Trimethoprim.

Cotrimoxazol AL forte
1 Tablette enthält 800 mg Sulfamethoxazol und 160 mg Trimethoprim.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Cotrimoxazol AL
Weiße, runde, gewölbte Tablette mit abgeschägten Kanten und Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Cotrimoxazol AL forte
Weiße, längliche Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Therapie von Infektionen, die durch Trimethoprim/Sulfamethoxazol-empfindliche Infektionserreger verursacht werden und einer oralen Therapie zugänglich sind:

- Infektionen der oberen und unteren Atemwege,
- *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie,
- Infektionen des HNO-Traktes (außer Streptokokken-Angina),
- Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege einschließlich Kurzzeittherapie und Langzeitrezidivprophylaxe,
- Infektionen des weiblichen und männlichen Genitaltraktes einschließlich Prostatitis und Granuloma venereum (Syphilis wird nicht erfasst),
- Infektionen des Magen-Darm-Trakts: Shigellose, Reisediarrhö; Typhus-Dauerausscheider.

Bei folgenden Infektionen ist 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.

Hinweis:

Gastroenteritiden, die durch sogenannte Enteritissalmonellen verursacht sind, sollen 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 und Art der Anwendung

Standarddosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren
2-mal täglich 2 Tabletten Cotrimoxazol AL oder
2-mal täglich 1 Tablette Cotrimoxazol AL forte.

Kinder von 6 bis 12 Jahren
2-mal täglich 1 Tablette Cotrimoxazol AL.

Langzeitrezidivprophylaxe von Harnwegsinfektionen

Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren
1-mal tägl. abends 1½ – 2 Tabletten Cotrimoxazol AL.

Erwachsene
1-mal täglich abends 1 Tablette Cotrimoxazol AL forte.

Pneumocystis-carinii-Pneumonie

Es wird bis zur 5-fachen Standarddosis dosiert (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.

Einmaltherapie der unkomplizierten Cystitis der Frau

Es werden 1-mal 3 Tabletten Cotrimoxazol AL forte eingenommen.

Spezielle Dosierungsempfehlungen

Granuloma venereum (Granuloma inguinale)

2-mal täglich 2 Tabletten Cotrimoxazol AL oder
2-mal täglich 1 Tablette Cotrimoxazol AL forte in der Regel über einen Zeitraum von 2 Wochen.

Nocardiose

3-mal täglich 2 Tabletten Cotrimoxazol AL oder
3-mal täglich 1 Tablette Cotrimoxazol AL forte für die Dauer von 8–10 Wochen.

Hinweis:

Zu Beginn der Therapie sollte, zumindest für die ersten 5–7 Tage, die intravenöse Applikation der o.g. Tagesdosis mit 2400 mg Sulfamethoxazol und 480 mg Trimethoprim gewählt werden.

Hinweise zur Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

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

Bei eingeschränkter Nierenfunktion sind Bestimmungen der Plasmakonzentrationen von Sulfamethoxazol erforderlich. Die Abnahme erfolgt 12 Stunden nach der letzten Dosis jedes dritten Therapietages. Die Therapie ist abzubrechen, wenn die Plasmakonzentration des Gesamt-Sulfamethoxazol

über 150 µg/ml ansteigt. Fällt – z.B. nach Hämodialyse – die Plasmakonzentration an Gesamt-Sulfamethoxazol unter 120 µg/ml, kann die Therapie fortgesetzt werden.

Hinweis:

Für niedrigere Dosierungen stehen Arzneimittel mit einem niedrigeren Wirkstoffgehalt zur Verfügung

Art der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Hinweis:

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

Dauer der Anwendung

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

Bei bakteriellen Infektionskrankheiten richtet sich die Therapiedauer nach dem Verlauf der Erkrankung. Normalerweise ist eine Therapiedauer von 5–8 Tagen ausreichend. Im Interesse eines nachhaltigen Therapieerfolges sollte Cotrimoxazol auch nach Abklingen der Krankheitserscheinungen noch 2–3 Tage länger eingenommen werden.

Bei der Therapie der Lungenentzündung, hervorgerufen durch *Pneumocystis carinii*, ist im Interesse des Therapieerfolges eine Mindesttherapiedauer von 14 Tagen angezeigt.

Die Langzeitprophylaxe von Harnwegsinfektionen beträgt 3–12 Monate, falls erforderlich auch länger.

4.3 Gegenanzeigen

Cotrimoxazol darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe und verwandte Stoffe (Trimethoprim-Analoga, z.B. Tetroxoprim) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Erythema exsudativum multiforme (auch in der Anamnese),
- pathologischen Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie, Granulozytopenie, megaloblastische Anämie),
- angeborenem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel der Erythrozyten, Hämoglobinanomalien wie Hb Köln und Hb Zürich,
- Nierenschäden oder hochgradiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 15 ml/min),
- schweren Leberschäden oder Leberfunktionsstörungen (z.B. akute Hepatitis),
- akuter Porphyrie,
- Frühgeborenen,
- Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie oder Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel der Erythrozyten,
- Osteomyelitis. Diese Erkrankung ist zu meist durch Staphylokokken verursacht, gegen die Cotrimoxazol oft nicht ausreichend wirksam ist. Deshalb darf Cotrimoxazol bei dieser Erkrankung nicht eingesetzt werden.

Zusätzlich für Cotrimoxazol AL

- Kindern unter 6 Jahren.

Zusätzlich für Cotrimoxazol AL forte

- Kindern unter 13 Jahren.

Hinweis für die Anwendung bei Kindern:

Kinder unter 6 Jahren dürfen Cotrimoxazol AL bzw. Kinder unter 13 Jahren dürfen Cotrimoxazol AL forte nicht einnehmen, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist. Für diese Altersgruppe stehen Arzneimittel mit geringerem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Cotrimoxazol sollte nicht angewendet werden bei:

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

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom [SJS], toxisch epidermale Nekrolyse [TEN] und Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS]) 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, TEN oder DRESS 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 AL beendet werden. Der Verlauf von SJS, TEN und DRESS 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, einer TEN oder eines DRESS in Zusammenhang mit der Anwendung von Cotrimoxazol darf der Patient nie wieder mit Cotrimoxazol, Sulfamethoxazol und Trimethoprim behandelt werden.

Bei Auftreten von Hautausschlägen ist die Therapie mit Cotrimoxazol sofort abzusetzen!

Trimethoprim (ein Bestandteil von Cotrimoxazol AL/AL forte) beeinträchtigt die Verstoffwechslung von Phenylalanin. Cotrimoxazol AL/AL forte kann dennoch Patienten verabreicht werden, die unter Phenylketonurie leiden, vorausgesetzt, diese Patienten ernähren sich streng phenylalaninarm.

Bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion, Funktionsstörungen der Schilddrüse, möglichem Folsäuremangel und älteren Patienten bedarf die Anwendung von Cotrimoxazol einer konsequenten ärztlichen Überwachung.

Bei nierentransplantierten Patienten, die Ciclosporin erhalten, besteht eine erhöhte Nephrotoxizität bei Therapie mit Cotrimoxazol, da die Substanzen synergistisch wirken. Deshalb sollte Cotrimoxazol bei nierentransplantierten Patienten als primäres Therapeutikum bei Harnwegsinfektionen nicht eingesetzt werden.

Bei Auftreten von grippeartigen Symptomen, Halsentzündungen oder Fieber müssen sofort Blutbildkontrollen durchgeführt werden.

Bei AIDS-Patienten ist die Häufigkeit von Nebenwirkungen (insbesondere allergische Reaktionen der Haut unterschiedlichen Schweregrades) außergewöhnlich hoch, bedingt durch die hohen erforderlichen Dosen bei der Therapie der *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie. Bei diesen Patienten sind Serumspiegelbestimmungen erforderlich, da trotz normaler Kreatinin-Clearance die renale Clearance der Wirkstoffe von Cotrimoxazol, 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.

Bei Gabe der Standarddosis kann es ebenfalls zu einer Hyperkaliämie kommen, insbesondere aber im Zusammenhang mit einer eingeschränkten Nierenfunktion. Auch Hypokaliämien wurden im Zusammenhang mit einer Cotrimoxazol-Therapie beobachtet. Auch bei mit einer Normaldosis von Cotrimoxazol behandelten Patienten und besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte also eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Kalium- und Serum-Natriumspiegel erfolgen.

Die gleichzeitige Anwendung von Spironolacton zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen, kann zu einer schweren Hyperkaliämie führen.

Während der Therapie mit Cotrimoxazol ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten (bei Erwachsenen mindestens 1200 ml Harnausscheidung pro Tag).

Unter der Einnahme von Cotrimoxazol 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 Cotrimoxazol sollte eine Folsäuregabe erwogen werden.

Bei Schwangeren sollte ebenfalls eine ausreichende Folsäureversorgung gewährleistet sein.

Langzeitanwendung oder Verwendung hoher Dosen

Bei einer mehr als 14 Tage andauernden Gabe von Cotrimoxazol sind regelmäßige Blutbildkontrollen (insbesondere Thrombozytenzählung) erforderlich.

Eine längerfristige und/oder wiederholte Anwendung von Cotrimoxazol kann zu einer Neu- oder Sekundärinfektion mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol-resistenten Bakterien

oder Sprosspilzen führen. Auf Zeichen einer möglichen Sekundärinfektion mit solchen Erregern ist zu achten. Sekundärinfektionen müssen entsprechend behandelt werden.

Nach einer einmonatigen Dauerbehandlung ergaben sich Hinweise auf eine Spermatogenesestörung bei Männern.

Weitere Hinweise:

Jede Anwendung von Antibiotika kann zur Vermehrung von Erregern führen, die gegen das eingesetzte Arzneimittel resistent sind.

Bei Auftreten von schweren, anhaltenden, manchmal blutig-schleimigen Durchfällen und krampfartigen Bauchschmerzen während oder nach der Therapie mit Cotrimoxazol 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 (siehe auch Abschnitt 4.9). Bei Streptokokken-Angina ist Cotrimoxazol nicht wirksam, da die Erreger nicht eliminiert werden. Bei Syphilis (Lues) ist Cotrimoxazol 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 Glucose-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 Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel kann bei empfindlichen Patienten unabhängig von der Dosis eine Hämolyse induziert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneistoffe auf Cotrimoxazol

- Lokalanästhetika (Abkömmlinge der Paraaminobenzoesäure), z.B. Benzocain, Procain, Butacain oder Tetracain, sowie Procainamid (Antiarrhythmikum): Die gleichzeitige Anwendung ist zu vermeiden, weil die Wirkung von Cotrimoxazol vermindert wird.
- Mineralische Antacida und Paraldehyd: Verminderte Wirkung von Cotrimoxazol.
- Probenecid und Sulfipyrazon, Indometacin, Phenylbutazon und Salicylate: Verstärkte Wirkung von Cotrimoxazol.
- p-Aminosalicylsäure, Barbituraten oder Primidon: Erhöhte Toxizität von Cotrimoxazol.
- Erhöhtes Kristallurie-Risiko bei Methenamin-Therapie oder durch Ansäuern des Urins, z.B. mit Methenaminmandelat.
- Pyrimethaminhaltige Arzneimittel in einer Dosis von mehr als 25 mg pro Woche: Blutbildveränderungen.
- Steigerung der Inzidenz von Folsäuremangelzuständen durch andere Folsäure-Antagonisten (z.B. Methotrexat).

Wirkung von Cotrimoxazol auf andere Arzneistoffe

- Bei Arzneimitteln, die ebenfalls durch aktive renale Sekretion ausgeschieden werden (z.B. Procainamid [Antiarrhythmikum], Amantadin), besteht die Möglichkeit einer kompetitiven Hemmung, was zum Anstieg der Plasmakonzentration eines oder beider Wirkstoffe führen kann.
- Ciclosporin: Reversible Verschlechterung der Nierenfunktion.
- Störung der 6-Mercaptopurin-Resorption mit Einschränkung der antileukämischen Wirkung von 6-Mercaptopurin.
- Erhöhter Digoxinspiegel bei älteren Patienten.
- Verstärkte Wirkung von:
 - oralen Antikoagulantien (verstärkte hypoprotrombinämische Wirkung von Cumarinen),
 - oralen Antidiabetika aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe,
 - Diphenylhydantoin (Phenytoin), Methotrexat,
 - kurz wirksamen, intravenös zu verabreichenden Barbituraten (z.B. Thiopental).

Neben anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen, kann die gleichzeitige Anwendung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) mit Spironolacton zu einer klinisch relevanten Hyperkaliämie führen.

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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Cotrimoxazol 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.

Bei Schwangeren sollte eine ausreichende Folsäureversorgung gewährleistet sein.

Für vor der Geburt exponierte Neugeborene (besonders für Frühgeborene) besteht ein besonderes Risiko einer Hyperbilirubinämie.

Stillzeit

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 Glucose-6-Phos-

phat-Dehydrogenase-Mangel leiden, vorsichtshalber nicht gestillt werden.

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

Sehr selten kommt es unter der Therapie mit Cotrimoxazol zu vorübergehender Myopie oder akuter Psychose, wodurch die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinflusst werden kann.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten: Vermehrtes Auftreten von *Candida albicans*-Infektionen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Allergische Hautreaktionen unterschiedlichen Schweregrades wie Exantheme (urtikariell, erythematös, makulös, makulopapulös, morbilliform), Purpura, Photodermatose und Erythema nodosum.

Selten: Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut wie Erythema exudativum multiforme, und exfoliative Dermatitis.

Häufiger treten diese allergischen Reaktionen der Haut (unterschiedlichen Schweregrades) bei Patienten mit einer HIV-Infektion auf.

Sehr selten:

- Periarteriitis nodosa, Schoenlein-Henoch-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes, Angioödem, petechiale Hautblutungen.
- Schwere akute Überempfindlichkeitsercheinungen mit anaphylaktischem Schock, die entsprechende Notfallmaßnahmen erfordern (siehe Abschnitt 4.8).
- Arzneimittelfieber, Pseudosepsis.
- Allergische pulmonale Reaktionen (Lungeninfiltrate, interstitielle und eosinophile Pneumonie, respiratorische Insuffizienz).

Häufiger treten diese Reaktionen bei AIDS-Patienten auf.

- Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4)

Allgemeine Hinweise zu Überempfindlichkeitsreaktionen:

Ernste und lebensbedrohende Nebenwirkungen treten häufiger bei älteren (über 60 Jahre alten) Patienten auf. In Zusammenhang mit Nebenwirkungen des blutbildenden Systems und kutanen Nebenwirkungen sind Todesfälle berichtet worden.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Hypokaliämie oder Hyperkaliämie in Verbindung mit einer Hyponatriämie (siehe auch Abschnitt 4.4).

Sehr selten: Metabolische Azidose, Hypoglykämie.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten:

- Aseptische Meningitis, Kopfschmerz.
- Akute Psychosen, Halluzinationen und Vertigo.
- Periphere Neuritiden, Neuropathien, Parästhesien.

Augenerkrankungen

Sehr selten: Transitorische Myopie, Uveitis.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus.

Herzkrankungen

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Gastrointestinale Symptome in Form von epigastrischen Schmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö. Selten: Ernst zu nehmende schwere Schleimhautentzündung des Darmes (pseudomembranöse Enterokolitis), meist verursacht durch *Clostridium difficile* (siehe auch Abschnitt 4.8).

Sehr selten: Akute Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Cholestatische Hepatose.

Sehr selten: Fokale oder diffuse Lebernekrose, Syndrom mit Schwund der Gallengänge und Anstieg bestimmter Blutwerte (klinisch-chemische Laborparameter: Transaminasen, Bilirubin).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Ataxie, Dysdiadochokinese, Konvulsion, Myalgie, Arthralgie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Glossitis, Gingivitis, Stomatitis, abnormer Geschmack.

Gegenmaßnahmen

Folgende sehr seltene Nebenwirkungen (nähere Erläuterungen zu diesen Nebenwirkungen s. o.) können unter Umständen akut lebensbedrohlich sein:

Pseudomembranöse Kolitis

Hier muss eine Beendigung der Therapie mit Cotrimoxazol in Abhängigkeit von der Indikation erwogen und ggf. sofort eine angemessene Therapie eingeleitet werden (z.B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Darmperistaltik hemmen, dürfen nicht eingenommen werden.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Anaphylaxie)

Hier muss die Therapie mit Cotrimoxazol sofort abgebrochen werden und die ent-

sprechenden Notfallmaßnahmen (z.B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet werden.

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, Diarrhö, Kopfschmerzen, Schwindel.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Je nach Schwere der Überdosierungerscheinungen müssen Maßnahmen folgender Art ergriffen werden: Auspumpen des Magens. Bei nicht bewusstseinsgetrübten Patienten kann zudem eine sofortige Entleerung des Magens (durch induziertes Erbrechen) herbeigeführt 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: J01EE 01

Wirkungsweise

Beide Wirkstoffe fungieren als kompetitive Inhibitoren unterschiedlicher Enzyme des bakteriellen Folsäurestoffwechsels. Sulfamethoxazol hemmt die Dihydropteroinsäuresynthetase, während Trimethoprim die Dihydrofolsäurereductase 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 bakteriostatisch, 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 Wirkstoff-

spiegel 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>Enterobacteriales</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ¹⁾	≤ 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. ²⁾	≤ 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
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 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.

¹⁾ Die Grenzwerte basieren auf der Verwendung einer hohen Tagesdosis von 2 x 240 mg Trimethoprim in Kombination mit 1,2 g Sulfamethoxazol.

²⁾ Die Aktivität von Trimethoprim/Sulfamethoxazol gegen Enterokokken ist unklar. Deswegen wurde die Wildtyp-Population als intermediär kategorisiert.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – ins-

besondere 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: Februar 2018):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Listeria monocytogenes</i> ^o
<i>Nocardia asteroides</i> ^o
<i>Staphylococcus aureus</i> (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ^o
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Brucella</i> spp. ^o
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Klebsiella oxytoca</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> ^o
<i>Chlamydomydia pneumoniae</i> ^o
<i>Pneumocystis jiroveci</i> (ehem. <i>carinii</i>) ^o
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i> ^s
<i>Enterococcus faecium</i> ^s
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Campylobacter jejuni</i> ^s
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>

<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> ^{oo}
<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%.
- oo Keine aktuellen Daten vorhanden; in Studien (älter als 5 Jahre) wird der Anteil resistenter Stämme mit ≥10% angegeben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 Stunden erreicht. Diese entsprechen nahezu den Serumspiegeln nach intravenöser und intramuskulärer Applikation. Die Metabolisierung beider Substanzen erfolgt in der Leber: Sulfamethoxazol wird hauptsächlich acetyliert und glucuronidiert, 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 N₄-Glucuronidierung metabolisiert. Der Metabolisierungsgrad von Trimethoprim beträgt ca. 20%. Sowohl der metabolisierte als auch der proteingebundene Anteil sind antibakteriell unwirksam. Die Ausscheidung beider Substanzen erfolgt hauptsächlich renal, in geringem Umfang auch hepatobiliär.

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 reichern 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 50-fachen therapeutischen Dosierungen und über 1 Jahr mit Dosierungen, die das 12- bzw. 24-Fache der höchsten therapeutischen Dosis betragen. 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 Thyreoididea sowie eine Hypoplasie des hämatopoetischen Gewebes im Knochenmark. Die gewählte Dosis entspricht ca. dem 15-Fachen einer Tagesdosis von Trimethoprim/Sulfamethoxazol beim Menschen.

Mutagenes und tumorerzeugendes 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 Folsäure-Antagonisten einzuord-

nen; *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 Spezies-spezifisch zu sein und ist wahrscheinlich beim Menschen nicht von klinischer Bedeutung.

Reproduktionstoxizität

Bei Ratten sind in hohen Dosen (oberhalb von 180 mg/kg pro Tag) Fehlbildungen und embryonale Effekte aufgetreten und es wurde eine Beeinträchtigung von Geburtsgewichten und Lebensfähigkeit der Nachkommen beobachtet. Bei weiblichen und männlichen Ratten sind keine Fertilitätsstörungen beschrieben worden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Docusat-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Povidon K 25, Hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Cotrimoxazol AL

4 Jahre.

Cotrimoxazol AL forte

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

Cotrimoxazol AL

Originalpackung mit 20 und 50 Tabletten

Cotrimoxazol AL forte

Originalpackung mit 10 und 20 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

Cotrimoxazol AL
Cotrimoxazol AL forte

ALIUD PHARMA®

8. Zulassungsnummern

13156.01.00
13156.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

Cotrimoxazol AL

Datum der Erteilung der Zulassung:
26.07.2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
19.02.2009

Cotrimoxazol AL forte

Datum der Erteilung der Zulassung:
28.02.1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
07.12.2004

10. Stand der Information

April 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin