

## Fachinformation

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cotrim 960 - 1 A Pharma 800 mg/160 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 800 mg Sulfamethoxazol und 160 mg Trimethoprim (960 mg Cotrimoxazol).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, längliche Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Cotrim 960 - 1 A Pharma wird angewendet zur Therapie von Infektionen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren, die durch Trimethoprim/Sulfamethoxazol-empfindliche Infektionserreger verursacht werden (siehe Abschnitt 5.1) und einer oralen Therapie zugänglich sind:

- Infektionen der oberen und unteren Atemwege
- *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie
- Infektionen des HNO-Traktes (außer Streptokokken-Tonsillo-Pharyngitis)
- Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege einschließlich Langzeitrezidivprophylaxe
- Infektionen des weiblichen und männlichen Genitaltraktes einschließlich Prostatitis und Granuloma venereum
- Infektionen des Magen-Darm-Trakts: Shigellose, Reisediarrhoe, Typhus-Dauerausscheider

Bei folgenden Infektionen ist Cotrimoxazol nur dann anzuwenden, wenn andere aktuell empfohlene Antibiotika nicht gegeben werden können:

- Typhus, Paratyphus A und B, Salmonellenenteritis mit septischen Krankheitsverläufen bei abwehrgeschwächten Patienten

#### Hinweis:

Gastroenteritiden, die durch sogenannte Enteritis-Salmonellen verursacht sind, sollen in der Regel nicht mit Cotrimoxazol 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

Dosierung und Dauer der Anwendung sind abhängig von der Grunderkrankung und vom Krankheitsverlauf.

##### Dosierung

- Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:  
2-mal täglich 800 mg Sulfamethoxazol/160 mg Trimethoprim (2-mal 1 Tablette).
- Kinder von 6 bis 12 Jahren:  
2-mal täglich 400 mg Sulfamethoxazol/80 mg Trimethoprim (2-mal ½ Tablette).

Cotrim 960 - 1 A Pharma ist aufgrund des Wirkstoffgehaltes für die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren nicht geeignet.

Normalerweise ist eine Therapiedauer von 5–8 Tagen ausreichend. Im Interesse eines nachhaltigen Therapieerfolges sollte Cotrimoxazol noch 2–3 Tage nach Abklingen der Krankheitserscheinungen eingenommen werden.

## Spezielle Dosierungsempfehlungen

### Einmaltherapie der unkomplizierten Zystitis der Frau

1-mal 2400 mg Sulfamethoxazol/480 mg Trimethoprim (3 Tabletten als Einmaldosis).

### Granuloma venereum (Granuloma inguinale)

2-mal täglich 800 mg Sulfamethoxazol/160 mg Trimethoprim (2-mal 1 Tablette) in der Regel über einen Zeitraum von 2 Wochen.

### Langzeitrezidivprophylaxe von Harnwegsinfektionen

#### *Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren*

1-mal täglich abends 600 mg Sulfamethoxazol/120 mg Trimethoprim bis 800 mg Sulfamethoxazol/160 mg Trimethoprim über 3 bis 12 Monate, erforderlichenfalls auch länger.

### Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie

Es wird bis zur 5-fachen Standarddosis dosiert (täglich 100 mg Sulfamethoxazol/kg Körpergewicht [KG] und 20 mg Trimethoprim/kg KG). Zu Beginn der Therapie sollte, zumindest für die ersten 48 h, die intravenöse Applikation gewählt werden.

Im Interesse des Therapieerfolges ist eine Mindesttherapiedauer von 14 Tagen angezeigt.

## Patienten mit 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 Behandlungstages.

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 Behandlung fortgesetzt werden.

## Art der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit nach den Mahlzeiten eingenommen.

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

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide, gegen Trimethoprim und verwandte Stoffe (Trimethoprim-Analoga, z. B. Tetroxoprim) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (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 Niereninsuffizienz und Oligurie (Kreatinin-Clearance unter 15 ml/min)

- schwere Leberschäden oder Leberfunktionsstörungen (z. B. akute Hepatitis)
- akute Porphyrie
- Säuglinge bis zum Alter von 6 Wochen
- Kombination mit Dofetilid (siehe Abschnitt 4.5).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### **Besondere Vorsicht und eine konsequente ärztliche Überwachung ist erforderlich bei**

- Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Sulfonylharnstoff-Antidiabetika, Diuretika auf Sulfonamidbasis und Aminobenzoesäure-Derivate
- Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion. Die Dosis sollte reduziert bzw. das Dosierungsintervall angepasst werden, um eine Kumulation von Cotrimoxazol zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).
- Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel anwenden (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten mit Funktionsstörungen der Schilddrüse
- Patienten mit möglichem Folsäuremangel. Bei diesen Patienten (besonders ältere Patienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen) sowie bei Verabreichung hoher Dosen von Cotrimoxazol sollte eine Folsäuregabe erwogen werden.

##### **Eine Anwendung ist zu vermeiden**

- bei Kindern mit fragilem X-Chromosom in Kombination mit geistiger Retardierung.
- bei nierentransplantierten Patienten, die Ciclosporin erhalten. Cotrimoxazol sollte bei diesen Patienten als primäres Therapeutikum bei Harnwegsinfektionen nicht eingesetzt werden, da eine erhöhte Nephrotoxizität aufgrund synergistischer Wirkungen besteht.

Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie) muss die Therapie sofort abgebrochen werden und die entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet werden.

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom [SJS], toxisch epidermaler Nekrolyse [TEN] und Arzneimittelexanthem 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 Cotrim 960 - 1 A Pharma 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!

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

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 *Clostridioides difficile*) verbergen, die sofort behandelt werden muss. Diese, durch eine Antibiotika-Therapie ausgelöste Darmerkrankung kann lebensbedrohlich sein. 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.

Trimethoprim beeinträchtigt die Verstoffwechslung von Phenylalanin. Cotrimoxazol kann dennoch an Patienten verabreicht werden, die unter Phenylketonurie leiden, vorausgesetzt, diese Patienten ernähren sich streng phenylalaninarm.

Kristallurie durch Aggregation von N-Acetylsulfamethoxazol-Kristallen in den Nieren und Harnwegen wurde insbesondere bei Patienten mit Hypoalbuminämie aufgrund von Darm- und Nierenstörungen, die im Zusammenhang mit hohem Proteinverlust und Mangelernährung stehen, berichtet.

Harn- und Nierenfunktionstests sollten regelmäßig bei Patienten durchgeführt werden, die eine Langzeitbehandlung mit Cotrimoxazol erhalten (vor allem bei Patienten mit Niereninsuffizienz). Während der Therapie mit Cotrimoxazol soll der Patient auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und Diurese (bei Erwachsenen mindestens 1200 ml Harnausscheidung pro Tag) achten, um eine Kristallurie zu vermeiden.

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

Bei Patienten mit medikamenteninduzierter Thrombozytopenie in der Vorgeschichte, welche durch Diuretika oder andere Sulfonamide verursacht wurde, sollte eine alternative Behandlung (außer Cotrimoxazol) bevorzugt werden. Wenn dies nicht möglich ist, muss die Anzahl der Thrombozyten regelmäßig überprüft werden.

Ebenso können hohe Dosen von Trimethoprim zu einem zunehmenden, aber reversiblen Anstieg der Serum-Kalium-Spiegel führen. Es sind gelegentlich auch bedrohliche Hyperkaliämien in Verbindung mit schweren Hyponatriämien aufgetreten.

Auch niedrigere Trimethoprim-Dosen können zu einer Hyperkaliämie führen, wenn bei den Patienten Störungen des Kaliumstoffwechsels bzw. Nierenfunktionsstörungen vorliegen oder die gleichzeitige Anwendung von Präparaten erfolgt, die eine Hyperkaliämie auslösen können (siehe Abschnitt 4.5).

Die Einnahme von Cotrimoxazol ist zu beenden, wenn sich eine Hyperkaliämie entwickelt.

Auch Hypokaliämien wurden im Zusammenhang mit einer Cotrimoxazol-Therapie beobachtet.

Es sollte in jedem Fall eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Kalium- und Serum-Natrium-Spiegel erfolgen.

Unter der Einnahme von Cotrimoxazol kann es zu Photosensibilisierung kommen. Starke Sonnen- und UV-Licht-Exposition ist zu vermeiden.

Bei einigen Patienten kann sich nach einigen Tagen eine Hypoglykämie entwickeln. Eine sorgfältige Überwachung ist diesbezüglich erforderlich, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Lebererkrankungen, schlechtem Ernährungszustand oder bei Anwendung hoher Dosen. Falls sich eine Hypoglykämie entwickelt, muss die Einnahme beendet und entsprechende korrektive Maßnahmen eingeleitet werden, da eine Hypoglykämie über einen längeren Zeitraum bestehen kann.

Bei Patienten, die gleichzeitig Trimethoprim und Methotrexat erhielten (siehe Abschnitt 4.5), wurde über Fälle von Panzytopenie berichtet.

### **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.

### **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.

Cotrimoxazol sollte nicht zur Behandlung einer Tonsillo-Pharyngitis angewendet werden, die durch A-Streptokokken verursacht ist, da die Erreger weniger schnell als mit anderen Antibiotika eliminiert werden.

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

### Langzeitanwendung oder Verwendung hoher Dosen

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

Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten regelmäßig der Harn- und die Nierenfunktion untersucht werden.

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.

### Cotrim 960 - 1 A Pharma enthält Natrium

Cotrim 960 - 1 A Pharma enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es bestehen Hinweise darauf, dass Trimethoprim die Ausscheidung von Dofetilid über die Niere hemmt. Cotrimoxazol darf nicht in Kombination mit Dofetilid angewendet werden, die gleichzeitige Verabreichung **ist kontraindiziert** (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Verabreichung von Trimethoprim 160 mg in Kombination mit Sulfamethoxazol 800 mg 2-mal täglich und Dofetilid 500 µg 2-mal täglich während 4 Tagen führte zu einer Zunahme der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Dofetilid um 103 % und einer Zunahme der maximalen Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) um 93 %. Dofetilid kann eine Verlängerung des QT-Intervalls mit schwerwiegenden ventrikulären Arrhythmien verursachen, einschließlich Torsade de pointes, welche direkt von der Plasmakonzentration von Dofetilid abhängen.

Trimethoprim ist ein Inhibitor des organischen Kationentransporters 2 (Organic Cation Transporter 2, OCT2) und ein schwacher Inhibitor von CYP2C8. Sulfamethoxazol ist ein schwacher Inhibitor von CYP2C9.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Cotrimoxazol kann sich bei Wirkstoffen, die hauptsächlich über CYP2C8 verstoffwechselt werden, die systemische Exposition erhöhen, zum Beispiel bei Paclitaxel, Amiodaron, Dapson, Repaglinid, Rosiglitazon und Pioglitazon.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Cotrimoxazol kann sich bei Wirkstoffen, die hauptsächlich über CYP2C9 verstoffwechselt werden, die systemische Exposition erhöhen, zum Beispiel bei Diclofenac, Losartan, Phenytoin, Coumarinen (Warfarin, Acenocoumarol, Phenprocoumon) und Sulfonylharnstoffderivaten (z. B. Glibenclamid, Glimepirid, Gliclazid und Tolbutamid).

Es besteht die Möglichkeit der Wirkungsverstärkung dieser Arzneimittel und die Serumspiegel sollten, wo erforderlich, überwacht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Cotrimoxazol ist Vorsicht geboten und Patienten sollten regelmäßig auf Hypoglykämie kontrolliert werden.

Eine sorgfältige Überwachung der Blutgerinnung während der Behandlung mit Cotrimoxazol durch Bestimmung der INR (International Normalized Ratio) wird empfohlen.

Sulfamethoxazol kann die Plasma-Albumin-Bindung von Warfarin *in vitro* reduzieren.

Cotrimoxazol kann die Plasmakonzentration von **Amiodaron** erhöhen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Cotrimoxazol mit Amiodaron nicht empfohlen.

Cotrimoxazol kann die Plasmakonzentration von **Paclitaxel** erhöhen. Daher ist Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Cotrimoxazol mit Paclitaxel

Sowohl **Dapson** als auch Cotrimoxazol können Methämoglobinurie hervorrufen. Patienten, die Dapson in Kombination mit Cotrimoxazol erhalten, sollten auf Methämoglobinurie überwacht werden. Wenn möglich sind alternative Therapien in Erwägung zu ziehen. Vor allem Patienten mit hohem Risiko aufgrund signifikanter Komorbiditäten oder Patienten, die hohe Dosen des Arzneimittels erhalten, sollten besonders sorgfältig überwacht werden.

Die Halbwertszeit von Diphenylhydantoin (**Phenytoin**) kann verlängert und die Clearance vermindert werden. Bei gleichzeitiger Gabe mit Cotrimoxazol sollte auf eine überschießende Phenytoinwirkung geachtet werden. Eine engmaschige Überwachung des Zustands und der Serum-Phenytoinkonzentrationen des Patienten ist ratsam.

Plasma-**Digoxin**-Konzentrationen können bei gleichzeitiger Anwendung mit Cotrimoxazol verstärkt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von **Zidovudin** und Cotrimoxazol kann das Risiko für das Auftreten unerwünschter hämatologischer Reaktionen erhöhen. Falls eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, wird die Überwachung der hämatologischen Parameter empfohlen.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit **Azathioprin** oder **Mercaptopurin** kann sich das Risiko für hämatologische unerwünschte Ereignisse erhöhen, insbesondere bei Patienten unter längerer Behandlung mit Cotrimoxazol oder solchen, bei denen das Risiko eines Folsäuremangels erhöht ist. Bei Patienten, die Azathioprin oder Mercaptopurin erhalten, sollten daher Alternativen zu Cotrimoxazol in Betracht gezogen werden. Bei Anwendung von Cotrimoxazol in Kombination mit Azathioprin oder Mercaptopurin sollten die Patienten auf hämatologische Toxizität beobachtet werden.

Aufgrund der kaliumsparenden Wirkung von Cotrimoxazol ist bei gleichzeitiger Gabe mit anderen Substanzen, die den Kaliumspiegel im Serum erhöhen, z. B. **Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren** und **Angiotensinrezeptorblockern** Vorsicht geboten. Es wird zu häufigen Kontrollen des Serumkaliums geraten, insbesondere bei Patienten mit zugrundeliegenden Kaliumstörungen, Niereninsuffizienz oder solchen, die Cotrimoxazol hoch dosiert erhalten.

Die gleichzeitige Anwendung mit **Clozapin**, einem Wirkstoff mit erheblichem Potenzial zur Induktion einer Agranulozytose, sollte vermieden werden.

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).

Die gleichzeitige Anwendung anderer **Folsäure-Antagonisten** sollte mit Vorsicht erfolgen.

Es gibt Anzeichen dafür, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Cotrimoxazol und Pyrimethamin-haltigen Arzneimittel zur Malaria-Prophylaxe in einer Dosis von mehr als 25 mg pro Woche eine megaloblastische Anämie auftreten kann.

Es kann eine Steigerung der Inzidenz von Folsäure-Mangelzuständen durch andere Folsäureantagonisten (z. B. **Methotrexat**, siehe auch Abschnitt 4.4) auftreten. In diesen Fällen ist eine Folsäure-Supplementation in Erwägung zu ziehen. Trimethoprim besitzt eine geringe Affinität gegenüber der humanen Dihydrofolatreduktase, es kann jedoch die Nebenwirkungen von Methotrexat verstärken und zu unerwünschten hämatologischen Interaktionen mit Methotrexat führen, insbesondere bei Vorhandensein anderer Risikofaktoren wie hohes Alter, Hypoalbuminämie, eingeschränkte Nierenfunktion und reduzierte Knochenmarkreserve. Solche unerwünschten Arzneimittelreaktionen können im Speziellen bei der Verabreichung hoher Dosen von Methotrexat auftreten.

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

Da Trimethoprim schwach basisch ist und Sulfamethoxazol schwach sauer, kann nach einer Alkalisierung des Urins die renale Clearance von Sulfamethoxazol zunehmen und die von Trimethoprim abnehmen.

Es besteht ein erhöhtes Kristallurie-Risiko bei **Methenamin-Therapie** oder durch Ansäuern des Urins, z. B. mit Methenaminmandelat.

Bei Arzneimitteln, die ebenfalls durch aktive renale Sekretion ausgeschieden werden (z. B. **Procainamid**, **Amantadin**), besteht die Möglichkeit einer kompetitiven Hemmung, was zum Anstieg der Plasmakonzentration eines oder beider Wirkstoffe führen kann. Nach einem Einzelfallbericht kam es nach gleichzeitiger Verabreichung von Cotrimoxazol und Amantadin zu einem toxischen Delirium.

Bei älteren Patienten, die als Begleitmedikation **Diuretika** (vor allem Thiazide) erhalten haben, ist eine erhöhte Inzidenz von Thrombozytopenie mit Purpura beobachtet worden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cotrimoxazol und **kaliumsparenden Diuretika** (z. B. Amilorid, Triamteren) sollte das erhöhte Risiko einer Hyperkaliämie beachtet werden.

### Weitere mögliche Wechselwirkungen

- Para-Aminobenzoesäure-Derivate: Lokalanästhetika, z. B. Benzocain, Procain, Butacain oder Tetracain, sowie das Antiarrhythmikum Procainamid können die Wirkung von Cotrimoxazol vermindern. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung zu vermeiden.
- Mineralische Antacida und Paraldehyd: Es kann eine verminderte Wirkung von Cotrimoxazol auftreten.
- Probenecid und Sulfipyrazon, Indometacin, Phenylbutazon und Salicylat: Die Wirkung von Cotrimoxazol kann verstärkt werden.
- Para-Aminosalicylsäure, Barbiturate oder Primidon: Es kann zu einer erhöhten Toxizität von Cotrimoxazol kommen.
- Ciclosporin: Eine reversible Verschlechterung der Nierenfunktion durch Ciclosporin (siehe Abschnitt 4.4) ist möglich.
- Kurz wirksame, intravenös zu verabreichende Barbiturate (z. B. Thiopental).

### Laboruntersuchungen

Cotrimoxazol, speziell die Trimethoprim-Komponente, kann eine nach der kompetitiven Proteinbindungsmethode arbeitende Serum-Methotrexat-Bestimmung beeinträchtigen, wenn eine bakterielle Dihydrofolatreduktase als Bindungsprotein verwendet wird. Bei Messung von Methotrexat mittels Radioimmunoassay (RIA) tritt hingegen keine Interaktion auf.

Sulfamethoxazol und Trimethoprim können ebenfalls die alkalische Pikrinsäure-Reaktion zum Kreatinin-Nachweis beeinträchtigen; Werte im Normalbereich werden dadurch um ca. 10 % zu hoch eingeschätzt.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Bisherige Erfahrungen mit der Anwendung von Sulfamethoxazol/Trimethoprim bei Schwangeren haben keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko beim Menschen ergeben. Wegen der Wirkung von Trimethoprim auf den Folsäurestoffwechsel könnte jedoch ein solches Risiko vorhanden sein. Tierexperimentelle Studien haben bei Gabe hoher Dosen Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Ist eine Einnahme während der Schwangerschaft erforderlich, sollte eine ausreichende Folsäureversorgung gewährleistet sein.

Die Anwendung von Cotrimoxazol während der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Trimesters, und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

### Stillzeit

Cotrimoxazol geht in die Muttermilch über. Die in der Muttermilch festgestellten Mengen an Wirkstoff sind jedoch 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.

### Fertilität

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

## 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 zum Bedienen von Maschinen beeinflusst werden kann.

## 4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hautausschlag und gastrointestinale Beschwerden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zu Grunde gelegt:

Sehr häufig:  $\geq 1/10$

Häufig:  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$

Gelegentlich:  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$

Selten:  $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$

Sehr selten:  $< 1/10.000$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

<b>Tabelle: Nebenwirkungen</b>	
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Pilzinfektionen, wie <i>Candidiasis</i>	sehr selten
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
meist reversible Blutbildveränderungen mit Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Neutropenie oder Granulozytopenie	selten; bei AIDS-Patienten <sup>1)</sup> : sehr häufig
aplastische Anämie, megaloblastische Anämie, Agranulozytose, akute hämolytische Anämie, Panzytopenie, Methämoglobinämie	sehr selten
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
allergische Reaktionen mit arzneimittelinduziertem Fieber, angioneurotischem Ödem, Anaphylaxie und Serumkrankheit; Periarteritis nodosa, systemischer Lupus erythematodes, allergische Myocarditis	sehr selten
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Hypokaliämie oder Hyperkaliämie* in Verbindung mit einer Hyponatriämie** (siehe Abschnitt 4.4), metabolische Azidose, Hypoglykämie**	sehr selten; bei AIDS-Patienten <sup>1)</sup> : *sehr häufig; **gelegentlich
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
akute Psychosen, Halluzinationen, Depressionen	sehr selten
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
aseptische Meningitis, Kopfschmerz, periphere Neuritiden, Neuropathien, Parästhesien, Vertigo, Konvulsion, Tremor, Ataxie	sehr selten
<b>Augenerkrankungen</b>	
transitorische Myopie, Uveitis	sehr selten
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Tinnitus	sehr selten
<b>Herzerkrankungen</b>	
QT-Zeit-Verlängerung, Torsade de pointes	sehr selten
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
allergische pulmonale Reaktionen (Lungeninfiltrate, interstitielle und eosinophile Pneumonie, respiratorische Insuffizienz)	sehr selten

<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Übelkeit mit und ohne Erbrechen*	häufig; bei AIDS-Patienten <sup>1)</sup> : *sehr häufig
Diarrhoe*, Glossitis, Stomatitis,	selten; bei AIDS-Patienten <sup>1)</sup> : *sehr häufig
pseudomembranöse Enterokolitis (siehe Abschnitt 4.4), akute Pankreatitis, Anorexie*	sehr selten; bei AIDS-Patienten <sup>1)</sup> : *sehr häufig
Zahn- und/oder Zungenverfärbungen	nicht bekannt
<b>Leber-und Gallenerkrankungen</b>	
hepatische Nekrose (mit möglicherweise letalem Ausgang), cholestatische Hepatitis, erhöhte Blutwerte von Transaminasen- und Bilirubin, Syndrom mit Schwund der Gallengänge	sehr selten
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
milde und meist reversible Hautreaktionen	häufig
schwere Hautreaktionen wie Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und exfoliative Dermatitis (siehe Abschnitt 4.4), Photosensibilität, Purpura, Schoenlein-Henoch-Purpura	sehr selten
bei AIDS-Patienten <sup>1)</sup> : makulopapulärer Ausschlag mit Pruritus	sehr häufig
akute febrile neutrophile Dermatoze (Sweet-Syndrom)	nicht bekannt
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Myalgie, Arthralgie, Rhabdomyolyse	sehr selten
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
akute interstitielle Nephritis, eingeschränkte Nierenfunktion, Kristallurie (insbesondere bei unterernährten Patienten, siehe Abschnitt 4.4), erhöhte Blutwerte von Kreatinin, und Harnstoff	sehr selten
verstärkte Diurese besonders bei Patienten mit Herzödemen	nicht bekannt
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
bei AIDS-Patienten <sup>1)</sup> : Fieber, gewöhnlich mit makulopularem Ausschlag	sehr häufig

<sup>1)</sup> Nebenwirkungen bei Patienten mit HIV-Infektion

Bei diesen Patienten ist das Nebenwirkungsspektrum – mit Ausnahme weniger zusätzlicher Nebenwirkungen – in etwa gleich wie bei der nicht HIV-infizierten Allgemeinbevölkerung. Einige Nebenwirkungen treten jedoch häufiger auf.

### 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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome einer Überdosierung

Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrtheit und Sehstörungen. In schweren Fällen kann Kristallurie, Hämaturie und Anurie auftreten. Knochenmarksdepression wurde nach akuter Trimethoprim-Überdosierung berichtet. Chronische Überdosierung kann Knochenmarkdepression verursachen unter dem Erscheinungsbild einer Thrombozytopenie, Leukopenie, oder andere Blutdyskrasien als Folge von Folsäuremangel.

### Therapie einer Überdosierung

Je nach Schwere der Überdosierungserscheinungen müssen Maßnahmen folgender Art ergriffen werden: Auspumpen des Magens. Bei nicht bewusstseinsgetriebenen 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 Blutbild- und Elektrolytkontrollen 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 C<sub>1</sub>-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 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

Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

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 (v. 10.0)

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacterales</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤ 0,001 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. <sup>1)</sup>	≤ 1 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.

<sup>1)</sup> Die Aktivität von Trimethoprim/Sulfamethoxazol gegen Enterokokken ist unklar. Der Grenzwert basiert auf dem epidemiologischen Cut-Off-Wert (ECOFF), der Wildtyp-Isolate von solchen mit verminderter Sensibilität unterscheidet.

### 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: April 2020):

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Listeria monocytogenes</i> °
<i>Nocardia asteroides</i> °
<i>Staphylococcus aureus</i> (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Brucella</i> spp. °
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter cloacae</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>

<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Pneumocystis jiroveci</i> (ehem. <i>carinii</i> ) °
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Campylobacter jejuni</i> und <i>coli</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> ∞
<i>Shigella</i> spp. +
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<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 in Kategorie I (sensibel bei erhöhter Exposition).

+ 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  $\geq 10\%$  angegeben.

## 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 bis 4 Stunden erreicht. Diese entsprechen nahezu den Serumspiegeln nach intravenöser und intramuskulärer Applikation.

## **Biotransformation**

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 % bis 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 ist 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 Cotrim 960 - 1 A Pharma 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.

## Spezielle Patientengruppen

### *Kinder und Jugendliche*

Die Pharmakokinetik beider Substanzen (Sulfamethoxazol und Trimethoprim) ist bei Kindern und Jugendlichen mit normaler Nierenfunktion altersabhängig.

Die Elimination von Sulfamethoxazol und Trimethoprim ist bei Neugeborenen in den ersten beiden Monaten reduziert, danach zeigen beide Substanzen eine höhere Elimination mit einer erhöhten Clearance und einer kürzeren Eliminationshalbwertszeit.

Die Differenz ist bei Säuglingen (> 1,7 bis 24 Monate) am stärksten ausgeprägt und nimmt bei Kleinkindern (1 Jahr bis zu 3,6 Jahre), Kindern (7,5 Jahre und <10 Jahre) und Erwachsenen mit zunehmendem Alter ab.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### **Chronische Toxizität**

Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen keine Erkenntnisse vor, die zu dem Verdacht führen, dass beim Menschen bisher unbekannt Nebenwirkungen auftreten könnten.

### **Mutagenes und tumorerzeugendes Potential**

#### 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 Potential 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 nach hohen Dosen Fehlbildungen aufgetreten. Bei Ratten und Kaninchen wurden embryonale Effekte beobachtet.

Bei weiblichen und männlichen Ratten sind keine Fertilitätsstörungen beschrieben worden, jedoch liegen Hinweise auf Spermatogenesestörungen bei Männern nach einer einmonatigen Dauertherapie vor.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

- Mikrokristalline Cellulose
- Crospovidon
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Docusat-Natrium
- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
- Povidon K25
- Hochdisperses Siliciumdioxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC-Aluminium-Blister

Packung mit 10, 14, 20, 30 und 50 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

1 A Pharma GmbH

Keltenring 1+3

82041 Oberhaching

Telefon: 089/6138825 - 0

Telefax: 089/6138825 - 65

E-Mail: medwiss@1apharma.com

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

5685.01.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

*Datum der Erteilung der Zulassung:*

27. Februar 1985

*Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:*

10. Februar 2009

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2021

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig