Cotrim-CT 800 mg/160 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cotrim-CT 800 mg/160 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiße, ovale Oblongtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Infektionen der oberen und unteren Atemwege
- Pneumocystis-Pneumonie (PCP)
- 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, Reisediarrhoe; Typhus-Dauerausscheider
    - Bei folgenden Infektionen ist Sulfamethoxazol/Trimethoprim (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.
- Brucellose
- Nokardiose
- nicht echt mykotisches Myzetom
- südamerikanische Blastomykose

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

Cotrim-CT ist indiziert bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Standarddosierung
Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren
2-mal täglich 800 mg Sulfamethoxazol und 160 mg Trimethoprim (entsprechend 2-mal täglich 1 Tablette)

Das Dosierungsschema für Kinder ist dem Alter entsprechend angegeben:
Kinder von 6-12 Jahren
2-mal täglich 400 mg Sulfamethoxazol und 80 mg Trimethoprim (entsprechend 2-mal täglich ½ Tablette)

Sulfamethoxazol/Trimethoprim ist aufgrund des Wirkstoffgehaltes für die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren nicht geeignet.

Hinweis:
Für niedrigere Dosierungen stehen Arzneimittel mit einem niedrigeren Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

Spezielle Dosierungsempfehlungen

Einmaltherapie der unkomplizierten Zystitis der Frau
1-mal 2.400 mg Sulfamethoxazol und 480 mg Trimethoprim (entsprechend 1-mal 3 Tabletten) als Einmaldosis.

Langzeit-Rezidivprophylaxe bei Harnwegsinfektionen
Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren
1-mal täglich abends 600 mg Sulfamethoxazol und 120 mg Trimethoprim bis 800 mg Sulfamethoxazol und 160 mg Trimethoprim.

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

Granuloma venereum (Granuloma inguinale)
2-mal täglich 800 mg Sulfamethoxazol und 160 mg Trimethoprim (entsprechend 2-mal täglich 1 Tablette) in der Regel für 2 Wochen.

Nokardiose
3-mal täglich 800 mg Sulfamethoxazol und 160 mg Trimethoprim (entsprechend 3-mal täglich 1 Tablette) für 8-10 Wochen.

Hinweis:
Zu Beginn der Therapie sollte, zumindest für die ersten 5-7 Tage, die intravenöse Applikation der o. g. Tagesdosis mit 2.400 mg Sulfamethoxazol und 480 mg Trimethoprim gewählt werden.

Hinweise zur Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

Dosierung bei Hämodialyse an Dialysetagen

Indikation	**Dosis**
Pneumocystis-Pneumonie-Prophylaxe	5 mg Trimethoprim/kg KG nach der Dialyse
Pneumocystis-Pneumonie-Therapie	15 – 20 mg Trimethoprim/kg KG/Dosis vor der Dialyse und 7 – 10 mg Trimethoprim/kg KG nach der Dialyse
andere Indikationen	Hälfte der Standarddosis nach der Dialyse

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

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 Sulfamethoxazol/Trimethoprim auch nach Abklingen der Krankheitserscheinungen noch 2-3 Tage länger eingenommen werden.

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

Die Langzeitprophylaxe von Harnwegsinfektionen beträgt 3-12 Monate, erforderlichenfalls auch länger.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, 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 (Kreatinin-Clearance unter 15 ml/min)
- schwere Leberschäden oder Leberfunktionsstörungen (z. B. akute Hepatitis)
- akute Porphyrie
- Osteomyelitis. Diese Erkrankung ist zumeist durch Staphylokokken verursacht, gegen die Sulfamethoxazol/Trimethoprim oft nicht ausreichend wirksam ist. Deshalb darf *Cotrim-CT* bei dieser Erkrankung nicht eingesetzt werden.
- Säuglinge unter 6 Wochen
- Frühgeborene

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sulfamethoxazol/Trimethoprim sollte nicht angewendet werden, bei

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

Sollte Sulfamethoxazol/Trimethoprim bei diesen Patienten oder bei älteren Patienten angewendet werden, ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung und eine konsequente ärztliche Überwachung erforderlich.

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 Sulfamethoxazol/Trimethoprim 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, eine TEN oder DRESS auftreten (z. B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen), muss die Therapie mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim 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 Sulfamethoxazol/Trimethoprim darf der Patient nie wieder mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim behandelt werden.

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

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

Grippeartige Symptome, Halsentzündungen oder Fieber können Symptome einer Blutbildveränderung sein. Bei Auftreten dieser Symptome 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-Pneumonie (PCP). Bei diesen Patienten sind Serumspiegelbestimmungen erforderlich, da trotz normaler Kreatinin-Clearance die renale Clearance von Sulfamethoxazol/Trimethoprim, bedingt durch Kristallurie, stark eingeschränkt sein kann. Es sind gelegentlich auch bedrohliche Hyperkaliämien in Verbindung mit schweren Hypo-

natriämien 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. Die gleichzeitige Anwendung von Sulfamethoxazol/Trimethoprim zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen, z. B. Spironolacton, kann zu einer schweren Hyperkaliämie führen.
Auch Hypokaliämien wurden im Zusammenhang mit einer Sulfamethoxazol/Trimethoprim-Therapie beobachtet.
Auch bei mit einer Normaldosis von Sulfamethoxazol/Trimethoprim behandelten Patienten und besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte also eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Kalium- und Serum-Natrium-Spiegel erfolgen.

Während der Therapie mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten (bei Erwachsenen mindestens 1.200 ml Harnausscheidung pro Tag).

Unter der Einnahme von Sulfamethoxazol/Trimethoprim 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 Sulfamethoxazol/Trimethoprim sollte eine Folsäuregabe erwogen werden.

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

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

Bei Streptokokken-Angina ist Sulfamethoxazol/Trimethoprim nicht wirksam, da die Erreger nicht eliminiert werden. Bei Syphilis (Lues) ist Sulfamethoxazol/Trimethoprim 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 Sulfamethoxazol/Trimethoprim oft nicht ausreichend wirksam ist. *Cotrim-CT* ist zur Therapie derartiger Infektionen nicht geeignet.

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

Atemwegstoxizität
Sehr seltene, schwere Fälle einer Atemwegstoxizität, manchmal zu einem akuten Atemnotsyndrom (ARDS) fortschreitend, wurden während der Behandlung mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim 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 Sulfamethoxazol/Trimethoprim abgesetzt und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)
Bei mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim 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 Sulfamethoxazol/Trimethoprim abgesetzt werden.

Langzeitanwendung oder Verwendung hoher Dosen
Bei einer mehr als 14 Tage andauernden Gabe von Sulfamethoxazol/Trimethoprim sind regelmäßige Blutbildkontrollen (insbesondere Thrombozytenzählung) erforderlich.

Eine längerfristige und/oder wiederholte Anwendung von Sulfamethoxazol/Trimethoprim kann zu einer Neu- oder Sekundärinfektion mit Sulfamethoxazol-/Trimethoprim-resistenten Bakterien oder Sprosspilzen führen.
Auf Zeichen einer möglichen Sekundärinfektion mit solchen Erregern ist zu achten. Sekundärinfektionen müssen entsprechend behandelt werden.

Sonstige Bestandteile
Natrium
Cotrim-CT 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

Wirkung anderer Arzneistoffe auf Sulfamethoxazol/Trimethoprim:

- verminderte Wirkung von Sulfamethoxazol/Trimethoprim bei gleichzeitiger Anwendung von Lokalanästhetika (Abkömmlinge der Paraaminobenzoesäure), z. B. Benzocain, Procain, Butacain oder Tetracain sowie des Antiarrhythmikums Procainamid
- verminderte Wirkung von Sulfamethoxazol/Trimethoprim durch mineralische Antazida und Paraldehyd
- verstärkte Wirkung von Sulfamethoxazol/Trimethoprim durch Probenecid und Sulfinpyrazon, Indometacin, Phenylbutazon und Salicylate
- erhöhte Toxizität von Sulfamethoxazol/Trimethoprim bei Gabe von p-Aminosalicylsäure, Barbituraten oder Primidon
- erhöhtes Kristallurie-Risiko bei Methenamin-Therapie oder durch Ansäuern des Urins, z. B. mit Methenaminmandelat
- Blutbildveränderungen durch Pyrimethamin-haltige Arzneimittel in einer Dosis von mehr als 25 mg pro Woche
- Steigerung der Inzidenz von Folsäure-Mangelzuständen durch andere Folsäureantagonisten (z. B. Methotrexat).

Wirkung von Sulfamethoxazol/Trimethoprim auf andere Arzneistoffe:

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

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

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

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

Prilocain kann die methämoglobinbildende Wirkung von Sulfonamiden verstärken.

Bei gleichzeitiger Gabe von Sulfonamiden und Dapson besteht die Gefahr einer Methämoglobinämie. Trimethoprim erhöht die Plasmakonzentration und die unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Dapson.

Sulfamethoxazol/Trimethoprim führt zu erhöhten Plasmaspiegeln von Lamivudin. Durch die gleichzeitige Einnahme von Sulfamethoxazol/Trimethoprim als potentiell nephrotoxisches und knochenmarkschädigendes Arzneimittel kann, insbesondere in einer Akuttherapie, das Risiko von Zidovudin-bedingten Nebenwirkungen erhöht sein.

Die gleichzeitige Einnahme von Sulfamethoxazol/Trimethoprim und Clozapin erhöht das Risiko und/oder die Schwere einer Knochenmarksuppression und muss daher vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Sulfamethoxazol/Trimethoprim sollte während der Schwangerschaft nur nach einer eingehenden Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden. Obwohl bisherige Erfahrungen keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko beim Menschen ergeben haben, könnte wegen der Wirkung auf

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

Bei Schwangeren sollte eine ausreichende Folsäureversorgung gewährleistet sein.

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 Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel leiden, vorsichtshalber nicht gestillt werden.

Fertilität
Nach einer 1-monatigen Dauerbehandlung 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 Sulfamethoxazol/Trimethoprim 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

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

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 (siehe Abschnitt 4.4), aplastische Anämie, megaloblastische Anämie, Agranulozytose, akute hämolytische Anämie.

Erkrankungen des Immunsystems

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

Selten: Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut wie Erythema exsudativum multiforme und exfoliative Dermatitis.

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4).

Außergewöhnlich häufig treten diese allergischen Reaktionen der Haut (unterschiedlichen Schweregrades) bei Patienten mit einer HIV-Infektion auf.
Periarteriitis nodosa, Schoenlein-Henoch-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes, Angioödem, petechiale Hautblutungen, Arzneimittelfieber, Pseudosepsis, schwere akute Überempfindlichkeitserscheinungen mit anaphylaktischem Schock, die entsprechende Notfallmaßnahmen erfordern (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 Blut-bildenden Systems und kutanen Nebenwirkungen sind Todesfälle berichtet worden.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

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

Sehr selten: Metabolische Azidose, Hypoglykämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Akute Psychosen, Halluzinationen.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Aseptische Meningitis, Kopfschmerz, periphere Neuritiden, Neuropathien, Parästhesien, Vertigo, Konvulsion, Tremor.

Augenerkrankungen

Sehr selten: Transitorische Myopie, Uveitis.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

Herzerkrankungen

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

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: Kreislaufschock

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Sehr selten: Allergische pulmonale Reaktionen (Lungeninfiltrate, interstitielle und eosinophile Pneumonie, respiratorische Insuffizienz). Besonders häufig treten diese Reaktionen bei AIDS-Patienten auf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig: Glossitis, Gingivitis, Stomatitis, abnormer Geschmack, gastrointestinale Symptome in Form von epigastrischen Schmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe.

Selten: Ernstzunehmende schwere Schleimhautentzündung des Darmes (pseudomembranöse Enterokolitis) - meist verursacht durch *Clostridioides difficile* (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Cholestatische Hepatose

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Nicht bekannt: Akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom), fixes Exanthem.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr selten: Ataxie, Dysdiadochokinese, Myalgie, Arthralgie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

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

Therapie einer Überdosierung
Je nach Schwere der Überdosierungserscheinungen 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:
Fixe Kombination (Co-trimoxazol) bestehend aus dem Sulfonamid Sulfamethoxazol mit dem Diaminobenzylpyrimidin Trimethoprim im Mengenverhältnis von 5 zu 1.
ATC-Code: J01EE01

Wirkmechanismus
Beide Wirkstoffe fungieren als kompetitive Inhibitoren unterschiedlicher Enzyme des bakteriellen Folsäurestoffwechsels. Sulfamethoxazol hemmt die Dihydropteroinsäuresynthetase, während Trimethoprim die Dihydrofolsäurereduktase inhibiert. Hierdurch wird die Synthese von Tetrahydrofolsäure unterbunden und somit können die zum Aufbau von Thymin und Purinen benötigten C_1-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 Sulfamethoxazol zu Trimethoprim von 19 zu 1 optimal, was nach oraler Verabreichung im Mengenverhältnis von 5 zu 1 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 Sulfamethoxazol/Trimethoprim 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 der Empfindlichkeitstestung
Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung anhand der Bestimmung der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) für Sulfamethoxazol/Trimethoprim festgelegt und sind hier aufgeführt:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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 Sulfamethoxazol/Trimethoprim 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 Sulfamethoxazol/Trimethoprim anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und –studien (Stand: Mai 2026):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Listeria monocytogenes°
Nocardia asteroides°
Staphylococcus aureus (MSSA)
Staphylococcus saprophyticus°
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Acinetobacter pittii
Brucella spp.°
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter cloacae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
*Salmonella enterica (*inkl. *S. typhi/paratyphi)*
Serratia marcescens
Stenotrophomonas maltophilia
Andere Mikroorganismen
Chlamydia trachomatis°
Chlamydia pneumoniae°
*Pneumocystis jiroveci (*ehem. *carinii)*°
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium^{+}
Staphylococcus aureus (MRSA)
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Acinetobacter baumannii
Campylobacter jejuni und *coli* $^{\infty\$}$
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
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 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 ≥ 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 2-4 h 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 15-20 % des Sulfamethoxazols werden in unveränderter, aktiver Form ausgeschieden. Der wichtigste Metabolit, nämlich das N4-Acetyl-Sulfamethoxazol, wird zu 61 % in Bezug auf das gesamte Sulfamethoxazol ausgeschieden, 15 % des Sulfamethoxazols wird durch N1-Glukuronidierung metabolisiert. Der Metabolisierungsgrad von Trimethoprim beträgt ca. 20 %. Sowohl der metabolisierte als auch der proteingebundene Anteil sind antibakteriell unwirksam.

Elimination

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

Eine Dosisanpassung von Sulfamethoxazol/Trimethoprim 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 dialysierbar (Hämo- und Peritonealdialyse), Trimethoprim ist mittels Hämodialyse gut dialysierbar, Peritonealdialyse ist wirkungslos.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik ist bei Kindern und Jugendlichen mit normaler Nierenfunktion für Sulfamethoxazol und für Trimethoprim altersabhängig. Die Elimination von Sulfamethoxazol/Trimethoprim ist bei Neugeborenen während der ersten beiden Lebensmonate vermindert, danach zeigen sowohl Sulfamethoxazol als auch Trimethoprim eine höhere Elimination mit einer höheren Gesamt-Clearance und einer kürzeren Eliminationshalbwertszeit. Die Unterschiede sind bei jungen Kleinkindern (> 1,7 Monate bis zu 24 Monate) am bedeutsamsten und verringern sich mit zunehmendem Alter im Vergleich zu jungen Kindern (1 Jahr bis zu 3,6 Jahre), Kindern (7,5 Jahre bis < 10 Jahre) und Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität
(LD_{50}) bei der Maus:

Sulfamethoxazol	5.000 mg/kg (oral)
Trimethoprim	2.000 mg/kg (oral)
Sulfamethoxazol/Trimethoprim (5 : 1)	4.200 mg/kg (oral) 500 mg/kg (intravenös)

Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

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

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

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

Sulfamethoxazol/Trimethoprim
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 Gewebes im Knochenmark. Die gewählte Dosis entspricht ca. dem 15fachen einer Tagesdosis von Sulfamethoxazol/Trimethoprim beim Menschen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Sulfamethoxazol
Zu Sulfamethoxazol wurden keine Untersuchungen auf ein mutagenes Potenzial durchgeführt.

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

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.

Reproduktionstoxizität
Bei Ratten sind in hohen Dosen (oberhalb von 150 mg Sulfamethoxazol und 30 mg Trimethoprim/kg KG/Tag) Fehlbildungen und embryoletale 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

Maisstärke, Cellulosepulver, Talkum, Croscarmellose-Natrium, Gelatine, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Natriumdodecylsulfat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 10 Tabletten
Packung mit 20 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

Ab**Z**-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6625.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Mai 1985
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 2. Juli 2002

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig