

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Cotrim-Diolan®

Wirkstoff: Cotrimoxazol (Sulfamethoxazol und Trimethoprim)

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

5 ml Cotrim-Diolan® Suspension zum Einnehmen (1 Messlöffel) enthalten 240 mg Cotrimoxazol, entspr. 200 mg Sulfamethoxazol und 40 mg Trimethoprim.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Suspension zum Einnehmen

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 sowie 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 Trimethoprim/Sulfamethoxazol nur dann anzuwenden, wenn andere aktuell empfohlene Antibiotika nicht gegeben werden können: Typhus, Paratyphus A und B, Salmonellenenteritis mit septischen Krankheitsverläufen bei Neugeborenen, Säuglingen und abwehrgeschwächten Patienten,
- Brucellose,
- Nocardiose,
- nicht echt mykotisches Myzetom,
- südamerikanische Blastomykose.

Hinweis:

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

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

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Der Packung Cotrim-Diolan® Suspension liegt ein entsprechend markierter Messlöffel mit folgender Einteilung bei:

Teilstrich (½ Messl.) = 2,5 ml = 120 mg Cotrimoxazol

Randvoll (1 Messl.) = 5,0 ml = 240 mg Cotrimoxazol

1 Messlöffel Suspension zum Einnehmen enthält 1,4 g Sorbitol = 0,117 BE. Entsprechend der Dosierungsanleitung können bei jeder Anwendung bis zu 2,8 g Sorbitol zugeführt werden.

Standarddosierung

Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren erhalten zweimal täglich 2 Messlöffel Cotrim-Diolan® Suspension.

Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren erhalten zweimal täglich 1 Messlöffel Cotrim-Diolan® Suspension.

Säuglinge im Alter von 6 Wochen bis 5 Monaten erhalten zweimal täglich ½ Messlöffel Cotrim-Diolan® Suspension.

Langzeitrezidivprophylaxe von Harnwegsinfektionen:

Einmal täglich abends erhalten

- Kinder von 7 bis 12 Jahren 1½ Messlöffel Cotrim-Diolan® Suspension,
- Kinder von 1 bis 6 Jahren 1 Messlöffel Suspension,
- Säuglinge ab der sechsten Woche ½ Messlöffel Suspension.

Pneumocystis-carinii-Pneumonie:

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

Hinweis

Für höhere und niedrigere Dosierungen stehen Arzneimittel mit einem höheren bzw. niedrigeren Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

Spezielle Dosierungsempfehlungen

Granuloma venereum (Granuloma inguinale):

Zweimal täglich 4 Messlöffel Suspension in der Regel über einen Zeitraum von 2 Wochen.

Nocardiose:

Dreimal täglich 4 Messlöffel Suspension für die Dauer von 8 bis 10 Wochen.

Hinweis

Zu Beginn der Therapie sollte, zumindest für die ersten 5 bis 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

Kreatininclearance: 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 Therapietags. 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.

Art der Anwendung

Die abgemessene Einzeldosis der gebrauchsfertigen Suspension zum Einnehmen wird mit reichlich Flüssigkeit eingenommen. Zum Abmessen der verordneten Menge wird der beiliegende Messlöffel benutzt. Flasche vor jedem Gebrauch gut schütteln.

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 bis 8 Tagen ausreichend. Im Interesse eines nachhaltigen Therapieerfolges sollte Cotrim-Diolan® auch nach Abklingen der Krankheitserscheinungen noch 2 bis 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 bis 12 Monate, erforderlichenfalls auch länger.

4.3 Gegenanzeigen

Cotrim-Diolan® darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden, Trimethoprim und verwandten Stoffen (Trimethoprim-Analoga, z. B. Tetroxoprim), Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat oder gegen einen der sonstigen Bestandteile von Cotrim-Diolan®,
- Erythema exsudativum multiforme (auch in der Anamnese),
- pathologischen Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie, Granulozytopenie, megaloblastische Anämie),
- angeborenem Glukose-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 Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel der Erythrozyten,
- Osteomyelitis ist zumeist durch Staphylokokken verursacht, gehen die Cotrim-Diolan® oft nicht ausreichend wirksam ist. Deshalb darf Cotrim-Diolan® bei dieser Erkrankung nicht eingesetzt werden.

Cotrim-Diolan® sollte nicht angewendet werden bei

- leichteren Nieren- und Leberfunktionsstörungen,
- Schilddrüsenfunktionsstörungen,
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonylharnstoff-Antidiabetika und Diuretika auf Sulfonamidbasis,
- möglichem Folsäuremangel,
- fragilem X-Chromosom in Kombination mit geistiger Retardierung bei Kindern,
- sowie bei Neugeborenen bis zum Alter von 5 Wochen,
- Trimethoprim (ein Bestandteil von Cotrim-Diolan®) beeinträchtigt die Verstoffwechslung von Phenylalanin. Cotrim-Diolan® kann dennoch an Patienten verabreicht werden, die unter Phenylketonurie leiden, vorausgesetzt, diese Patienten ernähren sich streng phenylalaninarm.

Hinweis:

Cotrim-Diolan® Suspension enthält Sorbitol und darf daher bei bekannter Fructose-Sorbitol-Intoleranz nicht angewendet werden. Vor Beginn einer Behandlung sollte der Patient nach Symptomen einer Unverträglichkeit gegenüber Fructose (Fruchtzucker) befragt werden, z.B. Übelkeit oder Erscheinungen einer Hypoglykämie nach Obstgenuss. Je jünger der Patient ist, desto eher ist das Vorliegen einer bisher nicht diagnostizierten Fructose-Intoleranz möglich.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

Bei nierentransplantierten Patienten, die Cyclosporin erhalten, besteht eine erhöhte Nephrotoxizität bei Therapie mit Cotrim-Diolan®, da die Substanzen synergistisch wir-

ken. Deshalb sollte Cotrim-Diolan® 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 Cotrim-Diolan®, 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 Cotrim-Diolan®-Therapie beobachtet.

Auch bei mit einer Normaldosis von Cotrim-Diolan® behandelten Patienten und besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte also eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Kalium- und Serum-Natriumspiegel erfolgen.

Während der Therapie mit Cotrim-Diolan® ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten (bei Erwachsenen mindestens 1.200 ml Harnausscheidung pro Tag).

Unter der Einnahme von Cotrim-Diolan® kann es zu Photosensibilisierung kommen. Dies ist vor allem bei starker Sonnenexposition und UV-Licht-Exposition zu beachten.

Bei älteren Patienten, bei Patienten mit Folsäuremangelzuständen sowie bei Verabreichung hoher Dosen von Cotrim-Diolan® sollte eine Folsäuregabe erwogen werden.

Bei Schwangeren sollte ebenfalls eine ausreichende Folsäureversorgung gewährleistet sein.

Aufgrund des Gehaltes an Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat kann bei Anwendung von Cotrim-Diolan® Suspension Urtikaria auftreten. Möglich sind auch Spätreaktionen wie Kontaktdermatitis. Selten sind Sofortreaktionen mit Urtikaria und Bronchospasmus.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Cotrim-Diolan® nicht einnehmen.

Langzeitanwendung oder Verwendung hoher Dosen

Bei einer mehr als 14 Tage andauernden Gabe von Cotrim-Diolan® sind regelmäßige Blutbildkontrollen (insbesondere Thrombozytenzählung) erforderlich.

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

Eine längerfristige und/oder wiederholte Anwendung von Cotrim-Diolan® 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.

Weitere Vorsichtshinweise

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 Cotrim-Diolan® kann sich dahinter eine ernstzunehmende schwere pseudomembranöse Enterokolitis (meist verursacht durch Clostridium difficile) verbergen, die sofort behandelt werden muss. Diese, durch eine Antibiotika-Therapie ausgelöste Darmerkrankung kann lebensbedrohlich sein (s. a. Abschnitt Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel).

Bei Streptokokken-Angina ist Cotrim-Diolan® nicht wirksam, da die Erreger nicht eliminiert werden. Bei Syphilis (Lues) ist Cotrim-Diolan® 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 Cotrim-Diolan® oft nicht ausreichend wirksam ist. Cotrim-Diolan® 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneistoffe auf Cotrim-Diolan®:

- Die gleichzeitige Anwendung von Lokalnarkotika (Abkömmlinge der Paraaminobenzoesäure), z. B. Benzocain, Procain, Butacain oder Tetracain sowie des Antiarrhythmikums Procainamid ist zu vermeiden, da durch diese Arzneistoffe die Wirkung von Cotrim-Diolan® vermindert wird.
- Es kann eine verminderte Wirkung von Cotrim-Diolan® durch mineralische Antacida und Paraldehyd auftreten und weiterhin
- eine verstärkte Wirkung von Cotrim-Diolan® durch Probenecid und Sulfin-

- pyrazon, Indometacin, Phenylbutazon und Salicylate sowie
- eine erhöhte Toxizität von Cotrim-Diolan® bei Gabe von p-Aminosalicylsäure, Barbituraten oder Primidon.
 - Außerdem besteht ein 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 und
 - eine Steigerung der Inzidenz von Folsäuremangelzuständen durch andere Folsäureantagonisten (z.B. Methotrexat) können ebenfalls auftreten.

Wirkung von Cotrim-Diolan® auf andere Arzneistoffe:

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.

- Eine reversible Verschlechterung der Nierenfunktion durch Cyclosporin sowie eine
- Störung der 6-Mercaptopurin-Resorption mit Einschränkung der antileukämischen Wirkung von 6-Mercaptopurin,
- eine verstärkte Wirkung von oralen Antikoagulantien (verstärkte hypoprothrombinämische Wirkung von Cumarinen) und von
- oralen Antidiabetika aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe und weiterhin
- Diphenylhydantoin (Phenytoin), Methotrexat und von
- kurz wirksamen, intravenös zu verabreichenden Barbituraten (z.B. Thiopental) sowie
- ein erhöhter Digoxinspiegel bei älteren Patienten ist ebenfalls möglich.

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 hormonalen Kontrazeptiva in Frage gestellt sein. Es empfiehlt sich deshalb zusätzlich nicht-hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Cotrim-Diolan® sollte während der Schwangerschaft nur nach einer eingehenden Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden. Obwohl bisherige Erfahrungen keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko beim Menschen ergeben haben, könnte wegen der Wirkung auf den Folsäurestoffwechsel ein solches Risiko vorhanden

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

Die in der Muttermilch festgestellten Mengen an Wirkstoff sind gering und bedeuten in der Regel keine Gefährdung für den Säugling. Jedoch sollten Neugeborene und ebenso Säuglinge, die unter einem Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-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 Cotrim-Diolan® 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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 10 %
Häufig	≥ 1 %, < 10 %
Gelegentlich	≥ 0,1 %, < 1 %
Selten	≥ 0,01 %, < 0,1 %
Sehr selten	< 0,01 %
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Zentrales Nervensystem

Sehr selten (<0,01 %) wurden eine aseptische Meningitis und Kopfschmerz beobachtet.

Sehr selten (<0,01 %) traten auch akute Psychosen, Halluzinationen und Vertigo auf.

Peripheres Nervensystem und Bewegungsapparat

Periphere Neuritiden sowie Neuropathien und Parästhesien traten sehr selten (<0,01 %) auf.

Sehr selten (<0,01 %) wurden auch Ataxie, Dysdiadochokinese, Konvulsion, Myalgie und Arthralgie beobachtet.

Sinnesorgane

Auge

Transitorische Myopie und Uveitis wurden sehr selten (<0,01 %) beobachtet.

Ohr

Gelegentlich (≥ 0,1 % bis < 1 %) wurde über Tinnitus berichtet.

Mundhöhle und Magen-Darm-Trakt

Glossitis, Gingivitis und Stomatitis sowie abnormer Geschmack können häufig (≥ 1 % bis < 10 %) auftreten.

Die Anwendung von Cotrim-Diolan® führt häufig (≥ 1 % bis < 10 %) zu gastrointestinalen Symptomen in Form von epigastrischen Schmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe.

Selten (≥ 0,01 % bis < 0,1 %) ist im Zusammenhang mit einer Trimethoprim/Sulfameth-

oxazol-Therapie eine ernstzunehmende schwere Schleimhautentzündung des Darmes (pseudomembranöse Enterokolitis) – meist verursacht durch Clostridium difficile – beobachtet worden (siehe auch Abschnitt Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel).

Aufgrund des Gehaltes an Sorbitol können bei Anwendung der Suspension Magenbeschwerden und Durchfall auftreten.

Leber und Bauchspeicheldrüse

Gelegentlich (≥ 0,1 % bis < 1 %) kann die Therapie mit Cotrim-Diolan® zu einer cholestatischen Hepatose führen.

Sehr selten (<0,01 %) wurden fokale oder diffuse Lebernekrose, Syndrom mit Schwund der Gallengänge und Anstieg bestimmter Blutwerte (klinisch-chemische Laborparameter: Transaminasen, Bilirubin) und akute Pankreatitis beobachtet.

Stoffwechsel und Elektrolyte

Sehr selten (<0,01 %) wurden eine metabolische Azidose und Hypoglykämie beobachtet.

Im Zusammenhang mit einer Cotrim-Diolan®-Therapie ist gelegentlich (≥ 0,1 % bis < 1 %) eine Hypokaliämie oder eine Hyperkaliämie in Verbindung mit einer Hyponatriämie beobachtet worden (siehe auch Abschnitt 4.4 Vorsichtshinweise für die Anwendung und Warnhinweise).

Niere und ableitende Harnwege

Sehr selten (<0,01 %) wurden Kristallurie (insbesondere bei unterernährten Patienten), akute interstitielle Nephritis und akutes Nierenversagen sowie Anstieg bestimmter Blutwerte (klinisch-chemische Laborparameter: Kreatinin, Harnstoff) beobachtet.

Lunge

Sehr selten (<0,01 %) kommt es zu allergischen pulmonalen Reaktionen (Lungeninfiltrate, interstitielle und eosinophile Pneumonie, respiratorische Insuffizienz). Häufiger treten diese Reaktionen bei AIDS-Patienten auf.

Herz und Kreislauf

Sehr selten (<0,01 %) wurde über Myokarditis berichtet.

Blut und Blutbildung

Sehr selten (<0,01 %) wurden Blutbildveränderungen mit Thrombozyto- und Leukozytopenie, aplastische Anämie und megaloblastische Anämie beobachtet.

Sehr selten (<0,01 %) wurden auch Agnulozytose und akute hämolytische Anämie beobachtet.

Weitere Nebenwirkungen

Vermehrtes Auftreten von Candida albicans-Infektionen wurde sehr selten (<0,01 %) beobachtet.

QT-Zeit-Verlängerung und Torsade de pointes wurden nach Einnahme von Cotrimoxazol sehr selten (<0,01 %) beschrieben.

Allergische Reaktionen

Haut und Schleimhaut

Häufig (≥ 1 % bis < 10 %) treten allergische Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades wie Exantheme (urtikariell, erythematös, makulös, makulopapulös, morbilliform), Pur-

pura, Photodermatose und Erythema nodosum auf.

Selten ($\geq 0,01\%$ bis $< 0,1\%$) sind im zeitlichen Zusammenhang mit einer Trimethoprim/Sulfamethoxazol-Therapie über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut wie Erythema exsudativum multiforme, Lyell-Syndrom (Epidermolysis acuta toxica) und exfoliative Dermatitis berichtet worden. Häufiger treten diese allergischen Reaktionen der Haut (unterschiedlichen Schweregrades) bei Patienten mit einer HIV-Infektion auf.

Sehr selten ($< 0,01\%$) traten Periarteriitis nodosa, Schoenlein-Henoch-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes, Angioödem und petechiale Hautblutungen auf. Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen

Weiterhin sind sehr selten ($< 0,01\%$) schwere akute Überempfindlichkeitserscheinungen mit anaphylaktischem Schock aufgetreten, die entsprechende Notfallmaßnahmen erfordern (siehe Abschnitt Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel).

Weitere Überempfindlichkeitsreaktionen

Sehr selten ($< 0,01\%$) wurden Arzneimittel-fieber oder eine Pseudosepsis beobachtet.

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.

Cotrim-Diolan® kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

4.9 Überdosierung

Folgende sehr seltene Nebenwirkungen (nähere Erläuterungen zu diesen Nebenwirkungen siehe oben) können unter Umständen akut lebensbedrohlich sein.

Pseudomembranöse Kolitis

Hier muss eine Beendigung der Therapie mit Cotrim-Diolan® 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.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie)

Hier muss die Therapie mit Cotrim-Diolan® sofort abgebrochen werden, und die entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet werden.

a) Symptome einer Überdosierung

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

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Je nach Schwere der Überdosierungsercheinungen 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: J01EE01

Wirkungsweise

Beide Wirkstoffe fungieren als kompetitive Inhibitoren unterschiedlicher Enzyme des bakteriellen Folsäurestoffwechsels. Sulfamethoxazol hemmt die Dihydropteroinsäuresynthetase, während Trimethoprim die Dihydrofolsäure-reduktase inhibiert. Hierdurch wird die Synthese von Tetrahydrofolsäure unterbunden und somit können die zum Aufbau von Thymin und Purinen benötigten C₁-Verbindungen (Methyl- und Formylgruppen) nicht bereit gestellt 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

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	$\leq 0,032$ 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>	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l

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

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

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

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2008):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Nocardia asteroides</i> °
<i>Staphylococcus aureus</i> (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Brucella</i> spp.°
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> °

<i>Salmonella enterica</i> (inkl. <i>S. typhi/paratyphi</i>)
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> °
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (ehem. <i>carinii</i>)°
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i> §
<i>Enterococcus faecium</i> §
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Campylobacter jejuni</i> ° §
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Shigella</i> spp.+
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Rickettsia</i> spp.
<i>Trponema pallidum</i>

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

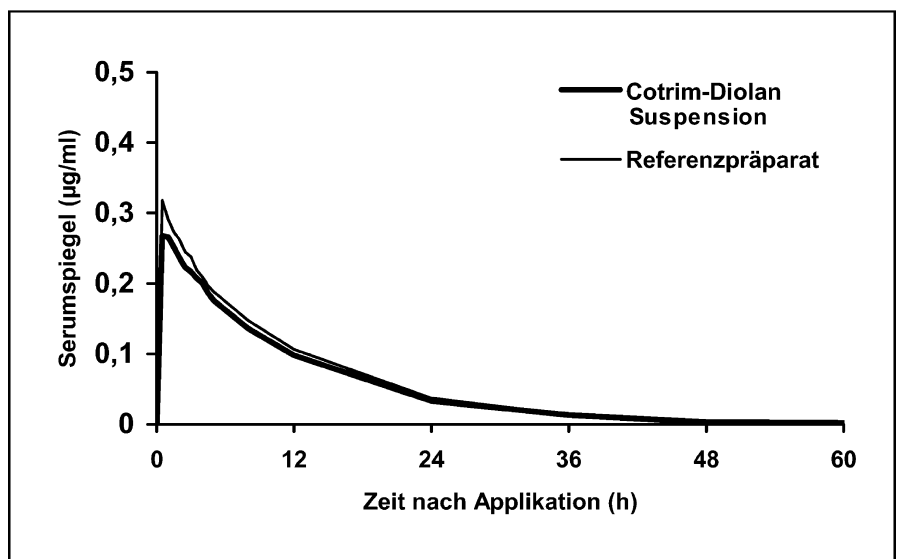
Die Wirkstoffkombination wird nach oraler Gabe rasch und vollständig im oberen Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die Plasma-Proteinbindung beträgt für Sulfamethoxazol ca. 65 % und für Trimethoprim 40 %. Bei oraler Applikation werden maximale Plasmaspiegel nach 2 bis 4 Stunden erreicht. Diese entsprechen nahezu den Serumspiegeln nach intravenöser und intramuskulärer Applikation. Die Metabolisierung beider Substanzen erfolgt in der Leber: Sulfamethoxazol wird hauptsächlich acetyliert und glukuronidiert, Trimethoprim wird durch

Parameter – Trimethoprim –	Cotrim-Diolan® (Suspension zum Einnehmen)		Referenzpräparat	
	Mittelwert	Streuung	Mittelwert	Streuung
Maximale Plasmakonzentration C _{max} (µg/ml):	0,296	0,049	0,335	0,051
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve AUC (µg/ml · h):	3,07	0,74	3,33	0,85
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration t _{max} (h):	1,09	0,90	0,88	0,65

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Streubreite von AUC, C_{max} und t_{max}.

Abb. 1:

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Trimethoprim nach Applikation von 240 mg Co-trimoxazol = 5 ml Cotrim-Diolan® Suspension zum Einnehmen bzw. eines allgemein anerkannten Referenzpräparates:



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 sind antibakteriell unwirksam. Die Ausscheidung beider Substanzen erfolgt hauptsächlich renal, in geringem Umfang auch hepatobiliär.

Eine Dosisanpassung von Cotrim-Diolan® 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.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1992 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 16 männlichen Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

Applikationsbedingungen: Nüchtern

Siehe Tabelle und Abbildung oben und auf Seite 6

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

(LD₅₀) bei der Maus:

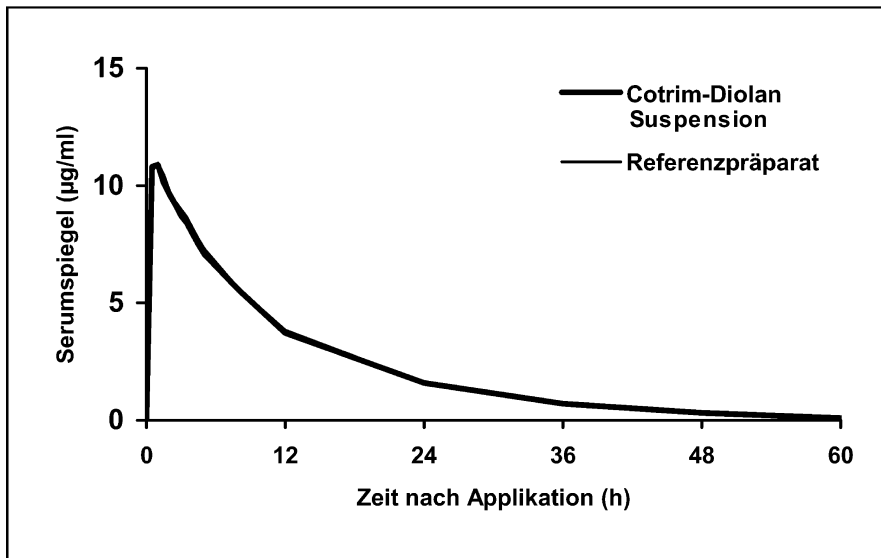
Trimethoprim	2.000 mg/kg (oral)
Sulfamethoxazol	5.000 mg/kg (oral)

Parameter – Sulfamethoxazol –	Cotrim-Diolan® (Suspension zum Einnehmen)		Referenzpräparat	
	Mittelwert	Streuung	Mittelwert	Streuung
Maximale Plasmakonzentration C_{max} (µg/ml):	11,42	1,45	11,78	1,58
Fläche unter der Konzentrations- Zeit-Kurve AUC (µg/ml · h):	132,67	33,83	135,52	27,42
Zeitpunkt der maximalen Plasma- konzentration t_{max} (h):	0,75	0,26	0,94	0,44

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Streubreite von AUC, C_{max} und t_{max} .

Abb. 2:

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Sulfamethoxazol nach Applikation von 240 mg Co-trimoxazol = 5 ml Cotrim-Diolan® Suspension zum Einnehmen bzw. eines allgemein anerkannten Referenzpräparates:



Trimethoprim/
Sulfamethoxazol (1 : 5): 4.200 mg/kg (oral)
500 mg/kg (intra-
venös)

b) Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

Trimethoprim

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

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

Sulfamethoxazol

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

Trimethoprim/Sulfamethoxazol

In einem 90-Tage-Versuch bekamen junge Ratten 258 mg Sulfamethoxazol und 129 mg Trimethoprim 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 Trimethoprim/Sulfamethoxazol beim Menschen.

c) 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 Wirkungen fehlen bisher.

Da keine Langzeitstudien am Tier vorliegen, müssen nicht abgeklärte Hinweise auf eine mutagene Wirkung auch als mögliche Hin-

weise 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.

d) Reproduktionstoxizität

Bei Ratten sind in hohen Dosen (oberhalb von 180 mg/kg/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

Carmellose-Natrium, Povidon (K 30), Glycerin, 2-Ethyl-3-hydroxypyran-4-on, Natriumcyclamat, Saccharin-Natrium, Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph. Eur.), Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.), Aromastoffe (Himbeer, Contramarum), gereinigtes Wasser.

5 ml Suspension zum Einnehmen enthalten 1,4 g Sorbitol (Ph. Eur.), entspr. 0,117 BE.

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Nach Anbruch ist Cotrim-Diolan® Suspension 14 Tage haltbar!

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 100 ml Suspension [N1]

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg
Telefon (06172) 888-01
Telefax (06172) 888-2740

8. Zulassungsnummer

4892.00.01

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

27.08.1984/20.02.2008

10. Stand der Information

April 2013

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin