

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Kepinol® für Erwachsene 400 mg/80 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 400 mg Sulfamethoxazol und 80 mg Trimethoprim.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tabletten
Weiße, runde, biplane Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

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

- Infektionen der oberen und unteren Atemwege
- Pneumocystis-carinii-Pneumonie
- Infektionen des HNO-Traktes (außer Streptokokken-Angina)
- Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege einschließlich Einmaltherapie der unkomplizierten Zystitis der Frau und Langzeitrezidivprophylaxe
- Infektionen des weiblichen und männlichen Genitaltraktes einschließlich Prostatitis und Granuloma venereum (Syphilis wird nicht erfasst)
- Infektionen des Magen-Darm-Trakts: Typhus, Paratyphus A und B, Shigellose, Reisediarrhö; Typhus-Dauerausscheider
- Salmonellenenteritis mit septischen Krankheitsverläufen bei abwehrgeschwächten Patienten.

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.).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Standarddosierung**

Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren nehmen zweimal täglich 2 Tabletten Kepinol für Erwachsene, bei besonders schweren Erkrankungen jeweils 3 Tabletten Kepinol für Erwachsene ein.

Bei einer Langzeitbehandlung (mehr als 14 Tage) ist zweimal täglich jeweils 1 Tablette Kepinol für Erwachsene einzunehmen. Kinder von 6 bis 12 Jahren erhalten zweimal täglich 1 Tablette Kepinol für Erwachsene.

Langzeitrezidivprophylaxe von Harnwegsinfektionen

Einmal täglich abends nehmen Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren 1 ½ bis 2 Tabletten Kepinol für Erwachsene.

Pneumocystis-carinii-Pneumonie

Es wird bis zur 5-fachen Standarddosis dosiert (täglich 100 mg Sulfamethoxazol/

kg KG und 20 mg Trimethoprim/kg KG). Zu Beginn der Therapie sollte, zumindest für die ersten 48 h, die intravenöse Applikation gewählt werden.

Einmaltherapie der unkomplizierten Zystitis der Frau

Für die Einmalbehandlung der unkomplizierten Harnblasenentzündung der Frau sind einmal 6 Tabletten Kepinol für Erwachsene einzunehmen.

Hinweis

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

Spezielle Dosierungsempfehlungen**Granuloma venereum (Granuloma inguinale)**

Zweimal täglich 2 Tabletten Kepinol für Erwachsene, Tabletten, in der Regel über einen Zeitraum von 2 Wochen.

Hinweise zur Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

Bei eingeschränkter Nierenfunktion sind Bestimmungen der Plasmakonzentrationen von Sulfamethoxazol erforderlich. Die Abnahme erfolgt 12 Stunden nach der letzten Dosis jedes dritten Therapietags. Die Therapie ist abbrechen, 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 und Dauer der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

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 sollten Kepinol für Erwachsene, Tabletten, auch nach Abklingen der Krankheitserscheinungen noch 2–3 Tage länger eingenommen werden.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe und verwandte Stoffe (z.B. Trimethoprim-Analoga wie Tetroxoprim) oder einen der

in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile von Kepinol für Erwachsene, Tabletten

- Erythema exsudativum multiforme (auch in der Anamnese)
- pathologische Blutbildveränderung (Thrombozytopenie, Granulozytopenie, megaloblastische Anämie)
- angeborener Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel der Erythrozyten, Hämoglobinanomalien wie Hb Köln und Hb Zürich
- Nierenschäden oder hochgradige Nierensuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 15 ml/min)
- schwere Leberschäden oder Leberfunktionsstörungen (z.B. akute Hepatitis)
- akute Porphyrrie
- Frühgeborene
- Neugeborene mit Hyperbilirubinämie oder Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel der Erythrozyten.

Osteomyelitis ist zumeist durch Staphylokokken verursacht, gegen die Kepinol für Erwachsene, Tabletten, oft nicht ausreichend wirksam sind. Deshalb dürfen Kepinol für Erwachsene, Tabletten, bei dieser Erkrankung nicht eingesetzt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kepinol für Erwachsene, Tabletten, sollten 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.

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Sulfamethoxazol 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 TEN auftreten (z.B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen), muss die Therapie mit Kepinol für Erwachsene, Tabletten, 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 Kepinol für Erwachsene, Tabletten, darf der Patient nie wieder mit Kepinol für Erwachsene, Tabletten, behandelt werden.

Trimethoprim (ein Bestandteil von Kepinol für Erwachsene, Tabletten) beeinträchtigt die Verstoffwechselung von Phenylalanin.

Kepinol für Erwachsene, Tabletten, können dennoch an Patienten verabreicht werden, die unter Phenylketonurie leiden, vorausgesetzt, diese Patienten ernähren sich streng phenylalaninarm.

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

Bei nierentransplantierten Patienten, die Ciclosporin erhalten, besteht eine erhöhte Nephrotoxizität bei Therapie mit Kepinol für Erwachsene, Tabletten, da die Substanzen synergistisch wirken. Deshalb sollten Kepinol für Erwachsene, Tabletten, 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 Auftreten von Hautausschlägen ist die Therapie mit Kepinol für Erwachsene, Tabletten, sofort abzusetzen!

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 Kepinol für Erwachsene, Tabletten, bedingt durch Kristallurie, stark eingeschränkt sein kann. Es sind gelegentlich auch bedrohliche Hyperkaliämien in Verbindung mit schweren Hyponatriämien aufgetreten, weshalb einige Tage nach Therapiebeginn engmaschige Serum-Kalium- und Serum-Natrium-Bestimmungen durchzuführen sind.

Bei Gabe der Standarddosis kann es ebenfalls zu einer Hyperkaliämie kommen, insbesondere aber im Zusammenhang mit einer eingeschränkten Nierenfunktion. Auch Hypokaliämien wurden im Zusammenhang mit einer Cotrimoxazol-Therapie beobachtet.

Auch bei mit einer Normaldosis von Kepinol für Erwachsene, Tabletten, behandelten Patienten und besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte also eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Kalium- und Serum-Natriumspiegel erfolgen.

Während der Therapie mit Kepinol für Erwachsene, Tabletten, ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten (bei Erwachsenen mindestens 1200 ml Harnausscheidung pro Tag).

Unter der Einnahme von Kepinol für Erwachsene, Tabletten, 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 Kepinol für

Erwachsene, Tabletten, sollte eine Folsäuregabe erwogen werden.

Bei Schwangeren sollte ebenfalls eine ausreichende Folsäureversorgung gewährleistet sein.

Langzeitanwendung oder Verwendung hoher Dosen

Bei einer mehr als 14 Tage andauernden Gabe von Kepinol für Erwachsene, Tabletten, sind regelmäßige Blutbildkontrollen (insbesondere Thrombozytenzählung) erforderlich.

Eine längerfristige und/oder wiederholte Anwendung von Kepinol für Erwachsene, Tabletten, 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 Kepinol für Erwachsene, Tabletten, 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 Nebenwirkungen/Gegenmaßnahmen).

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

Hinweise

Bei Streptokokken-Angina sind Kepinol für Erwachsene, Tabletten, nicht wirksam, da die Erreger nicht eliminiert werden. Bei Syphilis (Lues) sind Kepinol für Erwachsene, Tabletten, 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 Kepinol für Erwachsene, Tabletten, oft nicht ausreichend wirksam sind. Kepinol für Erwachsene, Tabletten, sind zur Therapie derartiger Infektionen nicht geeignet.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneistoffe auf Kepinol für Erwachsene, Tabletten:

- Die gleichzeitige Anwendung von Lokalanästhetika (Abkömmlingen der Paraaminobenzoesäure), z.B. Benzocain, Procain, Butacain oder Tetracain sowie des Antiarrhythmikums Procainamid ist zu vermeiden, da durch diese Arzneistoffe die Wirkung von Kepinol für Erwachsene, Tabletten, vermindert wird.
- Es kann eine verminderte Wirkung von Kepinol für Erwachsene, Tabletten, durch mineralische Antacida und Paraldehyd auftreten und weiterhin
- eine verstärkte Wirkung von Kepinol für Erwachsene, Tabletten, durch Probenecid und Sulfipyrazon, Indometacin, Phenylbutazon und Salicylate sowie
- eine erhöhte Toxizität von Kepinol für Erwachsene, Tabletten, 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 Kepinol für Erwachsene, Tabletten, 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 Ciclosporin sowie eine
- Störung der 6-Mercaptopurin-Resorption mit Einschränkung der antileukämischen Wirkung von 6-Mercaptopurin,
- eine verstärkte Wirkung von oralen Antikoagulanzen (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).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kepinol für Erwachsene, Tabletten, dürfen im ersten Trimenon der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft dürfen Kepinol für Erwachsene, Tabletten, 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 Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel leiden, vorsichtshalber nicht gestillt werden.

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

Sehr selten kommt es unter der Therapie mit Kepinol für Erwachsene, Tabletten, 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

Siehe Tabelle

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.

Gegenmaßnahmen

Folgende sehr seltene Nebenwirkungen (nähere Erläuterungen zu diesen Neben-

wirkungen siehe oben) können unter Umständen akut lebensbedrohlich sein.

Pseudomembranöse Kolitis

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

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Anaphylaxie)

Hier muss die Therapie mit Kepinol für Erwachsene, Tabletten, sofort abgebrochen werden und die entsprechenden Notfallmaßnahmen (z.B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis <1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Schwere Schleimhautentzündung des Darms (pseudomembranöse Enterokolitis), meist verursacht durch Clostridium difficile (siehe auch Abschnitt „Gegenmaßnahmen“).	Vermehrtes Auftreten von Candida-albicans-Infektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Blutbildveränderungen mit Thrombo- und Leukozytopenie, aplastische Anämie, megaloblastische Anämie, Agranulozytose, akute hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems				Schwere akute Überempfindlichkeitserscheinungen mit anaphylaktischem Schock, die entsprechende Notfallmaßnahmen erfordern (siehe auch Abschnitt „Gegenmaßnahmen“).
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitlosigkeit	Hypokaliämie oder eine Hyperkaliämie in Verbindung mit einer Hyponatriämie (siehe auch Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).		Metabolische Azidose, Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen				Akute Psychosen, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Abnormer Geschmack			Aseptische Meningitis, Kopfschmerz, Vertigo, periphere Neuritiden, Neuropathien, Parästhesien, Ataxie, Dysdiadochokinese, Konvulsion
Augenerkrankungen				Transitorische Myopie, Uveitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus		
Herzkrankungen				Myokarditis, Torsade de pointes

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis <1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Allergische pulmonale Reaktionen (Lungeninfiltrate, interstitielle und eosinophile Pneumonie, respiratorische Insuffizienz). Besonders häufig treten diese Reaktionen bei AIDS-Patienten auf.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Glossitis, Gingivitis, Stomatitis, epigastrische Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö			Akute Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen		Cholestatische Hepatose		Fokale oder diffuse Lebernekrose, Syndrom mit Schwund der Gallengänge und Anstieg bestimmter Blutwerte (klinisch-chemische Laborparameter: Transaminasen, Bilirubin)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Allergische Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades wie Exantheme (urtikariell, erythematös, makulös, makulopapulös, morbilliform), Purpura, Photodermatose, Erythema nodosum		Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut wie Erythema exsudativum multiforme, Lyell-Syndrom (Epidermolysis acuta toxica), exfoliative Dermatitis. Außerordentlich 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, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Kristallurie (insbesondere bei unterernährten Patienten), akute interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Arzneimittelfieber, Pseudo-sepsis
Untersuchungen				QT-Zeit-Verlängerung, Anstieg bestimmter Blutwerte (klinisch-chemische Laborparameter: Kreatinin, Harnstoff)

liche 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

a) Symptome einer Überdosierung

Symptome einer Überdosierung sind Kristallurie, Oligurie, Anurie, Erbrechen, Diarrhö, 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 Dihydropterinsäuresynthetase, während Trimethoprim die Dihydrofolsäurereduktase inhibiert. Hierdurch wird die Synthese von Tetrahydrofolsäure unterbunden und somit können die zum Aufbau von Thymin und Purinen benötigten C₁-Verbindungen (Methyl- und Formylgruppen) nicht bereitgestellt werden. Beide Verbindungen wirken alleine bakteriostatisch, jedoch in Kombination synergistisch und zumeist bakterizid.

Für die Wirkungssteigerung gegenüber den Erregern im Körper ist ein Verhältnis Trimethoprim zu Sulfamethoxazol von 1 zu 19 optimal, was nach oraler Verabreichung im Mengenverhältnis von 1 zu 5 erreicht wird.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der die 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.	≤ 0,03 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l

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

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: Januar 2015):

Üblicherweise empfindliche Spezies**Aerobe Gram-positive Mikroorganismen**

Listeria monocytogenes°

Nocardia asteroides°

Staphylococcus aureus
(inkl. Methicillin-resistenter Stämme)

Staphylococcus saprophyticus°

Streptococcus agalactiae

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Acinetobacter pittii

Brucella spp.°

Moraxella catarrhalis

Salmonella enterica
(inkl. *S. typhi/paratyphi*)°

Serratia marcescens

Stenotrophomonas maltophilia

Andere Mikroorganismen

Chlamydia trachomatis°

Chlamydophila pneumoniae°

Pneumocystis jiroveci (ehem. *carinii*)°

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können**Aerobe Gram-positive Mikroorganismen**

Enterococcus faecalis§

Enterococcus faecium§

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Streptococcus pneumoniae

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Acinetobacter baumannii

Campylobacter jejuni§

Citrobacter freundii

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris∞

Shigella spp.+

Von Natur aus resistente Spezies**Aerobe Gram-negative Mikroorganismen**

Pseudomonas aeruginosa

Andere Mikroorganismen

Mycoplasma spp.

Rickettsia spp.

Treponema pallidum

- ° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
- § Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.
- + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.
- ∞ Keine aktuellen Daten vorhanden; in Studien (älter als 5 Jahre) wird der Anteil resistenter Stämme mit ≥ 10 % angegeben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 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 Kepinol für Erwachsene, Tabletten, bei Niereninsuffizienz ist zwar möglich, führt aber immer zu einer Anreicherung von aktivem Trimethoprim gegenüber aktivem Sulfamethoxazol, ohne jedoch dabei eine toxische Grenze zu erreichen. Dagegen reichern sich die Metabolisierungsprodukte von Sulfamethoxazol (im Wesentlichen das N-Acetyl-Derivat) trotz Dosisanpassung aufgrund der langen Halbwertszeit relativ schnell an und führen zu unerwünscht hohen Konzentrationen an Gesamtsulfamethoxazol.

Die Acetylderivate von Sulfamethoxazol sind schlechter wasserlöslich als die nicht

metabolisierte Substanz. Alkalisierung erhöht die Löslichkeit.

Bei terminaler Niereninsuffizienz werden die aktiven Wirkstoffe mit deutlich verlängerter Eliminationshalbwertszeit über extrarenale Mechanismen eliminiert. Die Metabolisierungsprodukte von Sulfamethoxazol werden jedoch weder renal noch extrarenal ausgeschieden.

Sulfamethoxazol ist gut dialysabel (Hämo- und Peritonealdialyse), Trimethoprim ist mittels Hämodialyse gut dialysabel, Peritonealdialyse ist wirkungslos.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

(LD₅₀) bei der Maus:

Trimethoprim	2000 mg/kg (oral)
Sulfamethoxazol	5000 mg/kg (oral)
Trimethoprim/	4200 mg/kg (oral)
Sulfamethoxazol (1 : 5)	500 mg/kg (intravenös)

b) Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

Trimethoprim

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

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

Sulfamethoxazol

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

Trimethoprim/Sulfamethoxazol

In einem 90-Tage-Versuch bekamen junge Ratten 258 mg Sulfamethoxazol und 129 mg Trimethoprim pro kg KG als Tagesdosis. Im Vergleich zu den Kontrolltieren verzögerte sich die Gewichtsentwicklung. Hämatologie und blutchemische Werte blieben unverändert. Histologisch fand sich eine verstärkte Mikrofollikelbildung in der Thyreoida sowie eine Hypoplasie des hämatopoetischen Gewebes im Knochenmark. Die gewählte Dosis entspricht ca. dem 15-fachen einer Tagesdosis von Trimethoprim/Sulfamethoxazol beim Menschen.

c) Mutagenes und tumor erzeugendes Potenzial

Trimethoprim

Für Trimethoprim liegen in der Fachliteratur neben negativen Befunden auch Hinweise auf mutagene Wirkungen vor. Trimethoprim ist grundsätzlich in die verdächtige Stoffklasse der 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 Potenzial 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 embryotale 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

Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Povidon K25, Crospovidon, hydriertes Rizinusöl.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung mit 20 Tabletten und 50 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Dr. R. Pfleger
Chemische Fabrik GmbH
D-96045 Bamberg

Telefon: (0951) 6043-0
Telefax: (0951) 6043-29

E-Mail: info@dr-pfleger.de

8. Zulassungsnummer

2211.01.00

9. Datum der Verlängerung der Zulassung

05.12.2006

10. Stand der Information

Juni 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt