

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

5 ml (entsprechend 1 Messlöffel) Suspension enthalten 240 mg Cotrimoxazol, entsprechend 200 mg Sulfamethoxazol und 40 mg Trimethoprim.

Sonstige Bestandteile:

Sorbitol (2,1 g/5 ml), Methyl-(4-hydroxybenzoat) (5,5 mg/5 ml), Propyl-(4-hydroxybenzoat) (0,6 mg/5 ml), Natriumcyclamat (90 mg/5 ml), Saccharin-Natrium (9 mg/5 ml), Carmellose-Natrium (11 mg/5 ml), Ethanol (0,7 Vol.-%).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension

Weißer, dickflüssiger Suspension

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Therapie von Infektionen, die durch Cotrimoxazol(Trimethoprim/Sulfamethoxazol)-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 Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) nur dann anzuwenden, wenn andere aktuell empfohlene Antibiotika nicht gegeben werden können: Typhus, Paratyphus A und B, Salmonellenenteritis mit septischen Krankheitsverläufen bei abwehrgeschwächten Patienten.
- Brucellose
- Nocardiose
- nicht echt mykotisches Myzetom
- südamerikanische Blastomykose

Hinweis:

Gastroenteritiden, die durch 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.).

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Standarddosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren

2-mal täglich 960 mg Cotrimoxazol (hierfür stehen Arzneimittel mit einem höheren Wirkstoffgehalt zur Verfügung).

Kinder von 6 – 12 Jahren

2-mal täglich 480 mg Cotrimoxazol (entsprechend 2-mal täglich 2 Messlöffel **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft**).

Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren

2-mal täglich 240 mg Cotrimoxazol (entsprechend 2-mal täglich 1 Messlöffel **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft**).

Säuglinge von 6 Wochen bis 5 Monaten

2-mal täglich 120 mg Cotrimoxazol (entsprechend 2-mal täglich ½ Messlöffel **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft**).

Spezielle Dosierungsempfehlungen

Einmaltherapie der unkomplizierten Zystitis der Frau

1-mal 2880 mg Cotrimoxazol als Einmaldosis (hierfür stehen Arzneimittel mit einem höheren Wirkstoffgehalt zur Verfügung).

Langzeitrezidivprophylaxe bei Harnwegsinfektionen

Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren

1-mal täglich abends 720–960 mg Cotrimoxazol (hierfür stehen Arzneimittel mit einem höheren Wirkstoffgehalt zur Verfügung).

Kinder von 7 – 12 Jahren

1-mal täglich abends 360 mg Cotrimoxazol (entsprechend 1-mal täglich abends 1½ Messlöffel **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft**).

Kinder von 1 – 6 Jahren

1-mal täglich abends 240 mg Cotrimoxazol (entsprechend 1-mal täglich abends 1 Messlöffel **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft**).

Säuglinge bis 1 Jahr

1-mal täglich abends 120 mg Cotrimoxazol (entsprechend 1-mal täglich abends ½ Messlöffel **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft**).

Pneumocystis-Pneumonie

Es wird bis zur 5fachen Standarddosierung (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 960 mg Cotrimoxazol in der Regel für 2 Wochen (hierfür stehen Arzneimittel mit einem höheren Wirkstoffgehalt zur Verfügung).

Nocardiose

3-mal täglich 960 mg Cotrimoxazol für 8–10 Wochen (hierfür stehen Arzneimittel mit einem höheren Wirkstoffgehalt zur Verfügung).

Hinweis:

Zu Beginn der Therapie sollte, zumindest für die ersten 5–7 Tage, die intravenöse Applikation der o. g. Tagesdosis mit 2400 mg

Sulfamethoxazol und 480 mg Trimethoprim gewählt werden.

Kinder

Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft ist für die Anwendung bei Kindern geeignet, allerdings nicht bei Säuglingen unter 6 Wochen.

Hinweise zur Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

Dosierung bei Hämodialyse

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

* bezogen auf Trimethoprim

Art der Anwendung

Die Suspension wird mit reichlich Flüssigkeit nach den Mahlzeiten eingenommen. Zur Dosierung beiliegenden Messlöffel verwenden.

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 **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft** auch nach Abklingen der Krankheitserscheinungen noch 2–3 Tage länger eingenommen werden.

Bei der Therapie der Lungenentzündung, hervorgerufen durch *Pneumocystis jirovecii* 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 gegenüber Sulfonamiden, gegenüber Trimethoprim und verwandten Stoffen (Trimethoprim-Analoga, z. B. Tetroxoprim), Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) oder gegen einen der sonstigen Bestandteile von **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft**.
- Erythema exsudativum multiforme (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
- Frühgeborene
- Neugeborene mit Hyperbilirubinämie oder Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel der Erythrozyten
- Osteomyelitis. Diese Erkrankung ist zu meist durch Staphylokokken verursacht, gegen die Cotrimoxazol oft nicht ausreichend wirksam ist. Deshalb darf **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft** bei dieser Erkrankung nicht eingesetzt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft sollte nicht angewendet werden bei

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

Sollte **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft** 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) und Toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN)) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Cotrimoxazol berichtet. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren Nebenwirkungen informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden. Das Risiko für das Auftreten von SJS 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 Cotrimoxazol 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 Cotrimoxazol darf der Patient nie wieder mit Cotrimoxazol behandelt werden.

Trimethoprim (ein Bestandteil von **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft**) beeinträchtigt die Verstoffwechselung von Phenyl-

alanin. **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft** 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 Cotrimoxazol, da die Substanzen synergistisch wirken. Deshalb sollte **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft** 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. Bei diesen Patienten sind Serumspiegelbestimmungen erforderlich, da trotz normaler Kreatinin-Clearance die renale Clearance der Wirkstoffe von **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft**, 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 **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft** behandelten Patienten und besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte also eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Kalium- und Serum-Natrium-Spiegel erfolgen.

Während der Therapie mit **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft** ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten (bei Erwachsenen mindestens 1200 ml Harnausscheidung pro Tag).

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

Bei älteren Patienten, bei Patienten mit Folsäuremangelzuständen sowie bei Verabreichung hoher Dosen von Cotrimoxazol sollte eine Folsäuregabe erwogen werden.

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

Bei Auftreten von schweren, anhaltenden, manchmal blutig-schleimigen Durchfällen und krampfartigen Bauchschmerzen während oder nach der Therapie mit Cotrimoxazol kann sich dahinter eine ernst zu nehmende schwere pseudomembranöse Enterokolitis (meist verursacht durch Clostridium

difficile) verbergen, die sofort behandelt werden muss. Diese, durch eine Antibiotika-Therapie ausgelöste Darmerkrankung kann lebensbedrohlich sein. Hier muss eine Beendigung der Therapie mit Cotrimoxazol 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 **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft** sofort abgebrochen werden und die entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Symptomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet werden.

Bei Streptokokken-Angina ist Cotrimoxazol nicht wirksam, da die Erreger nicht eliminiert werden. Bei Syphilis (Lues) ist Cotrimoxazol weder in der Inkubationszeit noch nach Manifestationen der Erkrankung wirksam.

Pyodermie, Furunkel, Abszesse und Wundinfektionen werden in den meisten Fällen verursacht durch Streptokokken und Staphylokokken, gegen die Cotrimoxazol oft nicht ausreichend wirksam ist. **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft** 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.

Langzeitanwendung oder Verwendung hoher Dosen

Bei einer mehr als 14 Tage andauernden Gabe von **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft** sind regelmäßige Blutbildkontrollen (insbesondere Thrombozytenzählung) erforderlich.

Eine längerfristige und/oder wiederholte Anwendung von **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft** kann zu einer Neu- oder Sekundärinfektion mit Trimethoprim-/Sulfamethoxazol-resistenten Bakterien oder Sprosspilzen führen.

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

Nach einer 1-monatigen Dauerbehandlung ergaben sich Hinweise auf eine Spermatogenese Störung bei Männern.

Sonstige Bestandteile

Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. 5 ml (1 Messlöffel) enthalten 2,1 g Sorbitol (eine Quelle für 0,525 g Fructose) entsprechend ca. 0,04 Broteinheiten. Sorbitol kann eine leicht laxierende Wirkung haben.

5 ml (1 Messlöffel) **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft** enthalten 0,52 bis

0,54 mM (12 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft enthält 0,7 Vol.-% Alkohol

Wegen des Alkoholgehalts kann die Anwendung von **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft** bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneistoffe auf **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft**:

- Die gleichzeitige Anwendung von Lokalanästhetika (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 K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft** vermindert wird.
- Es kann eine verminderte Wirkung von **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft** durch mineralische Antazida und Paraldehyd auftreten und weiterhin
- eine verstärkte Wirkung von **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft** durch Probenecid und Sulfipyrazon, Indometacin, Phenylbutazon und Salicylate sowie
- eine erhöhte Toxizität von **Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft** 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 Folsäure-Mangelzuständen durch andere Folsäureantagonisten (z. B. Methotrexat) kann ebenfalls auftreten.

Wirkung von **Cotrim K-ratiopharm®**

240 mg/5 ml Saft 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 Sulfonharnstoffe 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 Schwangerschaft und Stillzeit

Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft 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.

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 Cotrimoxazol zu vorübergehender Myopie oder akuter Psychose, wodurch die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinflusst werden kann.

4.8 Nebenwirkungen

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.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Häufig: Allergische Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades wie Exantheme (urtikariell, erythematös, makulös, makulopapul-

lös, 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) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) (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 erythematosus, 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

Herzkrankungen

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

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

Selten: Erstzunehmende schwere Schleimhautentzündung des Darmes (pseudomembranöse Enterokolitis) – meist verursacht durch Clostridium 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.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Ataxie, Dysdiadochokinese, Myalgie, Arthralgie.

Erkrankungen der Niere und Harnwege

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

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

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 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 Dihydrofolsäurereductase inhibiert. Hierdurch wird die Synthese von Tetrahydrofolsäure unterbunden und somit können die zum Aufbau von Thymin und Purinen benötigten

C₁-Verbindungen (Methyl- und Formylgruppen) nicht 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.	≤ 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
<i>Listeria monocytogenes</i> °
<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 pittii</i>
<i>Brucella</i> spp.°
<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>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Pneumocystis jiroveci</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>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Campylobacter jejuni</i> §
<i>Citrobacter freundii</i>

<i>Enterobacter cloacae</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>Treponema pallidum</i>

^o 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 $\geq 10\%$ angegeben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Wirkstoffkombination wird nach oraler Gabe rasch und vollständig im oberen Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die Plasma-Proteinbindung beträgt für Sulfamethoxazol ca. 65 % und für Trimethoprim 40 %. Bei oraler Applikation werden maximale Plasmaspiegel nach 2–4 h erreicht. Diese entsprechen nahezu den Serumspiegeln nach intravenöser und intramuskulärer Applikation.

Metabolisierung

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

Die Acetylderivate von Sulfamethoxazol sind schlechter wasserlöslich als die nicht metabolisierte Substanz. Alkalisierung erhöht die Löslichkeit.

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

(LD₅₀) bei der Maus:

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

Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

Trimethoprim

Zur chronischen Toxizität wurden Studien an Ratten und Affen durchgeführt über 3 Monate mit bis zu 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 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 (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 Do-

sis entspricht ca. dem 15fachen einer Tagesdosis von Trimethoprim/Sulfamethoxazol beim Menschen.

Mutagenes und tumor erzeugendes Potential

Trimethoprim

Für Trimethoprim liegen in der Fachliteratur neben negativen Befunden auch Hinweise auf mutagene Wirkungen vor. Trimethoprim ist grundsätzlich in die verdächtige Stoffklasse der Folsäureantagonisten einzuordnen; In-vivo-Untersuchungen zur Abklärung der Bedeutung der in hohen Konzentrationen in vitro beobachteten klastogenen Wirkung fehlen bisher.

Da keine Langzeitstudien am Tier vorliegen, müssen nicht abgeklärte Hinweise auf eine mutagene Wirkung auch als mögliche Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung angesehen werden.

Sulfamethoxazol

Zu Sulfamethoxazol wurden keine Untersuchungen auf ein mutagenes Potenzial durchgeführt.

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

Reproduktionstoxizität

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

Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph. Eur.), Siliciumdioxid, Natriumcyclamat, Saccharin-Natrium, Carmellose-Natrium, Ethanol 96 %, Methyl(4-hydroxybenzoat) (Ph. Eur.), Propyl(4-hydroxybenzoat) (Ph. Eur.), Bananen-Aroma (85509/H, Givaudan), Vanillin-Aroma (84262/31, Givaudan), Dimeticon, Methylcellulose, Sorbinsäure, gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche mit 100 ml Suspension

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6030716.00.00

**9. DATUM DER ZULASSUNG/
VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. Januar 2002

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/
APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der ratiopharm GmbH
zur Bioverfügbarkeit von Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft

Für *Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft* wurde im Jahr 1988 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 12 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Trimethoprim nach Einmalgabe von 5 ml *Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft* bzw. Referenzpräparat:

	<i>Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [µg/ml]	0,31 ± 0,06	0,37 ± 0,08
t_{max} [h]	1,29 ± 0,66	1,00 ± 0,64
AUC [h × µg/ml]	3,78 ± 0,97	4,04 ± 0,71

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

Pharmakokinetische Parameter von Sulfamethoxazol nach Einmalgabe von 5 ml *Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft* bzw. Referenzpräparat:

	<i>Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [µg/ml]	9,79 ± 1,67	12,28 ± 1,99
t_{max} [h]	1,42 ± 0,87	0,63 ± 0,31
AUC [h × µg/ml]	122,99 ± 24,20	134,82 ± 23,43

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 2

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für Trimethoprim: 93,5 % und für Sulfamethoxazol: 91,2 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

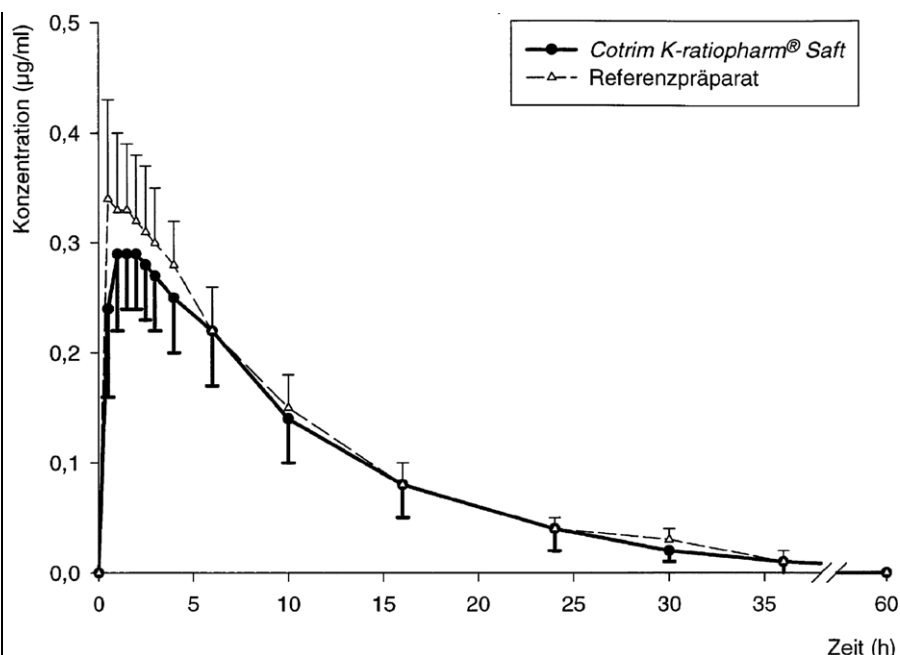


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Trimethoprim nach Einmalgabe von 5 ml *Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft* bzw. Referenzpräparat.

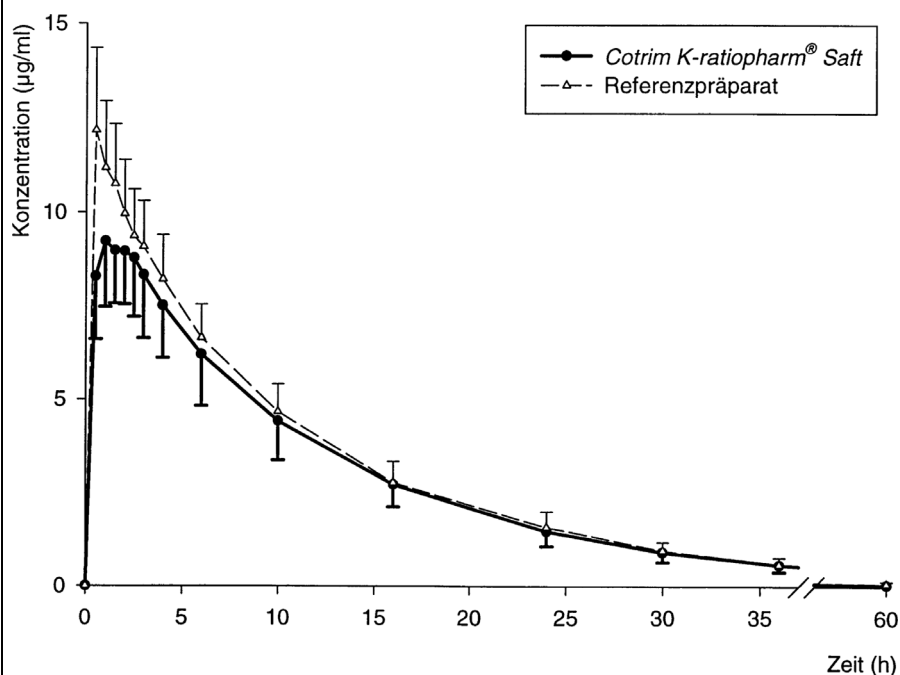


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Sulfamethoxazol nach Einmalgabe von 5 ml *Cotrim K-ratiopharm® 240 mg/5 ml Saft* bzw. Referenzpräparat.