

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 480 mg Cotrimoxazol, entsprechend 400 mg Sulfamethoxazol und 80 mg Trimethoprim.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

Weiß, runde Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

**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 (entsprechend 2-mal täglich 2 Tabletten).

**Kinder von 6–12 Jahren**

2-mal täglich 480 mg Cotrimoxazol (entsprechend 2-mal täglich 1 Tablette).

**Hinweis:**

Für höhere und niedrigere Dosierungen stehen Arzneimittel mit einem geeigneten Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

Spezielle Dosierungsempfehlungen  
Einmaltherapie der unkomplizierten Zystitis der Frau

1-mal 2880 mg Cotrimoxazol (entsprechend 1-mal 6 Tabletten) als Einmaldosis.

Langzeit-Rezidivprophylaxe bei Harnwegsinfektionen

**Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren**

1-mal täglich abends 720–960 mg Cotrimoxazol (entsprechend 1½ bis 2 Tabletten).

Pneumocystis-Pneumonie (PCP)

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

Granuloma venereum (Granuloma inguinale)

2-mal täglich 960 mg Cotrimoxazol (entsprechend 2-mal täglich 2 Tabletten) in der Regel für 2 Wochen.

Nokardiose

3-mal täglich 960 mg Cotrimoxazol (entsprechend 3-mal täglich 2 Tabletten) für 8–10 Wochen.

**Hinweis:**

Zu Beginn der Therapie sollte, zumindest für die ersten 5–7 Tage, die intravenöse Applikation der o. g. Tagesdosis mit 2400 mg Sulfamethoxazol und 480 mg Trimethoprim gewählt werden.

Hinweise zur Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

Dosierung bei Hämodialyse

Indikation	Dosis (bezogen auf Trimethoprim)
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	8–12 mg/kg KG/Dosis vor der Dialyse und 4–6 mg/kg KG nach der Dialyse

Art der Anwendung

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

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung ist abhängig von der Grunderkrankung und vom Krankheitsverlauf. Als Richtwerte dienen folgende Angaben:

Bei bakteriellen Infektionskrankheiten richtet sich die Therapiedauer nach dem Verlauf der Erkrankung. Normalerweise ist eine Therapiedauer von 5–8 Tagen ausreichend. Im Interesse eines nachhaltigen Therapieerfolges sollte **Cotrim-ratiopharm® 480 mg 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 3–12 Monate, erforderlichenfalls auch länger.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden, gegenüber Trimethoprim und verwandten Stoffen (Trimethoprim-Analoga, z. B. Tetroxoprim) oder gegen einen der sonstigen Bestandteile von **Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten**
- 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 Porphyrrie
- Frühgeborene
- Neugeborene mit Hyperbilirubinämie oder Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel der Erythrozyten
- Osteomyelitis. Diese Erkrankung ist zu meist durch Staphylokokken verursacht, gegen die **Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten** oft nicht ausreichend wirksam ist. Deshalb darf **Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten** bei dieser Erkrankung nicht eingesetzt werden.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung**

**Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten** sollte nicht angewendet werden bei

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

Sollte **Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten** bei diesen Patienten oder bei älteren Patienten angewendet werden, ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung und eine konsequente ärztliche Überwachung erforderlich.

# Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten

**ratiopharm**  
GmbH

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-ratiopharm® 480 mg Tabletten**) beeinträchtigt die Verstoffwechselung von Phenylalanin. **Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten** 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 **Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten**, da die Substanzen synergistisch wirken. Deshalb sollte **Cotrim-ratiopharm® 480 mg 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 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-ratiopharm® 480 mg 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 **Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten**-Therapie beobachtet.

Auch bei mit einer Normaldosis von **Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten** behandel-

ten Patienten und besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte also eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Kalium- und Serum-Natriumspiegel erfolgen.

Während der Therapie mit **Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten** ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten (bei Erwachsenen mindestens 1200 ml Harnausscheidung pro Tag).

Unter der Einnahme von **Cotrim-ratiopharm® 480 mg 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 **Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten** 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 **Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten** 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 **Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten** 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-ratiopharm® 480 mg Tabletten** sofort abgebrochen werden und die entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet werden.

Bei Streptokokken-Angina ist **Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten** nicht wirksam, da die Erreger nicht eliminiert werden. Bei Syphilis (Lues) ist **Cotrim-ratiopharm® 480 mg 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 **Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten** oft nicht ausreichend wirksam ist. **Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten** 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-ratiopharm® 480 mg Tabletten** sind regelmäßige Blutbildkontrollen (insbesondere Thrombozytenzählung) erforderlich.

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

Eine längerfristige und/oder wiederholte Anwendung von **Cotrim-ratiopharm® 480 mg 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.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Wirkung anderer Arzneistoffe auf **Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten**:

- 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-ratiopharm® 480 mg Tabletten** vermindert wird.
- Es kann eine verminderte Wirkung von **Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten** durch mineralische Antacida und Paraldehyd auftreten und weiterhin
- eine verstärkte Wirkung von **Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten** durch Probenecid und Sulfipyrazon, Indometacin, Phenylbutazon und Salicylate sowie
- eine erhöhte Toxizität von **Cotrim-ratiopharm® 480 mg 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) kann ebenfalls auftreten.

### Wirkung von **Cotrim-ratiopharm® 480 mg 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 Cumarin) 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 Schwangerschaft und Stillzeit

**Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten** 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 **Cotrim-ratiopharm® 480 mg 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

<b>sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>häufig</b>	≥ 1/100 bis < 1/10
<b>gelegentlich</b>	≥ 1/1000 bis < 1/100
<b>selten</b>	≥ 1/10.000 bis < 1/1000
<b>sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>nicht bekannt</b>	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, aplastische Anämie, megaloblastische Anämie, Agranulozytose, akute hämolytische Anämie.

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Selten: schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut wie Erythema exudativum 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  
Nicht bekannt: Tremor

Augenerkrankungen

Sehr selten: transitorische Myopie, Uveitis.

Erkrankungen des Ohrs und des Innenohrs  
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). Besonders häufig treten diese Reaktionen bei AIDS-Patienten auf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

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

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

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



# Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten

**ratiopharm**  
GmbH

bakteriellen Folsäurestoffwechsels. Sulfamethoxazol hemmt die Dihydropteroinsäuresynthetase, während Trimethoprim die Dihydrofolsäurereduktase inhibiert. Hierdurch wird die Synthese von Tetrahydrofolsäure unterbunden und somit können die zum Aufbau von Thymin und Purinen benötigten C<sub>1</sub>-Verbindungen (Methyl- und Formylgruppen) nicht bereit gestellt werden. Beide Verbindungen wirken alleine bakteriostatisch, jedoch in Kombination synergistisch und zu meist 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
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Listeria monocytogenes</i> <sup>o</sup>
<i>Nocardia asteroides</i> <sup>o</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> <sup>o</sup>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Brucella</i> spp. <sup>o</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Salmonella enterica</i> (inkl. <i>S. typhi/paratyphi</i> ) <sup>o</sup>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i> <sup>o</sup>
<i>Chlamydia pneumoniae</i> <sup>o</sup>
<i>Pneumocystis jiroveci</i> (ehem. <i>carinii</i> ) <sup>o</sup>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Enterococcus faecalis</i> <sup>s</sup>
<i>Enterococcus faecium</i> <sup>s</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Campylobacter jejuni</i> <sup>s</sup>
<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> <sup>oo</sup>
<i>Shigella</i> spp. <sup>+</sup>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Rickettsia</i> spp.
<i>Treponema pallidum</i>

<sup>o</sup> Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

<sup>s</sup> Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

<sup>+</sup> In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

<sup>oo</sup> Keine aktuellen Daten vorhanden; in Studien (älter als 5 Jahre) wird der Anteil resistenter Stämme mit ≥ 10 % angegeben.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

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

### 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 N<sub>4</sub>-Acetyl-Sulfamethoxazol, wird zu 61 % in Bezug auf das gesamte Sulfamethoxazol ausgeschieden, 15 % des Sulfamethoxazols wird durch N<sub>1</sub>-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 **Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten** bei Nieren-

insuffizienz 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 Acetyl-derivate 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

#### Akute Toxizität

(LD<sub>50</sub>) 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 Dosis entspricht ca. dem 15fachen einer Tages-

dosis von Trimethoprim/Sulfamethoxazol beim Menschen.

#### Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

##### Trimethoprim

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

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

##### Sulfamethoxazol

Zu Sulfamethoxazol wurden keine Untersuchungen auf ein mutagenes 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 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

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

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 10 Tabletten  
Packung mit 20 Tabletten  
Packung mit 50 Tabletten

### 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)

170.01.00

## 9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
18. Februar 1981

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
22. Februar 2007

## 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 Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten

Für **Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten** wurde im Jahr 1991 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 12 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

### Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von **Trimethoprim** nach Einmalgabe von 1 Tablette **Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat:

	<b>Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten</b> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
$C_{\max}$ [µg/ml]	0,84 ± 0,20	0,86 ± 0,21
$t_{\max}$ [h]	2,04 ± 1,42	1,29 ± 0,58
AUC [h × µg/ml]	11,31 ± 5,32	11,86 ± 6,02

$C_{\max}$  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 1 Tablette **Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat:

	<b>Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten</b> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
$C_{\max}$ [µg/ml]	29,53 ± 5,72	27,82 ± 5,07
$t_{\max}$ [h]	1,75 ± 0,87	1,96 ± 0,40
AUC [h × µg/ml]	370,9 ± 61,2	350,6 ± 59,4

$C_{\max}$  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-ratiopharm® 480 mg Tabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für Trimethoprim: 95,35 % und für Sulfamethoxazol: 105,8 % (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.

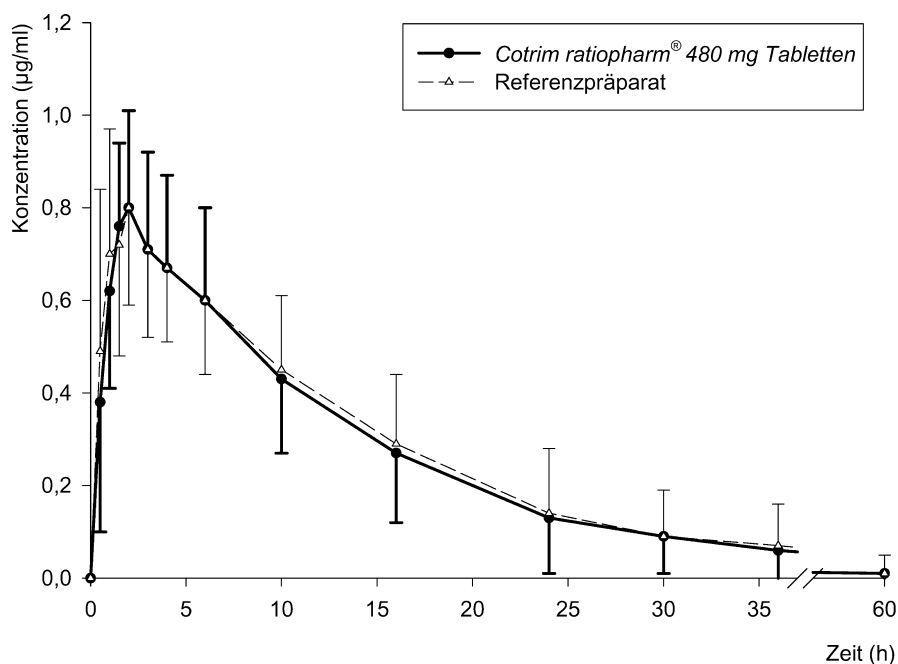


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **Trimethoprim** nach Einmalgabe von 1 Tablette **Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat.

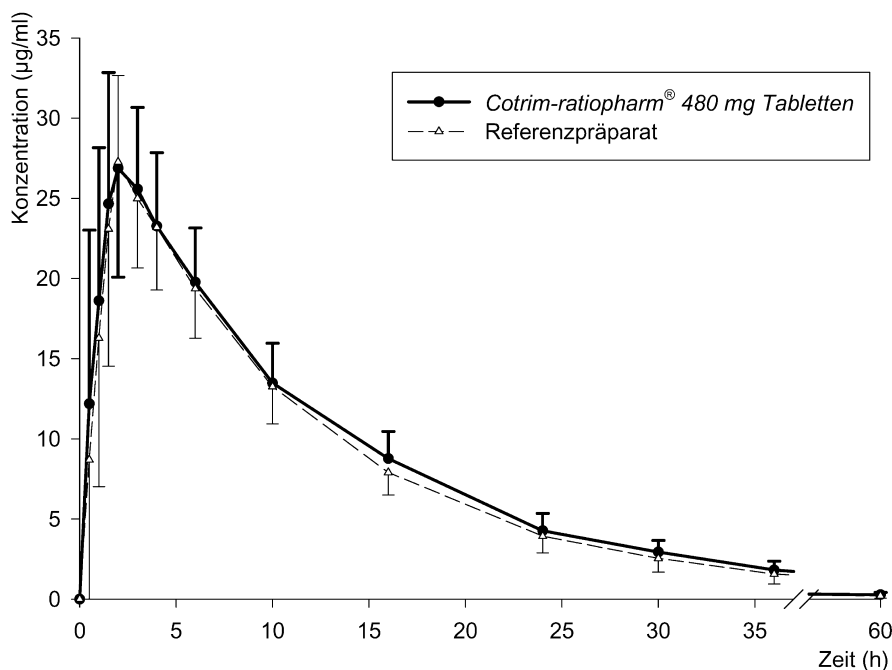


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **Sulfamethoxazol** nach Einmalgabe von 1 Tablette **Cotrim-ratiopharm® 480 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat.