ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eusaprim K® 200 mg/5 ml + 40 mg/5 ml Suspension für Kinder
Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fixe Kombination von 2 Folsäure-Antagonisten.

5 ml (= 1 großer Messlöffel) Suspension für Kinder enthalten 200 mg Sulfamethoxazol und 40 mg Trimethoprim.

2,5 ml (= 1 kleiner Messlöffel) Suspension für Kinder enthalten 100 mg Sulfamethoxazol und 20 mg Trimethoprim.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Ethanol 96%, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), Natriumbenzoat, Sorbitol.

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 11 mg Alkohol (Ethanol) pro 5 ml. Dieses Arzneimittel enthält 5 mg Natriumbenzoat pro 5 ml. Dieses Arzneimittel enthält bis zu 2,3 g Sorbitol pro 5 ml entsprechend 1,14 g/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen

Weiße bis cremefarbene Suspension zum Einnehmen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eusaprim K® wird angewendet bei Kindern ab einem Alter von 6 Wochen.

Zur Therapie von Infektionen, die durch Sulfamethoxazol/Trimethoprim-empfindliche Infektionserreger verursacht werden und einer oralen Therapie zugänglich sind:
- Otitis media; Eusaprim K ist nicht indiziert zur prophylaktischen oder längeren Anwendung bei Otitis media,
- akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis,
- *Pneumocystis jirovecii* -Pneumonie - Therapie und Prophylaxe,
- akute unkomplizierte Infektionen der ableitenden Harnwege,
- Granuloma venereum (Granuloma inguinale),
- Shigellose,
- Reisediarrhö,
- Brucellose,
- Nokardiose.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der Eusaprim K 200 mg/5 ml + 40 mg/5 ml Suspension für Kinder liegt zur Dosierung ein Doppellöffel bei: 1 großer Messlöffel fasst 5 ml, 1 kleiner Messlöffel fasst 2,5 ml.

Empfohlene Standarddosierung bei akuten Infektionen:

Kinder im Alter bis zu 12 Jahren (>6 Wochen bis <12 Jahre):

Die Dosierung für Kinder und Jugendliche richtet sich nach dem Alter und wird in der untenstehenden Tabelle aufgeführt

STANDARDDOSIS	
Alter	**Dosierung**
6 Wochen bis 5 Monate	2,5 ml alle 12 Stunden
6 Monate bis 5 Jahre	5 ml alle 12 Stunden
6 Jahre bis 12 Jahre	10 ml alle 12 Stunden

Die Dosierung für Kinder und Jugendliche ist äquivalent zu ca. 30 mg Sulfamethoxazol und 6 mg Trimethoprim pro kg Körpergewicht pro Tag.

Bei schweren Infektionen kann die Dosis auf 45 mg Sulfamethoxazol und 9 mg Trimethoprim pro kg Körpergewicht erhöht werden.

Spezielle Dosierungsempfehlungen

Granuloma venereum (Granuloma inguinale):

2-mal täglich 800 mg Sulfamethoxazol und 160 mg Trimethoprim (entsprechend 4 große Messlöffel (20 ml) Eusaprim K 200 mg/5 ml + 40 mg/5 ml Suspension für Kinder in der Regel über einen Zeitraum von 2 Wochen.

Nokardiose:

3-mal täglich 800 mg Sulfamethoxazol und 160 mg Trimethoprim (entsprechend 4 große Messlöffel (20 ml) Eusaprim K 200 mg/5 ml + 40 mg/5 ml Suspension für Kinder für die Dauer von 8 bis 10 Wochen.

Zu Beginn der Therapie sollte, zumindest für die ersten 5 bis 7 Tage, die intravenöse Applikation der oben genannten Tagesdosis mit 2.400 mg Sulfamethoxazol und 480 mg Trimethoprim gewählt werden.

Wenn die Dosierbarkeit mit Eusaprim K 200 mg/5 ml + 40 mg/5 ml Suspension für Kinder nicht gegeben ist, stehen auch andere Darreichungsformen in geeigneter Stärke zur Verfügung.

Pneumocystis jirovecii-Pneumonie:

Zu Beginn der Therapie sollte, zumindest für die ersten 48 Stunden, die intravenöse Applikation gewählt werden.

Therapie - Kinder zwischen 6 Lebenswochen und 12 Jahren:

75-100 mg Sulfamethoxazol und 15-20 mg Trimethoprim (d.h. 1,9 ml bis 2,5 ml) pro kg Körpergewicht pro Tag, aufgeteilt auf 3–4 gleiche Dosen.

Prophylaxe - Kinder zwischen 6 Lebenswochen und 12 Jahren:

Die Dosierung für Kinder und Jugendliche richtet sich nach dem Alter. Folgende Dosierungsschemata können für die Dauer des Risikos verwendet werden:

Alter	**Dosierung**
6 Jahre bis 12 Jahre	10 ml alle 12 Stunden, an 7 Tagen der Woche
6 Jahre bis 12 Jahre	10 ml alle 12 Stunden, 3-mal pro Woche an alternierenden Tagen
6 Jahre bis 12 Jahre	10 ml alle 12 Stunden, an 3 aufeinander folgenden Tagen pro Woche
6 Jahre bis 12 Jahre	20 ml einmal am Tag, an 3 aufeinander folgenden Tagen pro Woche
6 Monate bis 5 Jahre	5 ml alle 12 Stunden, an 7 Tagen der Woche
6 Monate bis 5 Jahre	5 ml alle 12 Stunden, 3-mal pro Woche an alternierenden Tagen
6 Monate bis 5 Jahre	5 ml alle 12 Stunden, an 3 aufeinander folgenden Tagen pro Woche
6 Monate bis 5 Jahre	10 ml einmal am Tag, an 3 aufeinander folgenden Tagen pro Woche
6 Wochen bis 5 Monate	2,5 ml alle 12 Stunden, an 7 Tagen der Woche
6 Wochen bis 5 Monate	2,5 ml alle 12 Stunden, 3-mal pro Woche an alternierenden Tagen
6 Wochen bis 5 Monate	2,5 ml alle 12 Stunden, an 3 aufeinander folgenden Tagen pro Woche
6 Wochen bis 5 Monate	5 ml einmal am Tag, an 3 aufeinander folgenden Tagen pro Woche

Die Dosis an einem Behandlungstag ist 750 mg Sulfamethoxazol/m^2 Körperoberfläche/Tag und 150 mg Trimethoprim/m^2 Körperoberfläche/Tag und. Die tägliche Dosis darf 1600 mg Sulfamethoxazol und 320 mg Trimethoprim nicht überschreiten.

Shigellose:

Die Anwendbarkeit von Eusaprim K kann bei dieser Indikation durch mögliche regionale Wirksamkeitsunterschiede aufgrund der Resistenzentwicklung von Bakterien begrenzt sein.

Die behandelnden Ärzte sollten beachten, dass die Behandlung von Patienten mit Diarrhoe in erster Linie in der Aufrechterhaltung einer adäquaten Hydratation besteht.

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene

Für diese Patienten steht Eusaprim K im Allgemeinen in geeigneteren Darreichungsformen zur Verfügung.

Hinweise zur Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Für Kinder im Alter bis 12 Jahre mit Nierenversagen sind keine Daten verfügbar. Siehe Abschnitt 5.2 für die Pharmakokinetik der beiden Komponenten von Eusaprim K, Sulfamethoxazol und Trimethoprim in der pädiatrischen Population mit normaler Nierenfunktion.

Dauer der Anwendung

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

Bei bakteriellen Infektionskrankheiten richtet sich die Therapiedauer nach dem Verlauf der Erkrankung. Normalerweise ist eine Therapiedauer von 5 bis 8 Tagen ausreichend. Im Interesse eines nachhaltigen Therapieerfolges sollte Eusaprim K auch nach Abklingen der Krankheitserscheinungen noch 2 bis 3 Tage länger eingenommen werden.

Bei der Therapie einer durch *Pneumocystis jirovecii*, hervorgerufenen Lungenentzündung ist im

Interesse des Therapieerfolges eine Mindesttherapiedauer von 14 Tagen angezeigt.

Akute unkomplizierte Infektionen der ableitenden Harnwege:
Es wird empfohlen, dass die Behandlung von unkomplizierten Harnwegsinfektionen besser mit einem antibakteriellen Wirkstoff als mit einer Kombination von Wirkstoffen begonnen werden sollte.

Art der Anwendung

Oral

Eusaprim K 200 mg/5 ml + 40 mg/5 ml Suspension für Kinder sollte in Verbindung mit Mahlzeiten und mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit eingenommen werden, um mögliche gastrointestinale Beschwerden zu vermeiden.

Eusaprim K 200 mg/5 ml + 40 mg/5 ml Suspension für Kinder ist vor Gebrauch zu schütteln.

Bei schweren Krankheitsverläufen ist der parenteralen Applikation und hier insbesondere der intravenösen Applikation der Vorzug zu geben.

4.3 Gegenanzeigen

Eusaprim K darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden, Trimethoprim, Sulfamethoxazol/Trimethoprim und verwandten Stoffen (Trimethoprim-Analoga, z. B. Tetroxoprim) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Erythema exsudativum multiforme (auch in der Anamnese),
- angeborenem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel der Erythrozyten, Hämoglobinanomalien wie Hb-Köln und Hb-Zürich,
- Nierenschäden oder hochgradiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 15 ml/min), bei denen eine Überwachung der Wirkstoffkonzentrationen im Plasma durch wiederholte Messungen nicht möglich ist,
- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (z. B. akute Hepatitis),
- akuter Porphyrie,
- Frühgeborenen,
- durch Staphylokokken verursachter Osteomyelitis, gegen die Sulfamethoxazol/Trimethoprim oft nicht ausreichend wirksam ist. Deshalb darf Eusaprim K bei dieser Erkrankung nicht eingesetzt werden,
- arzneimittelinduzierter Immunthrombozytopenie, die in der Anamnese unter der Anwendung von Trimethoprim und/oder Sulfonamiden aufgetreten ist.

Eusaprim K sollte nicht angewendet werden bei

- leichteren Nieren- und Leberfunktionsstörungen,
- Schilddrüsenfunktionsstörungen,
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonylharnstoff-Antidiabetika und Diuretika auf Sulfonamidbasis,
- möglichem Folsäuremangel,
- Syndrom des fragilen X-Chromosoms in Kombination mit geistiger Retardierung bei Kindern,

Trimethoprim (ein Bestandteil von Eusaprim K) beeinträchtigt die Verstoffwechselung von Phenylalanin. Eusaprim K kann dennoch Patienten verabreicht werden, die unter Phenylketonurie leiden, vorausgesetzt, diese Patienten ernähren sich streng phenylalaninarm.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überwachung

Bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2), Funktionsstörungen der Schilddrüse, möglichem Folsäuremangel und älteren Patienten bedarf die Anwendung von Eusaprim K einer konsequenten ärztlichen Überwachung.

Nierentransplantierte Patienten
Bei nierentransplantierten Patienten, die Cyclosporin erhalten, besteht eine erhöhte Nephrotoxizität bei Therapie mit Eusaprim K, da die Substanzen synergistisch wirken. Deshalb sollte Eusaprim K bei nierentransplantierten Patienten als primäres Therapeutikum bei Harnwegsinfektionen nicht eingesetzt werden.

Blutbildkontrollen
Bei Auftreten von grippeartigen Symptomen, Halsentzündungen oder Fieber müssen sofort Blutbildkontrollen durchgeführt werden.

Aseptische Meningitis
Fälle von aseptischer Meningitis waren nach Absetzen von Sulfamethoxazol/Trimethoprim schnell reversibel, sie traten aber bei erneuter Einnahme von Sulfamethoxazol/Trimethoprim oder Trimethoprim alleine in einigen Fällen wieder auf.

Pseudomembranöse Colitis oder schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen
Das sehr seltene Auftreten von *pseudomembranöser Colitis* oder *schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie)* kann unter Umständen akut lebensbedrohlich sein.

Im Falle von *pseudomembranöser Colitis* muss eine Beendigung der Therapie mit Eusaprim K in Abhängigkeit von der Indikation erwogen und gegebenenfalls 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.

Im Falle von *schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie)* muss die Therapie mit Eusaprim K sofort abgebrochen werden und die entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und gegebenenfalls Beatmung) müssen eingeleitet werden.
Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, die in Zusammenhang mit den hohen Dosierungen bei der Behandlung der PJP auftraten, erforderten ein Ende der Therapie. Bei Anzeichen einer Knochenmarkdepression sollte der Patient eine ergänzende Therapie mit Calcium-Folinat erhalten, die jedoch aufgrund einer möglichen Beeinträchtigung der antimikrobiellen Wirksamkeit mit Vorsicht eingeleitet werden sollte (siehe Abschnitt 4.5). Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei Patienten, die eine erneute Sulfamethoxazol/Trimethoprim-Therapie zur Behandlung einer PJP erhielten, manchmal nach einem Dosierungsintervall von ein paar Tagen, berichtet. Eine begleitende Verabreichung von intravenösem Diphenhydramin könnte eine fortgesetzte Infusion ermöglichen.

Patienten mit einer HIV-Infektion
Rhabdomyolyse wurde berichtet bei Patienten mit einer HIV-Infektion, die Sulfamethoxazol/Trimethoprim zur Prophylaxe oder Behandlung von PJP erhielten.

Lebensbedrohliche Nebenwirkungen
Todesfälle sind zwar sehr selten, aber infolge von schweren Reaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermaler Nekrolyse, fulminanter Leberzellnekrose, Agranulozytose, aplastischer Anämie, anderen Blutdyskrasien und einer Überempfindlichkeit der Atemwege vorgekommen.

- Die lebensbedrohlichen Hautreaktionen Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und das Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Sulfamethoxazol/Trimethoprim berichtet.
- Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome informiert und engmaschig bezüglich

des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden. Das höchste Risiko für das Auftreten von SJS und TEN besteht in den ersten Behandlungswochen.

- Wenn Symptome oder Anzeichen für ein SJS, eine TEN (z.B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen) oder ein DRESS (z. B. Fieber, Eosinophilie) auftreten, muss die Therapie mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim beendet werden.
- Die besten Behandlungsergebnisse bei SJS, TEN oder DRESS gelingen bei frühzeitiger Diagnosestellung und sofortigem Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel. Ein frühzeitiges Absetzen ist mit einer besseren Prognose verbunden.
- Wenn bei einem Patienten SJS, TEN oder DRESS in Zusammenhang mit der Anwendung von aufgetreten ist, darf dieser Patient niemals wieder mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim behandelt werden.
- Zu Beginn der Behandlung sollte das Auftreten eines generalisierten febrilen Erythems in Verbindung mit Pusteln eine akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) vermuten lassen (siehe Abschnitt 4.8); diese erfordert die Einstellung der Behandlung und ist eine Kontraindikation für jede neuerliche Verabreichung von Sulfamethoxazol/Trimethoprim allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)
Bei mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim behandelten Patienten wurden sehr selten Fälle von HLH berichtet. HLH ist ein lebensbedrohliches Syndrom einer pathologischen Immunaktivierung, die durch klinische Anzeichen und Symptome einer exzessiven systemischen Entzündung (z. B. Fieber, Hepatosplenomegalie, Hypertriglyzeridämie, Hypofibrinogenämie, hohe Ferritinkonzentrationen im Serum, Zytopenien und Hämophagozytose) gekennzeichnet ist. Patienten mit frühen Manifestationen einer pathologischen Immunaktivierung sind unverzüglich zu untersuchen. Wenn eine HLH diagnostiziert wird, sollte Sulfamethoxazol/Trimethoprim abgesetzt werden.

Atemwegstoxizität
Sehr seltene, schwere Fälle einer Atemwegstoxizität, manchmal zu einem akuten Atemnotsyndrom (ARDS) fortschreitend, wurden während der Behandlung mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim berichtet. Das Auftreten pulmonaler Symptome wie z. B. Husten, Fieber und Dyspnoe zusammen mit radiologischen Anzeichen von Lungeninfiltraten sowie einer Verschlechterung der Lungenfunktion können erste Anzeichen eines ARDS sein. Unter diesen Umständen sollte Sulfamethoxazol/Trimethoprim abgesetzt und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

AIDS-Patienten
Bei AIDS-Patienten ist die Häufigkeit von Nebenwirkungen (insbesondere allergische Reaktionen der Haut unterschiedlichen Schweregrades) außergewöhnlich hoch, bedingt durch die erforderliche hohe Dosierung bei der Therapie der *Pneumocystis jirovecii* -Pneumonie. Bei diesen Patienten können Serumspiegelbestimmungen notwendig sein, da trotz normaler Kreatinin-Clearance die renale Clearance der Wirkstoffe von Eusaprim K, 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.

Hyperkaliämie und Hypokaliämie
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 Sulfamethoxazol/Trimethoprim-Therapie beobachtet.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Auch bei mit einer Normaldosis von Eusaprim K behandelten Patienten und besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte also eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Kalium- und Serum-Natriumspiegel erfolgen, da diese Patienten anfälliger für eine Hyperkaliämie und eine Hyponatriämie sind.

Harnausscheidung
Während der Therapie mit Eusaprim K ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten (bei

Erwachsenen mindestens 1.200 ml Harnausscheidung pro Tag). Das Auftreten einer Kristallurie ist *in vivo* selten, obwohl eine Kristallbildung des Sulfonamids im kalten Urin mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim behandelter Patienten beobachtet wurde. Insbesondere bei Patienten mit Hypoalbuminämie kann ein erhöhtes Risiko einer Kristallurie bestehen.

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

Schwangere
Bei Schwangeren sollte ebenfalls eine ausreichende Folsäureversorgung gewährleistet sein.

Patienten mit schwerer Atopie oder Asthma bronchiale
Sulfamethoxazol/Trimethoprim sollte bei Patienten mit schwerer Atopie oder Bronchialasthma nur mit Vorsicht angewendet werden.

Phenylalaninmetabolismus
Bei Trimethoprim wurde eine Beeinträchtigung des Phenylalanin-Metabolismus beobachtet. Dies ist jedoch bei Patienten mit Phenylketonurie, die auf eine adäquate Diät eingestellt sind, nicht relevant.

Patienten mit Porphyrie oder mit einem Risiko für Porphyrie
Die Verabreichung von Eusaprim K an Patienten mit bekanntem oder vermutetem Porphyrie-Risiko ist zu vermeiden. Sowohl Trimethoprim als auch Sulfonamide (wenn auch nicht konkret Sulfamethoxazol) wurden mit einer klinischen Exazerbation der Porphyrie in Verbindung gebracht.

Metabolische Azidose
Sulfamethoxazol/Trimethoprim wurde mit metabolischer Azidose assoziiert, wenn andere mögliche Ursachen ausgeschlossen waren. Eine engmaschige Überwachung ist bei Verdacht auf metabolische Azidose stets ratsam.

Langzeitanwendung oder Verwendung hoher Dosen:
Bei einer mehr als 14 Tage andauernden Gabe von Eusaprim K oder bei Patienten mit einem Folsäuremangel oder bei älteren Patienten sind regelmäßige monatliche Blutbildkontrollen erforderlich, da die Möglichkeit asymptomatischer Veränderungen der hämatologischen Laborparameter aufgrund eines Mangels an verfügbarer Folsäure besteht. Eine Supplementierung mit Folinsäure kann während der Behandlung in Betracht gezogen werden; sie sollte jedoch aufgrund einer möglichen Beeinträchtigung der antimikrobiellen Wirksamkeit mit Vorsicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Sulfamethoxazol/Trimethoprim soll Patienten mit schwerwiegenden Blutbildveränderungen ausschließlich unter sorgfältiger Überwachung verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Sulfamethoxazol/Trimethoprim ist Patienten unter gleichzeitiger zytotoxischer Therapie verabreicht worden, wobei sich nur eine geringe oder keine zusätzliche Wirkung auf das Knochenmark oder das periphere Blut (Durchblutung der Extremitäten) ergeben hat.

Eine längerfristige und/oder wiederholte Anwendung von Eusaprim K kann zu einer Neu- oder Sekundärinfektion mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim-resistenten Bakterien oder Sprosspilzen führen.

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

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 Eusaprim K kann es sich um eine ernstzunehmende schwere pseudomembranöse Enterokolitis (meist verursacht durch *Clostridium difficile*) handeln, die sofort behandelt werden muss. Diese durch Therapie mit bestimmten Antibiotika ausgelöste Darmerkrankung kann lebensbedrohlich sein (siehe Abschnitt 4.8).

Eusaprim K sollte nicht zur Behandlung einer Streptokokken-Pharyngitis (verursacht durch beta-hämolytische Streptokokken der Gruppe A) angewendet werden, da eine Eradikation dieser Organismen aus dem Oropharynx weniger wirksam ist als mit Penicillin.
Bei Syphilis (Lues) ist Eusaprim K weder in der Inkubationszeit noch nach Manifestation der Erkrankung wirksam.

Pyodermie, Furunkel, Abszesse und Wundinfektionen werden in den meisten Fällen verursacht durch Streptokokken und Staphylokokken, gegen die Sulfamethoxazol/Trimethoprim oft nicht ausreichend wirksam ist. Eusaprim K ist 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 Hämolyse eintreten.

Warnhinweise:

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 11 mg Alkohol (Ethanol) pro 5 ml. Die Menge in 5 ml dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder 1 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Schwefeldioxid (E 220) kann selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

Natriumbenzoat kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken.

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Sorbitol kann Magen-Darm-Beschwerden hervorrufen und kann eine leicht laxierende Wirkung haben.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5 ml, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneistoffe auf Eusaprim K:

- 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 Eusaprim K vermindert wird.
- Es kann eine verminderte Wirkung von Eusaprim K durch mineralische Antazida und Paraldehyd auftreten.
- Verstärkte Wirkung von Eusaprim K durch Probenecid und Sulfinpyrazon, Indometacin, Phenylbutazon und Salicylate sowie erhöhte Toxizität von Eusaprim K 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.
- Eine erhöhte Inzidenz von Folsäuremangelzuständen durch andere Folsäureantagonisten (z. B. Methotrexat) kann ebenfalls auftreten.
- Die gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin und Eusaprim K führt nach einem Zeitraum von etwa einer Woche zu einer Verkürzung der Plasmahalbwertszeit des Trimethoprims. Diese Interaktion wird jedoch als nicht klinisch signifikant eingeschätzt.
- Bei einer Supplementierung mit Folinsäure kam es zu einer Beeinträchtigung der antimikrobiellen Wirksamkeit von Sulfamethoxazol/Trimethoprim. Dies wurde bei Prophylaxe und Therapie der *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie beobachtet.

Wirkung von Eusaprim K auf andere Arzneistoffe:

- Bei Arzneimitteln, die Kationen mit einem physiologischen pH-Wert bilden und 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.
- Reversible Verschlechterung der Nierenfunktion durch Cyclosporin.
- Störung der 6-Mercaptopurin-Resorption mit Einschränkung der antileukämischen Wirkung von 6-Mercaptopurin.
- Verstärkte Wirkung von oralen Antidiabetika aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe.
- Verlängerung der Halbwertszeit von Diphenylhydantoin (Phenytoin); bei gleichzeitiger Gabe sollte der verordnende Arzt genau auf eine überschießende Phenytoinwirkung achten. Eine engmaschige Überwachung des Zustands und der Serum-Phenytoinkonzentrationen des Patienten ist ratsam.
- Eine Erhöhung der Methotrexatkonzentration im freien Plasma ist möglich. Sofern Sulfamethoxazol/Trimethoprim als geeignete Therapie bei Patienten angesehen wird, die andere Folsäureantagonisten wie Methotrexat erhalten, ist eine Folatsupplementierung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).
- Verstärkte Wirkung von kurz wirksamen, intravenös zu verabreichenden Barbituraten (z. B. Thiopental).
- Erhöhter Digoxinspiegel bei älteren Patienten.
- Die Wirksamkeit von Folsäure bei der Therapie einer megaloblastischen Anämie kann durch die gleichzeitige Gabe von Sulfamethoxazol/Trimethoprim vermindert oder aufgehoben werden.
- In seltenen Fällen kann während der Therapie mit Eusaprim K die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva in Frage gestellt sein. Es empfiehlt sich deshalb zusätzlich nicht-hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.
- In bestimmten Situationen kann die gleichzeitige Behandlung mit Eusaprim K und Zidovudin das Risiko des Auftretens von Erkrankungen des Blutes (siehe Abschnitt 4.8) erhöhen. Sollte eine gleichzeitige Behandlung notwendig sein, sollten regelmäßige Blutbildkontrollen durchgeführt werden.
- Die Gabe von 800 mg Sulfamethoxazol / 160 mg Trimethoprim führt zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Lamivudin um 40 % durch eine Interaktion mit Trimethoprim. Lamivudin beeinflusst die Pharmakokinetik von Trimethoprim oder Sulfamethoxazol nicht.
- Eusaprim K verstärkt durch stereo-selektive Hemmung des Metabolismus von Warfarin dessen antikoagulative Aktivität.
- Sulfamethoxazol kann *in vitro* Warfarin von dessen Plasmaprotein-Bindungsstelle verdrängen. Eine sorgsame Kontrolle der antikoagulativen Therapie wird daher empfohlen.
- Trimethoprim kann die Repaglinid-Exposition erhöhen; dies kann zur Hypoglykämie führen.

Bei älteren Patienten scheint bei der gleichzeitigen Anwendung mit Diuretika, vornehmlich mit Thiaziden, ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Thrombopenie mit oder ohne Purpura vorzuliegen.

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Therapie mit weiteren Arzneimitteln, die zu einer Hypokaliämie führen.

Hyperkaliämie: Vorsicht ist bei Patienten geboten, die andere Arzneimittel einnehmen, welche Hyperkaliämie verursachen können, z. B. ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker und kaliumsparende Diuretika wie Spironolacton. Die gleichzeitige Anwendung von Sulfamethoxazol/Trimethoprim (Eusaprim K) kann zu einer klinisch relevanten Hyperkaliämie führen.

Azathioprin: Es gibt widersprüchliche klinische Berichte über Wechselwirkungen zwischen Azathioprin und Sulfamethoxazol/Trimethoprim, die zu ernsthaften hämatologischen Anomalien geführt haben.

Wechselwirkungen mit Labortests

Trimethoprim beeinflusst Bestimmungen der Konzentration von Methotrexat im Serum, wenn bei der Untersuchung Dihydrofolat-Reduktase von *Lactobacillus casei* verwendet wird. Bei der radioimmunologischen Bestimmung von Methotrexat tritt keine Beeinflussung auf.

Sollte der alkalische Pikrat-Assay zur Bestimmung des Kreatinins im Serum/Plasma verwendet werden, so kann Trimethoprim die Kreatinin-Bestimmung beeinflussen und erhöhte Kreatinin-Werte in der Größenordnung von 10 % vortäuschen.
Die funktionale Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin in den Nieren kann bei Bestimmung der Kreatinin-Clearance deren Abnahme vortäuschen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sulfamethoxazol und Trimethoprim passieren die Plazenta. Die Sicherheit bei Anwendung in der Schwangerschaft ist nicht belegt. In experimentellen Studien zeigte sich bei beiden Substanzen Anomalien in tierischen Föten (siehe Abschnitt 5.3). Fall-Kontroll-Studien zeigen, dass beim Menschen ein Zusammenhang zwischen der Exposition mit Folsäure-Antagonisten und Geburtsfehlern bestehen kann. Die Anwendung von Eusaprim K sollte während der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimester, vermieden werden, sofern nicht der potenzielle Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt. Aufgrund der Wirkung auf den Folsäurestoffwechsel könnte ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko beim Menschen vorhanden sein. Bei Schwangeren sollte eine ausreichende Folsäureversorgung gewährleistet werden.

Sulfamethoxazol konkurriert mit Bilirubin um die Bindung an Plasmaalbumin. Wenn Eusaprim K zeitnah zur Geburt eingesetzt wird, kann ein signifikanter Wirkstoffgehalt im Körper der Mutter für mehrere Tage auch im Neugeborenen bestehen bleiben. In diesem Fall kann das Risiko einer Hyperbilirubinämie bestehen, welche mit dem Risiko eines Kernikterus assoziiert ist. Dieses theoretische Risiko besteht insbesondere für Neugeborene mit erhöhtem Risiko einer Hyperbilirubinämie (besonders für Frühgeborene und Neugeborene mit einem Mangel an Glucose-6-Phosphatdehydrogenase).

Stillzeit

Sulfamethoxazol und Trimethoprim werden in die Muttermilch ausgeschieden. Die Gabe von Eusaprim K sollte in der späten Schwangerschaft sowie bei stillenden Müttern, wenn bei Mutter oder Säugling eine Hyperbilirubinämie vorliegt oder ein besonderes Risiko für Hyperbilirubinämie besteht, vermieden werden. Zudem sollte in Anbetracht der Prädisposition junger Säuglinge für Hyperbilirubinämie die Gabe von Sulfamethoxazol/Trimethoprim bei Säuglingen im Alter von unter 8 Wochen vermieden werden.
Allerdings sollten Neugeborene und ebenso Säuglinge, die unter einem Glucose-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 Sulfamethoxazol/Trimethoprim zur vorübergehenden Myopie oder akuter Psychose, wodurch die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst werden kann.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung während der Behandlung ist eine Hyperkaliämie, die bei etwa 10% der Patienten auftritt. Eine Proliferation von Pilzinfektionen sowie das Auftreten von Kopfschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe und Hautausschlag werden als häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (≥ 1% und <10%) eingestuft. Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARS), inklusive Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermaler Necrolyse (TEN) und dem Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurden bei der Anwendung von Sulfamethoxazol/Trimethoprim berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: 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). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Proliferation von Pilzinfektionen
	Sehr selten	pseudomembranöse Kolitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Leukopenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose, megaloblastische Anämie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie
	Nicht bekannt	Neutropenie, Eosinophilie, Methämoglobinämie, Purpura, Hämolyse bei bestimmten Patienten mit Anfälligkeit für G-6-PD-Mangel
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Anaphylaktische Reaktion, allergische Myokarditis, Hypersensibilitätsvaskulitis ähnlich der Henoch-Schoenlein-Purpura, Periarteriitis nodosa, systemischer Lupus erythematodes, Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen die mit PJP* einhergeht einschließlich Neutropenie, Thrombozytopenie, Rhabdomyolyse, Erhöhung der Leberenzyme, Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Hautausschlag, Pyrexie
	Nicht bekannt	Serumkrankheit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hyperkaliämie
	Gelegentlich	Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.4)
	Sehr selten	Hypoglykämie, metabolische Azidose
	Nicht bekannt	Hyponatriämie (siehe Abschnitt 4.4), Verringerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr selten	Akute Psychosen, Halluzinationen

	Nicht bekannt	Psychose, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Sehr selten	Aseptische Meningitis*, Krampfanfälle periphere Neuropathie, Ataxie
	Nicht bekannt	Benommenheit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr selten	Schwindel
	Nicht bekannt	Tinnitus
Augenerkrankungen	Sehr selten	Transitorische Myopie, Uveitis
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Kreislaufschock*
Herzerkrankungen	Sehr selten	Torsade de pointes, QT-Zeit-Verlängerung,
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten	Lungeninfiltrate*, Dyspnoe*, Husten*, (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhoe, epigastrische Schmerzen, Gingivitis, Übelkeit, abnormer Geschmack,
	Gelegentlich	Erbrechen
	Nicht bekannt	Pankreatitis, Glossitis, Stomatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Fokale oder diffuse Leberzellnekrose*, Syndrom mit Schwund der Gallengänge
	Nicht bekannt	Cholestatischer Ikterus*, Leberzellnekrose*, Anstieg der Transaminasen, Bilirubinspiegel im Blut erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag, allergische Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades wie Exanthem (urtikariell, erythematös, makulös, makulopapulös, morbilliform), erythema nodosum
	Sehr selten	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4), AngioödemPetechiale Hautblutungen, akute generalisierte exanthematische pustulose (AGEP).
	Nicht bekannt	Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)* (siehe Abschnitt 4.4), Fixes Arzneimittelexanthem, exfoliative Dermatitis, Photodermatose, Photosensibilität, fixes Arzneimittelexanthem, Dermatose, akute febrile neutrophile (Sweet-Syndrom)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr selten	Arthralgie, Myalgie,
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Tubulointerstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen Kristallurie, Anstieg bestimmter Blutwerte, tubulointerstitielle Nephritis und Uveitis-Syndrom, renale tubuläre Azidose
	Nicht bekannt	Nierenfunktionsstörung (manchmal als Nierenversagen berichtet)

* siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Aseptische Meningitis

Die aseptische Meningitis war nach Absetzen des Arzneimittels rasch reversibel, trat aber in einigen Fällen bei neuerlicher Gabe von Sulfamethoxazol/Trimethoprim oder Trimethoprim alleine wieder auf (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Pulmonale Überempfindlichkeitsreaktionen: Husten, Atemnot und Lungeninfiltrate können frühe Indikatoren der Überempfindlichkeit im Atemtrakt sein, die in sehr seltenen Fällen tödlich verlief.

Pulmonale Überempfindlichkeitsreaktionen

Husten, Dyspnoe und Lungeninfiltrate können frühe Indikatoren einer respiratorischen Überempfindlichkeit sein, die zwar sehr selten, aber auch schon tödlich verlaufen ist (siehe Abschnitt 4.4). Diese Reaktionen treten mit größerer Häufigkeit bei AIDS-Patienten auf.

Leber- und Gallenerkrankungen

Bei Risiko-Patienten wurde von Leberschädigungen und Todesfällen berichtet. Cholestatischer Ikterus und die Leberzellnekrose können tödlich verlaufen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Schwere Hautreaktionen: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und das Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurden als lebensbedrohlich berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Wie mit anderen Arzneimitteln können allergische Reaktionen wie ein juckender Ausschlag und Quaddeln bei Patienten auftreten, die überempfindlich gegen die Bestandteile des Arzneimittels sind.
Sehr seltene Fälle von akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP) wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen in Verbindung mit der Behandlung der Pneumocystis jirovecii (carinii)-Pneumonie (PJP)

Sehr selten:	schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, Hautausschlag, Pyrexie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Erhöhung der Leberenzyme, Rhabdomyolyse, Hyperkaliämie
Unbekannt:	Hyponatriämie

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, die in Zusammenhang mit den hohen Dosierungen bei der Behandlung der PJP auftraten, erforderten ein Ende der Therapie. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei Patienten, die eine erneute Sulfamethoxazol/Trimethoprim-Therapie zur Behandlung einer PJP erhielten, manchmal nach einem Dosierungsintervall von ein paar Tagen, berichtet. Rhabdomyolyse wurde berichtet bei Patienten mit einer HIV-Infektion, die Sulfamethoxazol/Trimethoprim zur Prophylaxe oder Behandlung von PJP erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Kreislaufschock
Im Zusammenhang mit Sulfamethoxazol + Trimethoprim wurde über Fälle von Kreislaufschock berichtet, die häufig mit Fieber einhergingen und nicht auf eine Standardbehandlung gegen Überempfindlichkeitsreaktionen ansprachen, und zwar in den meisten Fällen bei immungeschwächten Patienten.

Kinder und Jugendliche
Es wird erwartet, dass Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern und Erwachsenen gleich sind.

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 der folgenden Behörde anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Symptome einer Überdosierung sind Kristallurie, Oligurie, Anurie, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Schwindel. Bei akuter Trimethoprim-Überdosierung wurde auch Knochenmarkdepression berichtet.

Therapie

Je nach Schwere der Überdosierungserscheinungen müssen Maßnahmen folgender Art ergriffen werden: Magenspülung, auch wenn die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt üblicherweise sehr schnell erfolgt und nach etwa zwei Stunden abgeschlossen ist; dies kann bei massiver Überdosierung jedoch anders sein. 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. Sowohl Trimethoprim als auch aktives Sulfamethoxazol sind mittels Hämodialyse dialysierbar. Peritonealdialyse ist hingegen nicht wirksam. Außerdem müssen Blutbildkontrollen durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ANTIINFEKTIVA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG - ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG - Sulfonamide und Trimethoprim-Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim, einschl. Derivate, ATC-Code: J01EE01

Eusaprim K besteht aus einer Kombination des Sulfonamids Sulfamethoxazol mit dem Diaminobenzylpyrimidin Trimethoprim im Mengenverhältnis von 5 zu 1.

Wirkmechanismus

Sulfamethoxazol inhibiert die Aufnahme von Paraaminobenzoesäure bei der Synthese von Dihydrofolat durch die Bakterienzelle kompetitiv, was zu einer Bakteriostase führt. Trimethoprim inhibiert die Dehydrofolatreduktase (DHFR) des Bakteriums reversibel; dieses Enzym ist aktiv an der Verstoffwechselung von Folat beteiligt und wandelt Dihydrofolat in Tetrahydrofolat um. Abhängig von den Bedingungen kann die Wirkung bakterizid sein. Auf diese Weise blockieren Trimethoprim und Sulfamethoxazol zwei aufeinander folgende Schritte in der Biosynthese von Purinen und somit

Nukleinsäuren, die für viele Bakterien essentiell sind. Diese Wirkung erzeugt eine deutliche Potenzierung der Aktivität zwischen den beiden Wirkstoffen *in vitro*.

Trimethoprim bindet an plasmoidale DHFR, wobei diese Bindung weniger stabil als die Bindung an das Bakterienenzym ist. Seine Affinität für Säugetier-DHFR ist etwa 50.000-mal geringer als für das entsprechende Bakterienenzym.

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.

Resistenz

Eine Resistenz gegenüber Eusaprim K 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.

Breakpoints für Empfindlichkeitstests

Die Testung von Sulfamethoxazol/Trimethoprim 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
Enterobacteriaceae	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
Stenotrophomonas maltophilia	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Acinetobacter spp.	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
Staphylococcus spp.	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
Enterococcus spp.	≤ 0,03 mg/l	> 1 mg/l
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Haemophilus influenzae	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Listeria monocytogenes	≤ 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.

Pharmakodynamische Wirkungen

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 Eusaprim K 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 Eusaprim K anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2013):

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 jirovecii °
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

Resorption

Die Wirkstoffkombination wird nach oraler Gabe rasch und vollständig im oberen Magen-Darm-Trakt resorbiert. Das Vorhandensein von Nahrung scheint die Resorption nicht zu verzögern. Spitzenwerte im Blut treten nach einer bis vier Stunden nach Einnahme auf; der erreichte Wert ist dosisabhängig. Die Spitzenwerte entsprechen nahezu den Serumspiegeln nach intravenöser und intramuskulärer Applikation. Nach Gabe der therapeutischen Dosis bleiben wirksame Konzentrationen bis zu 24 Std. im Blut erhalten. Steady-State-Konzentrationen werden bei Erwachsenen nach einer Einnahme über zwei bis drei Tage erreicht. Keine der Komponenten hat relevante Auswirkungen auf die Serumkonzentrationen der anderen Komponente.

Verteilung

Trimethoprim ist im Plasma zu etwa 50 % proteingebunden.

Die Gewebekonzentrationen von Trimethoprim sind in der Regel höher als die zugehörigen Plasmaspiegel, wobei die Konzentrationen in Lunge und Nieren besonders hoch sind. Die Trimethoprim-Konzentrationen in Galle, Prostataflüssigkeit und -gewebe, Speichel, Sputum und Vaginalsekret übersteigen die Konzentrationen im Plasma. Die Konzentrationen in Kammerwasser, Muttermilch, Liquor, Flüssigkeit im Mittelohr, Synovialflüssigkeit und Gewebeflüssigkeit (Interzellularflüssigkeit) sind für eine antibakterielle Wirkung ausreichend. Trimethoprim geht ins Fruchtwasser und Fötalgewebe über, wo es Konzentrationen erreicht, die nahezu den Serumkonzentrationen der Mutter entsprechen.

Sulfamethoxazol ist im Plasma zu etwa 66 % proteingebunden.

Die Konzentration von aktivem Sulfamethoxazol in Fruchtwasser, Kammerwasser, Galle, Liquor, Sputum, Synovialflüssigkeit, Gewebeflüssigkeit (Interzellularflüssigkeit) und in der Flüssigkeit im Mittelohr liegt im Bereich von 20 % bis 50 % der Plasmakonzentration.

Plasma- oder Serumkonzentrationen von Sulfamethoxazol und Trimethoprim können mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie ermittelt werden.

Biotransformation

Die Metabolisierung beider Substanzen erfolgt in der Leber: Sulfamethoxazol wird hauptsächlich acetyliert und glukuronidiert, Trimethoprim wird durch oxidative Veränderungen metabolisiert (z. B. O-Demethylierungen, N-Oxidation und Hydroxylierungen). Der Metabolisierungsgrad beträgt für Sulfamethoxazol ca. 80 %. Nur 15 % bis 20 % des Sulfamethoxazols werden in unveränderter, aktiver Form ausgeschieden. Der wichtigste Metabolit, nämlich das N_4-Acetyl-Sulfamethoxazol, wird zu 61 % in Bezug auf das gesamte Sulfamethoxazol ausgeschieden, 15 % des Sulfamethoxazols werden durch N_1-Glukuronidierung metabolisiert. Der Metabolisierungsgrad von Trimethoprim beträgt ca. 20 %. Sowohl der metabolisierte als auch der proteingebundene Anteil sind antibakteriell unwirksam.

Eine Dosisanpassung von Eusaprim K 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.

Elimination

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

Die Halbwertszeit von Trimethoprim beim Menschen liegt bei normaler Nierenfunktion im Bereich von 8,6 bis 17 Std. Bei einer Kreatinin-Clearance von unter 10 ml/Minute steigt sie um das 1,5- bis 3,0fache an. Ein signifikanter Unterschied zwischen älteren und jüngeren Patienten scheint nicht vorzuliegen.

Die Ausscheidung von Trimethoprim erfolgt hauptsächlich renal; etwa 50 % der Dosis werden innerhalb von 24 Std. in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden. Es wurden mehrere Metaboliten im Urin festgestellt. Die Urinkonzentrationen von Trimethoprim variieren stark.

Die Halbwertszeit von Sulfamethoxazol beim Menschen liegt bei normaler Nierenfunktion bei etwa 9 bis 11 Std. Bei einer Nierenfunktionsstörung ändert sich die Halbwertszeit von aktivem Sulfamethoxazol nicht; jedoch verlängert sich die Halbwertszeit des wichtigsten acetylierten Metaboliten, wenn die Kreatinin-Clearance unter 25 ml/Minute liegt.

Die Ausscheidung von Sulfamethoxazol erfolgt hauptsächlich renal; zwischen 15 % und 30 % der im Urin nachgewiesenen Dosis liegen in aktiver Form vor. Bei älteren Patienten ist die renale Clearance von Sulfamethoxazol herabgesetzt.

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.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion
Die Eliminationshalbwertszeit von Trimethoprim nimmt um den Faktor 1,5 - 3,0 zu, wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 10 ml/Minute beträgt. Wenn die Kreatinin-Clearance unter 30 ml/Minute fällt, muss die Eusaprim K-Dosis verringert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten wurde eine leichte Verringerung der renalen Clearance von Sulfamethoxazol aber nicht von Trimethoprim beobachtet.

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik beider Substanzen (Sulfamethoxazol und Trimethoprim) ist bei Kindern und Jugendlichen mit normaler Nierenfunktion altersabhängig.
Die Elimination von Sulfamethoxazol und Trimethoprim ist bei Neugeborenen in den ersten beiden Monaten reduziert, danach zeigen beide Substanzen eine höhere Elimination mit einer erhöhten Clearance und einer kürzeren Eliminationshalbwertszeit.
Die Differenz ist bei Säuglingen (> 1,7 bis 24 Monate) am stärksten ausgeprägt und nimmt bei Kleinkindern (1 Jahr bis zu 3,6 Jahre), Kindern (7,5 Jahre und <10 Jahre) und Erwachsenen mit zunehmendem Alter ab.

Für besondere Hinweise zur Dosierung siehe Abschnitt 4.2.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

(LD_{50}) bei der Maus:

Trimethoprim	2.000 mg/kg (oral)
Sulfamethoxazol	5.000 mg/kg (oral)
Sulfamethoxazol/Trimethoprim (5:1):	4.200 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 50-fachen therapeutischen Dosierungen und über 1 Jahr mit Dosierungen, die das 12- bzw. 24-fache der höchsten therapeutischen Dosis betrugen. 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.

Sulfamethoxazol/Trimethoprim

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

Mutagenes und tumorerzeugendes 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.

Reproduktionstoxizität

Bei Dosen, die die für den Menschen empfohlene therapeutische Dosis übersteigen, liegen Berichte vor, wonach Sulfamethoxazol und Trimethoprim bei Ratten Gaumenspalten und andere fetale Anomalien hervorrufen; diese Ergebnisse sind typisch für Folsäure-Antagonisten. Wirkungen von Trimethoprim konnten durch begleitende Gabe von Nahrungsfolat verhindert werden. Bei weiblichen und männlichen Ratten sind keine Fertilitätsstörungen beschrieben worden, jedoch liegen Hinweise auf Spermatogenesestörungen bei Männern nach einer einmonatigen Dauertherapie vor. Bei Kaninchen wurde bei Trimethoprim-Dosen oberhalb der therapeutischen Dosen für den Menschen ein Verlust des Fötus beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol 96%, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), Natriumbenzoat, Glycerol, Croscarmellose-Natrium (Ph.Eur.), Carmellose-Natrium (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Saccharin-Natrium (Ph.Eur.), gereinigtes Wasser, Sorbitol-Lösung 70 % (Ph. Eur.) (nicht-kristallisierend), Bananen-Aroma, Vanille-Aroma (enthält Schwefeldioxid (E220)).

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Bei ungeöffnetem Behältnis: 3 Jahre

Nach Anbruch: 6 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OP mit 100 ml Suspension zum Einnehmen [N1]
KP mit 5 x 100 ml Suspension zum Einnehmen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

6104254.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13.06.2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09.04.2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig