Motrim 100 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 100 mg Trimethoprim.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat 16,5 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Weiße bis grauweiße, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Unkomplizierte Harnwegsinfekte durch Trimethoprim-empfindliche Keime,
- Langzeitprophylaxe rezidivierender Harnwegsinfekte.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Unkomplizierte Harnwegsinfekte:

Erwachsene und Jugendliche (über 12 Jahre):

100 – 200 mg Trimethoprim zweimal täglich.

Kinder zwischen 6 und 12 Jahren:

100 mg Trimethoprim zweimal täglich.

Kinder unter 6 Jahren:

Die Dosierbarkeit von Trimethoprim ist mit Motrim-Tabletten bei Kindern unter 6 Jahren nicht gegeben.

Langzeitprophylaxe rezidivierender Harnwegsinfekte:

Erwachsene und Jugendliche (über 12 Jahre):

100 mg Trimethoprim abends.

Kinder zwischen 6 und 12 Jahren:

2 mg/kg Körpergewicht Trimethoprim (bis maximal 100 mg) abends. Wenn die Dosierbarkeit mit Motrim-Tabletten nicht gegeben ist, ist Trimethoprim in einer anderen Darreichungsform (Saft, Suspension) zu verwenden.

Kinder unter 6 Jahren:

Die Dosierbarkeit von Trimethoprim ist mit Motrim-Tabletten bei Kindern unter 6 Jahren nicht gegeben.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance 15 – 27 ml/min: Normaldosis für 3 Tage, anschließend Reduzierung auf die halbe Normaldosis.

Kreatinin-Clearance 10 – 15 ml/min: halbe Normaldosis.

Ältere Patienten

Ältere Patienten mit normaler Nierenfunktion können mit der üblichen Erwachsenen-Dosis behandelt werden.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Therapie bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen beträgt in der Regel 3 – 7 Tage. Die Langzeitprophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen wird im Allgemeinen über 6 Wochen bis zu 6 Monaten, in Einzelfällen auch länger, durchgeführt.

Art der Anwendung

Tablette unzerkaut einnehmen. Bei Auftreten von gastrointestinalen Irritationen soll die Tablette zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- pathologische Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie, Leukopenie, Granulozytopenie, Methämoglobinämie, megaloblastische Anämie),
- schwere Nierenfunktionsstörungen mit einer Kreatinin-Clearance kleiner als 10 ml/min,
- schwere Leberschäden und akute Hepatitis,
- fragiles X-Chromosom in Verbindung mit geistiger Retardierung bei Kindern.
- Ikterus.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit bestehenden Leberfunktionsstörungen, da bei diesen die Serumhalbwertszeit von Trimethoprim verlängert ist (siehe Abschnitt 5.2).

Bei niereninsuffizienten Patienten ist die Dosis dem Schweregrad der Funktionseinschränkung anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Langzeitbehandlung mit Motrim sollten monatliche Blutbildkontrollen, einschließlich des

Differentialblutbildes, durchgeführt werden. Regelmäßige Kontrollen der Leber- und Nierenfunktion sind anzeigt, besonders bei Patienten mit bereits bestehenden Funktionseinschränkungen.
Vorsicht ist weiters geboten bei Patienten mit möglichem Folsäure-Mangel. Bei Anzeichen einer Knochenmarkdepression ist die tägliche orale Gabe von 5 – 15 mg Calciumfolinat angezeigt.
Bei Auftreten von Halsentzündungen, Fieber oder grippeartigen Symptomen während der Behandlung mit Trimethoprim müssen sofortige Blutbildkontrollen durchgeführt werden, da sich dahinter eine aseptische Meningitis verbergen könnte.
Bei Auftreten schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Gesichts-, Zungen- und Kehlkopfschwellungen mit Einengung der Atemwege, Anaphylaxie) muss die Therapie mit Trimethoprim sofort abgebrochen und entsprechende Notfallmaßnahmen (z.B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und gegebenenfalls Beatmung) eingeleitet werden.
Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Colitis zu denken (blutig-schleimige, wässrige Durchfälle, dumpfer, diffuser bis kolikartiger Bauchschmerz, Fieber, gelegentlich Tenesmen), die lebensbedrohlich sein kann. Deshalb ist in diesen Fällen das Arzneimittel sofort abzusetzen und eine dem Erregernachweis gemäße Therapie einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.
Im Zusammenhang mit der Einnahme von Trimethoprim ist, insbesondere bei älteren Patienten, bei HIV-Infizierten oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion über das Auftreten einer Hyperkaliämie berichtet worden.
Wie bei anderen Antibiotika kann es auch unter Motrim zu vermehrtem Wachstum von nicht empfindlichen Keimen kommen. Sollte während der Behandlung eine Superinfektion auftreten, sind geeignete Maßnahmen zu treffen.
Trimethoprim kann zu Störungen des Phenylalanin-Metabolismus führen. Dies ist jedoch bei Patienten mit Phenylketonurie, die eine adäquate Diät einhalten, ohne klinische Bedeutung.
Während der Anwendung von Trimethoprim kann es zu einer Photosensibilisierung kommen, daher sollte intensive UV-Lichtexposition vermieden werden.
Aufgrund der knochenmarksuppressiven Wirkung von Trimethoprim sollten Patienten unter Malariaprophylaxe oder antineoplastischer Chemotherapie besonders sorgfältig überwacht werden. In den Intervallen einer antineoplastischen Chemotherapie sollte keine Behandlung mit Trimethoprim erfolgen, um die Wiederherstellung der Knochenmarkfunktion zwischen den einzelnen Therapiezyklen zu gewährleisten.

Einfluss auf labordiagnostische Untersuchungen

Motrim kann die Bestimmung von Serum-/Plasma-Kreatinin mit der Jaffe‘-Reaktion beeinflussen und zu einer Überschätzung der Kreatininkonzentration um ca. 10% führen.
Durch funktionelle Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin kann es ferner zu einer Verringerung der Kreatinin-Clearance kommen.
Motrim stört Labortests für Serum-Methotrexat, bei denen Dihydrofolat-Reduktase aus Lactobacillus casei verwendet wird. Weitere, eventuell verfälschte Laborwerte unter Motrim-Therapie: sGOT, sGPT, Blutharnstoff.

Lactose-Hinweis

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, mit Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antikoagulantien vom Warfarintyp

Trimethoprim kann die Wirkung von Antikoagulantien verstärken. Deshalb sind regelmäßige Blutgerinnungskontrollen angezeigt.

Arzneimittel, die Folsäure-Mangelzustände hervorrufen, wie Phenytoin, Primidon, Barbiturate, Methotrexat oder p-Aminosalicylsäure

Wegen der Folsäure-antagonistischen Eigenschaften von Trimethoprim kann die Substanz theoretisch die Inzidenz von Folsäuremangelzuständen (wie z.B. Blutbildungsstörungen) durch andere Pharmaka verstärken. Außerdem hemmt Trimethoprim den Metabolismus von Phenytoin in der Leber und kann dadurch eine Wirkungsverstärkung dieser Substanz hervorrufen.

ACE-Hemmer oder kaliumsparende Diuretika

Die gleichzeitige Einnahme von Trimethoprim kann, insbesondere bei älteren Patienten, bei HIV-Infizierten oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, zu einer Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels führen. In entsprechenden Fällen sollte eine regelmäßige Kontrolle des Serum-Kaliumspiegels erfolgen.

Rosiglitazon und Repaglinid

Die gleichzeitige Einnahme von Trimethoprim kann den Serumspiegel dieser oralen Antidiabetika erhöhen und deren hypoglykämische Wirkung verstärken.

Ciclosporin
Bei Patienten, die z. B. im Rahmen von Nierentransplantationen Ciclosporin zusammen mit Trimethoprim erhalten, kann eine reversible Beeinträchtigung der Nierenfunktion auftreten.
Rifampicin
Rifampicin verringert den Serumspiegel und die Bioverfügbarkeit (AUC) von Trimethoprim.
Pyrimethamin
Bei gleichzeitiger Verabreichung von Trimethoprim und Pyrimethamin in der Dosis von mehr als 25 mg pro Woche kann es zu Störungen der Blutbildung (insbesondere megaloblastische Anämie) kommen.
Dapson
Die gleichzeitige Einnahme von Trimethoprim kann zu einem Anstieg der Blutspiegel beider Wirkstoffe führen.
Lamivudin und Zidovudin, Digoxin, Procainamid
Die gleichzeitige Einnahme von Trimethoprim kann den Serumspiegel dieser Substanzen erhöhen.
Antineoplastische Chemotherapie
Eine antineoplastische Chemotherapie verstärkt die knochenmarksuppressive Wirkung von Trimethoprim.
Orale Kontrazeptiva
Bei gleichzeitiger Einnahme von Trimethoprim ist die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung in Frage gestellt. Daher sollten nicht-hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen zusätzlich angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Trimethoprim passiert die Plazentaschranke. Aufgrund der Wirkung auf den Folsäure-Stoffwechsel und des dadurch erhöhten Fehlbildungsrisikos, sollte Trimethoprim in der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.
Stillzeit
Trimethoprim tritt in die Muttermilch über und sollte während der Stillzeit nur mit Vorsicht eingesetzt werden, obwohl in der Regel keine Gefährdung für den Säugling zu erwarten ist.

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

Nach bisherigen Erfahrungen im klinischen Einsatz sind von Trimethoprim keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bekannt geworden. Systematische Studien hierzu wurden allerdings nicht durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig ≥1/10, Häufig ≥1/100, <1/10, Gelegentlich ≥1/1.000, <1/100, Selten ≥1/10.000, <1/1.000, Sehr selten <1/10.000, Häufigkeit nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Gelegentlich: Geringgradige und reversible Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, megaloblastische Anämie, Methämoglobinämie).

Erkrankungen des Immunsystems
Häufig: Makulopapulöse und morbilliforme Exantheme mit Juckreiz.
Sehr selten:Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von Urtikaria, Gesicht-, Zungen- und Kehlkopfschwellungen mit Einengung der Atemwege, Dyspnoe, Herzjagen, Blutdruckabfall bis zum lebensbedrohlichen Schock (siehe Abschnitt 4.4); schwere Hautreaktionen mit lebensbedrohlichen Allgemeinsymptomen (exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom).
Nicht bekannt:Fixes Arzneimittelexanthem.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Appetitlosigkeit.
Gelegentlich: Anstieg von Serumtransaminasen, Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff.
Sehr selten: Hyperkaliämie.

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Geschmacksstörungen.
Selten: Kopfschmerzen.

Augenerkrankungen
Sehr selten: Uveitis anterior.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Epigastrische Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Gingivitis, Glossitis, Mundtrockenheit.
Selten: Stomatitis.
Sehr selten: Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen
Sehr selten: Cholestatische Hepatitis.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Sehr selten: Phototoxische Hautreaktionen.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Sehr selten: Myalgie.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Gelegentlich:Infektionen durch Pilze oder resistente Bakterien bei langfristiger oder wiederholter Anwendung.
Selten:Pseudomembranöse Enterokolitis.
Nicht bekannt:Aseptische Meningitis.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Gelegentlich: Fieber.
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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Inst. Pharmakovigilanz
Traisengasse 5
AT-1200 WIEN
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung
Akute Überdosierung
Nach Ingestion von 1 g Trimethoprim oder mehr.
Symptome:
Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe), Gesichtsschwellung, Verwirrtheitszustände, Kopfschmerzen, Depressionen, Knochenmarkdepression und Anstieg der Transaminasen.
Maßnahmen:
Je nach Schwere der Überdosierung müssen Maßnahmen folgender Art ergriffen werden:
Sofortige Magenentleerung durch induziertes Erbrechen oder Magenspülung, bei Kindern Entfernung des Mageninhaltes über eine Ernährungssonde.
Beschleunigung der renalen Ausscheidung durch forcierte Diurese mittels vermehrter Flüssigkeitszufuhr und Ansäuerung des Urins sowie Hämodialyse und Gabe von Calciumfolinat.
Zusätzlich sollten Blutbildkontrollen durchgeführt werden.
Chronische Überdosierung
Bei chronischer Überdosierung und dadurch bedingter Knochenmarkdepression soll die Therapie unterbrochen und der Patient bis zur Normalisierung des Blutbildes mit Folinsäure behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Trimethoprim und Derivate
ATC-Code: J01EA01
Wirkmechanismus
Der Wirkmechanismus von Trimethoprim beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Dihydrofolsäurereduktase, die Folsäure unter Beteiligung von Ascorbinsäure zu Tetrahydrofolsäure reduziert. Tetrahydrofolsäure ist eine wichtige Überträgersubstanz für C_1-Verbindungen (Methyl- und Formylgruppen), die in der Bakterienzelle für die Synthese von Thymin und Purinen benötigt werden. Hieraus resultiert eine bakteriostatische Wirkung.
Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
Das Ausmaß der Wachstumshemmung hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.
Resistenzmechanismen
Eine Resistenz gegenüber Trimethoprim kann auf folgenden Mechanismen beruhen:
- Der wichtigste Resistenzmechanismus besteht in der Bildung einer durch vorangegangene Mutation veränderten, zumeist plasmidkodierten Dihydrofolsäure-Reduktase mit verminderter Affinität zum Trimethoprim.
- Weiters kann es zur Überproduktion der normalen chromosomal kodierten

Dihydrofolsäurereduktase kommen.

- Auch eine verminderte Penetration von Trimethoprim durch die Bakterienzellwand wurde beschrieben.

Grenzwerte

Die Testung von 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
Staphylococcus spp.	≤2 mg/l	>4 mg/l
Enterococcus spp.	≤0,032 mg/l	>1 mg/l

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland und Österreich

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 Trimethoprim 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 Trimethoprim anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2009):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus saprophyticus°
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecalis $°
Enterococcus faecium $°
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Pseudomonas aeruginosa

° 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Trimethoprim wird rasch und vollständig im Magen-Darm-Trakt resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen nach oraler Verabreichung werden nach 1 – 4 Stunden erreicht.

Verteilung

Die Verteilung in Körpergewebe und Körperflüssigkeiten ist gut. Trimethoprim passiert die Plazentaschranke und wird in die Muttermilch sezerniert. Die Plasmaproteinbindungsrate beträgt 40 – 50%.

Biotransformation und Elimination

Die Metabolisierung erfolgt in der Leber (Metabolisierungsgrad 20%).

Eliminiert wird die Substanz hauptsächlich renal, nur ca. 4% werden über biliäre Sekretion über die Faeces ausgeschieden. Die erreichbaren Urinkonzentrationen liegen weit über den Serumspiegeln. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 8 – 14 Stunden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Halbwertszeit umgekehrt proportional zur glomerulären Filtrationsrate. Trimethoprim ist mittels Hämodialyse gut dialysabel. Die Peritonealdialyse ist wirkungslos. Bei gestörter Leberfunktion ist die Halbwertszeit verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität/subchronische Toxizität:

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 betrugen. 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.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential:

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 clastogenen 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.

Reproduktionstoxizität:

Bei Ratten sind nach hohen Dosen Fehlbildungen aufgetreten. Bei Ratten und Kaninchen wurden embryoletale Wirkungen beobachtet. Untersuchungen zu möglichen Fertilitätsstörungen liegen nur für die Kombination Trimethoprim-Sulfamethoxazol vor. Bei Ratten sind keine Fertilitätsstörungen beschrieben worden, jedoch liegen Hinweise auf Spermatogenesestörungen bei Männern nach einer einmonatigen Dauerbehandlung vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium, Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen zu 20 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. Zulassungsnummer

17.343

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

18. April 1983 / 14. Mai 2012

10. Stand der Information

Juli 2013

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.