Rokiprim Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

250 ml Infusionslösung enthalten 800 mg Sulfametrol und 160 mg Trimethoprim.

Sonstige Bestandteile:

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Infusionslösung

Klare und farblose Lösung.

pH-Wert: 6,5 – 6,8, Osmolalität ber.: 294 mosmol/kg H_2O.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Therapie von Infektionen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 8 Wochen, die durch Trimethoprim/Sulfonamid-empfindliche Infektionserreger verursacht werden und einer intravenösen Therapie bedürfen:

– Infektionen der Nieren und Harnwege: akute unkomplizierte Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege, Granuloma venereum
– Infektionen des Magen-Darm-Traktes: Typhus, Paratyphus A und B, Shigellose (empfindliche Stämme von Shigella flexneri und Shigella sonnei, wenn antibakterielle Therapie angezeigt ist), Diarrhoe (nur wenn nachweislich durch enterotoxinbildende Escherichia coli verursacht), Salmonellenenteritis mit septischen Krankheitsverläufen bei Abwehrgeschwächten
– Therapiealternative bei Infektionen des HNO-Bereiches und der Atemwege: Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Otitis media (wenn Rokiprim aus gutem Grund einem einzelnen antibiotischen Wirkstoff vorzuziehen ist), Behandlung und Prophylaxe (primär und sekundär) einer Pneumocystis jiroveci (carinii)-Pneumonie
– Therapiealternative bei Infektionen der weiblichen und männlichen Genitalorgane einschließlich Gonorrhoe
– Therapiealternative bei Infektionen der Haut (mit multiresistenten Staphylokokken).

National und international anerkannte Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Rokiprim zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

1. Standarddosierung:	
Erwachsene	2 x 250 ml tgl. (12 Stunden-Intervall)
2. Intensivbehandlung:	
bei schweren Infektionen	3 x 250 ml tgl. (8 Stunden-Intervall)

Jugendliche (über 12 Jahre)

Die gleiche Dosis wie bei Erwachsenen wird empfohlen.

Kinder zwischen 8 Lebenswochen und 12 Jahren

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 6 mg Trimethoprim und 30 mg Sulfametrol pro kg Körpergewicht.

Bei schweren Infektionen kann die Tagesdosis bis zu 8 mg Trimethoprim und 40 mg Sulfametrol pro kg Körpergewicht erhöht werden.

Die Dosis ist auf 2 gleiche Gaben im Abstand von 12 Stunden aufzuteilen.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis in Abhängigkeit von den Kreatinin-Clearance- Werten und je nach Höhe des jeweiligen Plasmawirkstoffspiegels zu verringern bzw. das Dosierungsintervall zu verlängern.

Als Richtlinie wird bei Kreatinin-Clearance-Werten unter 30 ml/min eine Dosisreduzierung auf die Hälfte der Standard-Dosierung empfohlen. Keine Anwendung bei Werten unter 15 ml/ min! (siehe auch Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Wenn die Plasmakonzentration des Gesamt-Sulfametrol über 150 µg/ml ansteigt, sollte die Behandlung unterbrochen werden bis der Wert unter 120 µg/ml fällt (z.B. nach Hämodialyse), dann kann die Behandlung fortgesetzt werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung soll Rokiprim nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Ältere Patienten mit normaler Nierenfunktion können mit der üblichen Erwachsenen-Dosis behandelt werden. Die jeweils angegebene Behandlungsdauer sollte aber unbedingt eingehalten werden, um die Gefahr unerwünschter Wirkungen auf ein Minimum zu reduzieren.

Art der Anwendung

Zur i.v. Infusion. Rokiprim Infusionslösung soll als Kurzinfusion über 30 min (entspricht einer Infusionsgeschwindigkeit von 125 Tropfen/min) verabreicht werden.

Dauer der Anwendung

Im Allgemeinen ist die Therapiedauer für die hohe Dosierung auf einen Zeitraum von 6 Tagen, für die niedrigere Dosierung von 10 Tagen zu beschränken; sobald wie möglich ist auf die orale Therapie überzugehen.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung / vor der Anwendung des Arzneimittels

Zur i.v. Infusion. Eine i.a. Applikation kann zu schweren Gewebsnekrosen führen. Nur klare und farblose Lösungen ohne Ausfällungen verwenden!

Die Verwendung eines Filterinfusionsbesteckes ist unbedingt erforderlich. Nur zur einmaligen Entnahme!

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Sulfonamide, Trimethoprim-Analoga (z.B. Tetroxoprim) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Intraarterielle Anwendung ist kontraindiziert.
- Schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 15 ml/min), Ikterus, akute Porphyrie.
- Schäden des blutbildenden Systems (Agranulozytose, aplastische Anämie, megaloblastische Anämie, hämolytische Anämie, Thrombopenie, Leukopenie, Methämoglobinämie).
- Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Symptom: Hämolytische Anämie).
- Erythema exsudativum multiforme (Stevens-Johnson-Syndrom), auch in der Anamnese.
- Gleichzeitige Verabreichung von Dofetilid, Erythromycin, Halofantrin, Pimozid, Ziprasidon (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen).
- Porphyrie, Lupus erythematodes und Prädisposition Lupus-ähnlicher Reaktionen.
- Schwangerschaft und Stillzeit, Neugeborene in den ersten 8 Lebenswochen und Frühgeborene dem Geburtstermin entsprechend - wegen Unreife des enzymatischen Systems.
- Hämoglobinanomalien wie Hb-Köln und Hb-Zürich
- Durch die Darreichungsform (Infusion) bedingte Gegenanzeigen: Dekompensierte Herzinsuffizienz, toxisches Lungen- und Hirnödem, Oligurie, Anurie, Hyperhydratation, schwere Störungen der Mikrozirkulation.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Allergische Reaktionen: Falls es zu allergischen Reaktionen kommt (Urtikaria, Exanthem, Pruritus, Blutdruckabfall und erhöhte Herzfrequenz, respiratorische Störungen, Kollaps usw.), muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen und geeignete Gegenmaßnahmen getroffen werden (Sympathomimetika, Kortikosteroide und/oder Antihistaminika).
- Bei Funktionsstörungen der Schilddrüse sollte Rokiprim Infusionslösung nicht angewendet werden, da die Plasmakonzentration von Schilddrüsenhormonen vermindert und dadurch die Labordiagnostik beeinflusst sein kann.
- Bei einer mehrtägigen Behandlung, vor allem bei Fortsetzung mit einer oralen Therapie, sind regelmäßige Blutbildkontrollen (einschließlich Thrombozytenzählung), Harnuntersuchungen, Leber- und Nierenfunktionsprüfungen angezeigt. Bei hoher Dosierung über lange Zeiträume kann es besonders bei älteren Patienten vereinzelt zum Auftreten von Megaloblastenanämien kommen, die aber nach Absetzen der Therapie und intramuskulärer Verabreichung von Calciumfolinat reversibel sind.
- Bei Patienten mit parenteraler Ernährung ist das Infusionsvolumen bei den Flüssigkeits- und Elektrolytbilanzen zu berücksichtigen.
- Vorsicht bei Leber- und Nierenfunktionsstörung. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Anwendung von Rokiprim Infusionslösung nur unter strenger Kontrolle zulässig (Bestimmung der Plasmakonzentration). Die Dosierung richtet sich nach der Clearance.
- Bei Patienten mit einer Prädisposition für Folsäuremangel sollte eine Folsäuresupplementierung in Erwägung gezogen werden.
- Vorsicht ist geboten bei Überempfindlichkeit gegen Sulfonylharnstoff-Antidiabetika und Diuretika auf Sulfonamidbasis.
- Bei AIDS-Patienten muss mit verstärktem Auftreten von Nebenwirkungen gerechnet werden, besonders im Bereich der Überempfindlichkeitsreaktionen.
- Rokiprim Infusionslösung sollte nicht in den Intervallen bei antineoplastischer Chemotherapie angewendet werden.
- Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika wurde über das Auftreten von Clostridium- difficile-assoziierten Diarrhöen (CDAD) berichtet. Von der Ausprägung her reichten diese von leichtem Durchfall bis hin zu einer Kolitis mit letalem Ausgang. Eine Therapie mit Antibiotika verändert

die normale Darmflora, was zu einer Überwucherung mit C. difficile führen kann.
- Wie bei anderen Antibiotika kann es auch unter Rokiprim zu vermehrtem Wachstum von nicht empfindlichen Keimen kommen. Sollte während der Behandlung eine Superinfektion auftreten, sind geeignete Maßnahmen zu treffen.
- Eine i.a. Applikation kann zu schweren Gewebsnekrosen führen.
- Nur klare und farblose Lösungen ohne Ausfällungen verwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rokiprim Infusionslösung mit anderen Präparaten können folgende Wechselwirkungen auftreten:
- Klasse III–Antiarrhythmika, Dofetilid: Verlängerung der QT-Zeit. Die gleichzeitige Verabreichung von Dofetilid und Trimethoprim ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).
- Erythromycin: Erhöhtes kardiotoxisches Risiko. Die gleichzeitige Verabreichung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).
- Pimozid, Ziprasidon: Erhöhtes kardiotoxisches Risiko. Die gleichzeitige Verabreichung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).
- Halofantrin: Erhöhtes kardiotoxisches Risiko. Die gleichzeitige Verabreichung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).
- Beta-Lactam-Antibiotika oder Penicillin: antagonistische Wirkung und daher nicht zu empfehlen.
- Pyrimethamin: Patienten, die zur Malariaprophylaxe eine Wochendosis von mehr als 25 mg einnehmen, können bei gleichzeitiger Verabreichung von Rokiprim Infusionslösung eine megaloblastische Anämie oder Panzytopenie entwickeln.
- Enalapril, Quinapril: Gefahr einer Hyperkaliämie, besonders bei gleichzeitigen Nierenfunktionsstörungen.
- Methenamin: Gefahr der Kristallurie.
- Alkohol: kann zu einer Disulfiram-ähnlichen Reaktion führen.

Wechselwirkungen, die die Wirkstärke von Rokiprim beeinflussen
- Antacida: Beeinflussung der Resorption von Sulfonamiden.
- Benzocain - Procain - Tetracain: Verminderung der Sulfonamidwirkung.
- Rifampicin: Verkürzung der Halbwertszeit von Trimethoprim.
- Indometacin, Phenylbutazon, Salicylate, Sulfinpyrazon: Verstärkung der Sulfonamidwirkung.
- Probenecid: Verstärkung der Sulfonamidwirkung.
- Allopurinol: Verstärkung der Wirkung von Rokiprim Infusionslösung.

Wechselwirkungen, die die Wirkstärke anderer Arzneimittel beeinflussen
- Methotrexat: Verstärkung der Toxizität von Methotrexat durch Verzögerung dessen Ausscheidung, Risiko von Myelotoxizität und Panzytopenie.
- Antikoagulantien vom Cumarintyp: Verstärkung der Antikoagulantien-Wirkung möglich. Kontrolle des Gerinnungsstatus erforderlich!
- Ciclosporin: Erhöhte Nephrotoxizität oder verminderter Ciclosporin-Serumspiegel.
- Phenytoin, Fosphenytoin: Erhöhtes Risiko der Phenytoin-Toxizität (Ataxie, Nystagmus, Hyperreflexie, Lethargie).
- Digoxin: Erhöhung des Digoxin-Serumspiegels.
- Sulfonylharnstoffe: Verstärkung der Blutzuckersenkung; Blutzucker überwachen!

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit

Da Rokiprim die Plazentaschranke passiert, in die Muttermilch übergeht und den Folsäuremetabolismus beeinträchtigen kann, darf das Präparat in der Schwangerschaft sowie in der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Fertilität

Es gibt keinen Hinweis auf einen schädlichen Einfluss auf die Fertilität.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Die Patienten müssen aber darauf hingewiesen werden, dass durch das mögliche Auftreten von sehr seltenen Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Ataxie, Konzentrationsstörungen oder Halluzinationen das Reaktionsvermögen soweit vermindert sein kann, dass diese Fähigkeiten beeinträchtigt sein können.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Körpersysteme und Häufigkeit gemäß folgender Einteilung geordnet:
Sehr häufig: >1/10
Häufig: >1/100, <1/10

Gelegentlich: >1/1.000, <1/100
Selten: >1/10.000, <1/1.000
Sehr selten: <1/10.000
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Nicht bekannt: Durch Überwuchern resistenter Keime, insbesondere Candida albicans, kann es zu einer Superinfektion kommen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie, aplastische und megaloblastische Anämie, Methämoglobinämie, Hypoprothrombinämie, Agranulozytose, Eosinophilie, Hautblutungen, Beeinflussung des Folsäuremetabolismus
Besonders bei Prädisposition durch Mangel an Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase kann eine hämolytische Anämie (mit Hämoglobinurie, Leukozytose, Pyrexie, Ikterus) auftreten.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Allergien (z.B. Arzneimittelfieber, anaphylaktischer Schock, Serumkrankheit)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyperkaliämie
Sehr selten: metabolische Azidose, Hypoglykämie, Hyponatriämie

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Konzentrationsstörungen, Halluzinationen, Apathie
Sehr selten: Psychose, Depression

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Krämpfe
Sehr selten: aseptische Meningitis, Tremor, Ataxie, Neuritis, Polyneuritis und Optikusneuritis

Augenerkrankungen

Sehr selten: Uveitis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Tinnitus

Herzerkrankungen

Sehr selten: Myokarditis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: wandernde Lungeninfiltrate, chronische Pneumonie, Asthma, Entzündung der Lungengefäße

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Magenschmerzen und -krämpfe, Appetitlosigkeit
Gelegentlich: Geschmacksveränderungen
Selten: Glossitis, Stomatitis
Sehr selten: Mundtrockenheit, pseudomembranöse Kolitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Anstieg von Serumtransaminasen und Bilirubin Selten: Hepatitis, Cholestase, Lebernekrose
Sehr selten: Pankreatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Rash
Gelegentlich: Urtikaria, Arzneimittelexanthem, Erythema nodosum, Photosensibilität
Sehr selten: Steven-Johnson Syndrom, Lyell-Syndrom, Erythema multiforme, Dermatitis exfoliativa

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr selten: Arzneimittel induzierter systemischer Lupus erythematodes, Gelenkschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Anstieg von BUN und Serumkreatinin
Sehr selten: Nephrotoxizität, Urolithiasis, Oligurie, Anurie

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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Inst. Pharmakovigilanz
Traisengasse 5
AT-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zeichen einer akuten Überdosierung sind Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Kolik, Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Bewusstlosigkeit, Fieber, eventuell Kristallurie, Hämat-urie, Niereninsuffizienz, als Spätmanifestation auch Blutdyskrasien und Ikterus.
Je nach Schwere der Überdosierung und Art der Verabreichung sind folgende Maßnahmen zu ergreifen:
Nach oraler Verabreichung: Magenspülung oder forciertes Erbrechen.
Generell: Bei normaler Nierenfunktion Beschleunigung der Ausscheidung mittels forcierter Diurese. Alkalisierung des Harns beschleunigt die Elimination des Sulfonamids. Hämodialyse ist zur Elimination von Trimethoprim nur mäßig wirksam, Peritonealdialyse ist unwirksam. Für Sulfametrol liegen diesbezüglich keine Untersuchungen vor. Regelmäßige Blutbild- und Elektrolytkontrollen. Bei Auftreten von Blutdyskrasien oder Ikterus: Einleitung einer spezifischen Therapie.
Zeichen einer chronischen Überdosierung sind Knochenmarksdepression mit Thrombozytopenie, Leukopenie und/oder megaloblastärer Anämie. Bei Anzeichen einer Knochenmarksdepression sollte Calciumfolinat verabreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim, inkl. Derivate, ATC-Code: J01EE03.

Wirkmechanismus

Rokiprim enthält zwei sich in ihrer Wirkung potenzierende Chemotherapeutika und besitzt bakteriziden Effekt, welcher bereits bei Wirkstoffkonzentrationen vorhanden ist, bei denen die Einzelkomponenten nur zur Wachstumshemmung führen. Die Bakterizidie beruht auf der Blockade zweier bakterieller Enzymsysteme: Sulfametrol hemmt die Bildung der Folsäure durch kompetitive Verdrängung der p-Aminobenzoesäure. Trimethoprim verhindert zusätzlich durch Hemmung der Dihydrofolsäurereduktase die Bildung von Tetrahydrofolsäure. Damit wird der Aufbau von Ribonukleinsäure der Mikroorganismen unterbrochen.

Resistenzmechanismus:

Eine Resistenz gegenüber Rokiprim 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 Sulfametrol und anderen Sulfonamiden.

Grenzwerte

Einer aktuellen Studie von Livermore zufolge wurden für Sulfametrol/Trimethoprim bei ausgewählten Keimen sehr ähnlich Empfindlichkeiten wie für Sulfamethoxazol/Trimethoprim (Cotrimoxazol) festgestellt.
Für Cotrimoxazol wurden folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime festgelegt:

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.	≤0,032 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

Antibakterielles Spektrum:

Das Wirkspektrum von Rokiprim umfasst grampositive und gramnegative Keime.
Die Häufigkeit einer 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. Die folgend angegebenen Informationen machen nur eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit, ob Mikroorganismen gegenüber Rokiprim empfindlich sind oder nicht.

Üblicherweise empfindliche Spezies:

E. coli

Proteus mirabilis Salmonella species Shigella species Vibrio cholerae
Haemophilus influenzae Streptococcus pneumoniae
Staphylococcus aureus (methicillinempfindlich)
Yersinia pestis Chlamydia trachomatis Neisseria gonorrhoeae

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können:

Proteus-Spezies (indolpositiv) Serratia marcescens
Klebsiella-Enterobacter species Brucella species
Pseudomonas species (nonaeruginosa) Yersinia enterocolitica
Bacteroides fragilis Streptococcus pyogenes Streptococcus faecalis
Staphylococcus aureus (methicillinresistent) Nocardia species
Toxoplasma gondii Plasmodium species Pneumocystis carinii

Von Natur aus resistente Spezies:

Mycobacterium species
Treponema pallidum
Pseudomonas aeruginosa
Mycoplasma species

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung:

Die Plasmaproteinbindung beträgt für Sulfametrol ca. 80% und für Trimethoprim 45%.
Beide Stoffe verteilen sich sowohl extra- als auch intrazellulär, passieren die Plazentaschranke und werden mit der Muttermilch ausgeschieden.

Biotransformation

Die Metabolisierung erfolgt in der Leber. Trimethoprim wird durch oxidative Veränderungen verstoffwechselt, wobei der Metabolisierungsgrad 20% beträgt. Sulfametrol wird hauptsächlich zu N4-Acetylsulfametrol acetyliert.

Elimination

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt für aktives Sulfametrol 6,4 Stunden, für nichtmetabolisiertes Trimethoprim 7,8 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über die Niere, zum Teil durch die Galle.
Die Ausscheidung im 48-Stunden-Harn beträgt für aktives Sulfametrol 17,4%, für nichtmetabolisiertes Trimethoprim 59%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Effekte der akuten Toxizität wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Chronische Toxizität

Sulfonamid:

Chronische Toxizitätsstudien ergaben das für Sulfonamide typische toxische Profil mit Verminderung der roten Blutkörperchen, vermehrtem Gewicht von Leber und Schilddrüse, sowie histopathologischen Veränderungen von Schilddrüse und Knochenmark.

Trimethoprim:

Effekte der chronischen Toxizität wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet

Reproduktionstoxizität

Reproduktionstoxizitätsstudien an Ratten ergaben keinen Hinweis auf einen schädlichen Einfluss. Embryotoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen zeigten, dass bei hohen Dosen eine Tendenz zu vermehrtem Auftreten von Deformitäten besteht, welche vermutlich auf Trimethoprim zurückzuführen sind.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial:

Ein teratogenes Potenzial von Trimethoprim bei Tieren ist bekannt. Es liegen in der Fachliteratur auch Hinweise auf eine mutagene Wirkung vor. Trimethoprim ist grundsätzlich in die verdächtige Stoffklasse der Folsäure-Antagonisten 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.
Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid

L-Apfelsäure
Wasserfreies Glycerin
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Um Inkompatibilitäten generell auszuschließen, sollen keine Lösungen und Arzneimittel zugemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort angewendet werden. Bei nicht sofortiger Anwendung liegt die Verantwortung für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung beim Anwender.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren, da es sonst zu Ausfällungen kommen kann. Nicht über 25° C aufbewahren.

Die Infusionsflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

250 ml, 10 x 250 ml Infusionsflaschen aus farblosem Glas (Typ II) mit grauem Chlorobutylstopfen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Entnahme!

Ausfällungen können bei unsachgemäßem Transport bzw. unsachgemäßer Lagerung nicht ausgeschlossen werden. In diesem Falle soll die Lösung nicht verwendet werden.

Nur klare und farblose Lösungen ohne Ausfällungen verwenden!

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Rokitan GmbH
Große Mohrengasse 10
1020 Wien
Tel:+43(1)216 32 75
e-mail: office@rokitan.com

8. Zulassungsnummer

16.591

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

30. Oktober 1979

10. Stand der Information

Oktober 2013

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig