

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Triprim 200 mg – Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 200 mg Trimethoprim.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer, runde, bikonvexe Tabletten mit Kreuz-Snap-Tab auf eine Seite, abgeschrägt auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Triprim ist bei einer Reihe von Infektionen, hervorgerufen durch trimethoprimempfindliche Erreger, indiziert.

Dazu gehören:

- Akute, chronische bzw. rezidivierende Infektionen des Harntraktes
- Akute und chronische Infektionen des Respirationstraktes
- Infektionen des Verdauungstraktes
 - Salmonelleninfektionen (Typhus, Paratyphus)
 - Reisediarrhoe (E. coli, Salmonellen, Shigellen)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Unkomplizierte Harnwegsinfektionen: Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre erhalten 2 x 150 mg bzw. 1 x 300 mg täglich.

Akute Infektionen:

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre erhalten 200 bis 400 mg täglich in zwei Einzeldosen.

Kinder von 6 bis 12 Jahren erhalten 200 mg täglich in zwei Einzeldosen.

Die maximale Tagesdosis beim Erwachsenen soll 600 mg nicht überschreiten.

Bei *akuter unkomplizierter Harnwegsinfektion* ist eine "single-dose-Therapie" möglich: 1 x 400 - 600 mg.

Langzeittherapie/Prophylaxe: wird bei chronisch rezidivierenden Erkrankungsverläufen durchgeführt.

Dabei erhalten *Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre* 1 x täglich 100 mg (abends).

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Bis zu einer Kreatininclearance von 30 ml/min ist keine Dosisreduktion erforderlich. Bis zu einem Kreatininclearancewert von 10 ml/min wird eine Tagesdosis von 100 mg beim Erwachsenen für sicher erachtet. Unter 10ml/min ist die Einnahme kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Spezielle Dosierungsempfehlung:

Typhus: 2 x 200 mg/Tag über 14 Tage

Reisediarrhoe: 2 x 200 mg/Tag über 5 Tage

Für höhere Dosierungen stehen zusätzlich Triprim 100 mg-Tabletten bzw. Triprim 300 mg-Tabletten zur Verfügung.

Kinder unter 6 Jahren

Triprim wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren, da keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Tabletten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit einnehmen.

Bei Auftreten von gastrointestinalen Irritationen soll die Tabletten zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Bei akuten Infektionen beträgt die Therapiedauer meist 5-10 Tage. Nach Abklingen der Krankheitssymptome soll die Behandlung noch 2-3 Tage fortgesetzt werden.

Die Langzeitprophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen wird im Allgemeinen über 6 Wochen bis zu 6 Monaten durchgeführt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schäden des blutbildenden Systems (z.B. Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Methämoglobinämie, Granulozytopenie, megaloblastische Anämie)
- schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
- Ikterus
- Fragiles X-Chromosom in Verbindung mit geistiger Retardierung bei Kindern

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei leichten Leber- und Nierenfunktionsstörungen, abnormem Blutbild, Patienten mit Neigung zu Folsäuremangel und bei längerdauernder Behandlung mit dem Präparat sind regelmäßige Leber- und Nierenfunktions- sowie Blutbildkontrollen (einschließlich Differentialblutbild; in 4wöchigen Abständen) angezeigt.

Beim Auftreten von Halsentzündungen, Fieber oder grippeartigen Symptomen unter der Therapie mit Triprim müssen sofortige Blutbildkontrollen durchgeführt werden, da sich dahinter eine aseptische Meningitis verbergen könnte.

Beim Auftreten von schweren anhaltenden Durchfällen während oder nach der Therapie mit Triprim ist an eine pseudomembranöse Enterokolitis zu denken, die sofort behandelt werden muss. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Unter der Einnahme von Trimethoprim kann es – vor allem bei starker UV-Lichtexposition – zu phototoxischen Hautreaktionen kommen.

Aufgrund der knochenmarksuppressiven Wirkung von Trimethoprim sollten Patienten unter Malariaphylaxe 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.

Bei älteren Patienten sowie Patienten mit vermutetem Folsäuremangel sollte Trimethoprim mit Vorsicht eingesetzt werden. Wenn Blutbildstörungen auftreten, können diese durch Verabreichung von Folsäure (Calciumfolinat) korrigiert werden, ohne die antibakterielle Wirksamkeit von Trimethoprim zu beeinträchtigen.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die bekannterweise eine Hyperkaliämie verursachen, wie z.B. Trimethoprim, zusammen mit Spironolacton kann zu einer schweren Hyperkaliämie führen.

Bei langfristigem Einsatz von Trimethoprim in Pflege- oder Krankenanstalten kann es wie bei gewissen antibiotisch wirksamen Substanzen zu einer Resistenzentwicklung und Entstehung von Hospitalismuskemen kommen. Die Langzeittherapie mit Trimethoprim ist daher stets begleitet von regelmäßigen bakteriologischen Kontrolluntersuchungen durchzuführen.

Bei Langzeittherapie/Prophylaxe ist auf das Überwuchern resistenter Keime bzw. Pilze zu achten.

Beim Auftreten von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Gesichts-, Zungen- und Kehlkopfschwellungen mit Einengung der Atemwege, Anaphylaxie) muss die Therapie sofort abgebrochen werden und entsprechende Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und gegebenenfalls Beatmung) eingeleitet werden.

Trimethoprim kann zu Störungen des Phenylalanin-Metabolismus führen. Dies ist jedoch bei Patienten mit Phenylketonurie, die eine adäquate Diät einhalten, ohne klinische Bedeutung.

Die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung von oralen Kontrazeptiva ist bei gleichzeitiger Anwendung von Triprim in Frage gestellt. Daher sollten während der Behandlung mit Triprim andere empfängnisverhütende Maßnahmen zusätzlich angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antikoagulanzen vom Warfarintyp

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

Arzneimittel, die Folsäuremangelzustände hervorrufen, wie Phenytoin, Primidon, Barbiturate oder Methotrexat

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.

Spironolacton

Neben anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen, kann die gleichzeitige Anwendung von Trimethoprim mit Spironolacton zu einer klinisch relevanten Hyperkaliämie führen.

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

Eine reversible Schädigung der Nierenfunktion ist bei gleichzeitiger Gabe von Trimethoprim und Ciclosporin möglich.

Rifampicin

Durch Rifampicin wird die Eliminationshalbwertszeit des Trimethoprim verkürzt.

Pyrimethamin

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Trimethoprim und Pyrimethamin 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.

Orale Kontrazeptiva

Die Wirkung von oralen Kontrazeptiva kann bei gleichzeitiger Einnahme von Trimethoprim vermindert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Eine antineoplastische Chemotherapie verstärkt die knochenmarkssuppressive Wirkung des Trimethoprim.

Beeinflussung von Laborergebnissen:

Trimethoprim stört Labortests für Serum-Methotrexat, bei denen Dihydrofolat-Reduktase aus *Lactobacillus casei* verwendet wird.

Trimethoprim 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.

Weitere, eventuell verfälschte Laborwerte unter Trimethoprim-Therapie: sGOT, sGPT, Blutharnstoff.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Da Trimethoprim die Plazentaschranke passieren, in die Muttermilch übertreten und den Folsäuremetabolismus des Feten bzw. Säuglings beeinträchtigen kann, soll Triprim in der Schwangerschaft und während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

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

Triprim hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgende Einteilung wurde für die Häufigkeitsbeschreibungen der Nebenwirkungen verwendet:

| | |
|----------------|--|
| Sehr häufig: | $\geq 1/10$ |
| Häufig: | $\geq 1/100$ und $< 1/10$ |
| Gelegentlich: | $\geq 1/1\ 000$ und $< 1/100$ |
| Selten: | $\geq 1/10\ 000$ und $< 1/1\ 000$ |
| Sehr selten: | $< 1/10\ 000$ |
| Nicht bekannt: | Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar |

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Infektionen durch Pilze oder resistente Bakterien bei langfristiger oder wiederholter Anwendung.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: bei hoher Dosierung über längere Zeit sind durch Beeinflussung des Folsäuremetabolismus Blutbildveränderungen möglich (Thrombozytopenie, Leukozytopenie, megaloblastische Anämie, Methämoglobinämie) (besondere Vorsicht bei älteren Patienten); diese sind durch Gabe von Folsäure (Calciumfolinat) reversibel.

Nicht bekannt: verminderte Hämatopoese.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: makulopapuläre und morbilliforme Exantheme mit Pruritus.

Selten: Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von Urtikaria, Gesichts-, Zungen- und Kehlkopfschwellungen mit Einengung der Atemwege, Dyspnoe, Herzjagen, Blutdruckabfall bis zum lebensbedrohlichen Schock (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: aseptische Meningitis oder meningitisähnliche Symptome.

Selten: Kopfschmerzen.

Augenerkrankungen

Sehr selten: Uveitis anterior.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Magenschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Glossitis, Stomatitis, Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen).

Beim Auftreten von schweren anhaltenden Durchfällen während oder nach der Therapie ist an eine pseudomembranöse Enterokolitis zu denken, die sofort behandelt werden muss.

Sehr selten: Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: cholestatische Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag.

Selten: Erythems multiforme.

Sehr selten: phototoxische Hautreaktionen, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom und exfoliative Dermatitis, fixes Arzneimittelexanthem.

Nicht bekannt: Pruritus.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Myalgie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

In tierexperimentellen Untersuchungen sind keine Fertilitätsstörungen beschrieben worden, jedoch liegen Hinweise auf Spermatogenesestörungen bei Männern nach einer einmonatigen Dauerbehandlung mit Trimethoprim vor (siehe 5.3).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Fieber.

Untersuchungen

Gelegentlich: Anstieg von Serumtransaminasen, Bilirubin, BUN und Serumkreatinin.

Sehr selten: Hyperkaliämie.

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 direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei akuter Überdosierung (nach Ingestion von 1 g Trimethoprim oder mehr) können folgende Symptome auftreten: gastrointestinale Beschwerden (wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe), Gesichtsschwellung, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Depressionen und Anstieg der Transaminasen.

In diesem Fall sind sofort folgende Therapiemaßnahmen erforderlich: sofortige Magenentleerung durch induziertes Erbrechen oder Magenspülung, reichliche intravenöse Flüssigkeitszufuhr und Harnsäuerung (dadurch beschleunigte Elimination von Trimethoprim). Trimethoprim kann durch Hämodialyse aus dem Plasma entfernt werden. Zusätzlich sollten Blutbildkontrollen durchgeführt werden.

Bei chronischer Überdosierung und dadurch bedingter Knochenmarkdepression soll die Therapie unterbrochen werden und der Patient bis zur Normalisierung des Blutbildes mit Folsäure behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung / Sulfonamide und Trimethoprim / Trimethoprim und Derivate
ATC-Code: J01EA01

Trimethoprim ist ein bakteriostatisch wirkendes Chemotherapeutikum, dessen Wirkung auf einer selektiven Hemmung der bakteriellen Folsäurereduktase, wodurch die Biosynthese bakterieller Nukleinsäuren und Proteine unterbunden wird, beruht.

Trimethoprim besitzt zur bakteriellen Dihydrofolsäurereduktase eine 50 000 – 100 000mal höhere Affinität als zum entsprechenden menschlichen Enzym. Zur Hemmung der menschlichen Dihydrofolsäurereduktase wären also 50 bis 100mal höhere Konzentrationen notwendig als für Bakterien.

Wirkpektrum

Trimethoprim besitzt ein sehr breites Wirkungsspektrum im grampositiven und gramnegativen Bereich.

Sensitivität

Grenzkonzentrationen (breakpoints) nach CLSI, vormals NCCLS:

Mikroorganismen (*Enterobacteriaceae*-Spezies und *Staphylokokken*) mit einer MHK $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ werden als empfindlich und bei $> 16 \mu\text{g/ml}$ als resistent angesehen.

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.

Die Angaben machen nur eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit, ob Mikroorganismen gegenüber dem o.g. Arzneimittel empfindlich sind oder nicht.

Empfindlich

Streptokokken

Staphylokokken

Pneumokokken

Enterokokken

E. coli

H. influenzae

Klebsiella

Proteus

Salmonellen

Shigellen

Enterobacter

Pneumocystis carinii

Corynebakterien

Plasmodien

Mäßig empfindlich

Brucellen

Neisserien

Resistent

Pseudomonas aeruginosa

Mycobacterium tuberculosis

Mycoplasmen

Treponema pallidum

Anaerobier

Chlamydien

Rickettsien

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Trimethoprim wird bei oraler Gabe rasch und fast vollständig resorbiert und erreicht nach 1 bis 3 Stunden die maximale Plasmakonzentration.

Verteilung

Die Konzentrationen im Gewebe und im Harn liegen höher als jene im Serum, besonders hohe Gewebekonzentrationen werden in Niere und Lunge erreicht. Trimethoprim passiert die Plazentarschranke und wird in die Muttermilch sezerniert. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 45%.

Biotransformation und Elimination

Trimethoprim wird zu einem geringen Teil in der Leber metabolisiert. Die Elimination über die Niere erfolgt sowohl durch glomeruläre als auch durch tubuläre Filtration, und zwar vor allem in Form der unveränderten, mikrobiologisch aktiven Substanz. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 10 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

Toxizität bei wiederholter Gabe

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. 24fache der höchsten therapeutischen Dosis betragen. Es wurden keine signifikanten Trimethoprim-abhängigen toxischen Symptome beobachtet. Der Hund reagierte hingegen empfindlicher. Nach oraler Gabe einer ca. 25fachen therapeutischen Dosis über 3 Monate traten ernsthafte toxische Erscheinungen auf wie Gewichtsverlust und anschließender Tod, Hemmung der Hämatopoese und – bei einem Hund – Leberzerfall.

Mutagenes und kanzerogenes 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 embryonale Wirkungen beobachtet. Untersuchungen zu möglichen Fertilitätsstörungen liegen nur für die Kombination Trimethoprim-Sulfamethoxazol vor. Bei Ratten sind keine Fertilitätsstörungen beschrieben worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Povidon
Talkum
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat
Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Primärpackmittel: PVC/Aluminiumblisterpackung
Sekundärpackmittel: Faltkartonschachtel

10 und 25 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-20195

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Oktober 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Mai 2012

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2016

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig