

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rokiprim Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 855,3 mg (37 mmol) Natrium pro 250 ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

klare, schwach gelbe bis blassgelbe Lösung

pH-Wert: 6,5 – 6,8

Osmolalität ber.: 294 mosmol/kg H₂O

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trimethoprim und Sulfametrol sollten nur verwendet werden, wenn die Anwendung eines einzelnen antibakteriellen Arzneimittels unerwünscht oder unzureichend ist sowie der therapeutische Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Rokiprim Infusionslösung ist bei Patienten angezeigt, die eine parenterale Therapie benötigen. Um Resistenzen auszuschließen, insbesondere wenn Infektionen durch partiell sensitive Organismen verursacht werden können, muss das Isolat auf seine Empfindlichkeit gegenüber Trimethoprim und Sulfametrol getestet werden.

Zur Therapie von Infektionen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 8 Wochen, die durch Trimethoprim und Sulfonamid empfindliche Infektionserreger verursacht wurden (siehe Abschnitt 5.1) und wenn eine intravenöse Behandlung angezeigt ist:

- 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
- Behandlung und Prophylaxe (primär und sekundär) einer durch *Pneumocystis jirovecii* verursachten Pneumonie (siehe Abschnitt 4.4)
- Therapiealternative bei otorhinolaryngologische Infektionen und Infektionen der Atemwege: Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Otitis media (wenn Rokiprim aus gutem Grund einem einzelnen antibiotischen Wirkstoff vorzuziehen ist)
- Therapiealternative bei Infektionen der weiblichen und männlichen Geschlechtsorgane einschließlich Gonorrhoe
- Therapiealternative bei Infektionen der Haut (mit multiresistenten Staphylokokken)

Bei der Anwendung von Rokiprim sind national und international anerkannte Richtlinien für den angemessenen Einsatz von Antibiotika zu berücksichtigen. Die Prävalenz der Resistenz bestimmter Arten

kann geografisch und im Laufe der Zeit variieren. Daher sind lokale Informationen zur Resistenz wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. In Fällen, in denen die Prävalenz lokaler Resistenzen so hoch ist, dass die Wirksamkeit des Präparats bei mindestens einigen Arten von Infektionen fraglich ist, sollte bei Bedarf ein fachkundiger Rat eingeholt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die intravenöse Anwendung von Rokiprim ist nur dann indiziert, wenn eine orale Gabe nicht möglich ist,

Dosierung

1. Standarddosierung:	
Erwachsene	2 x 250 ml tgl. (12 Stunden-Intervall)
2. Intensivbehandlung:	
Erwachsene 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 eingeschränkter Nierenfunktion

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).

Bei Nierenfunktionsstörungen ist eine Bestimmung der Plasmakonzentration von Sulfametrol erforderlich.

Kreatinin-Clearance	Empfohlenes Dosierungsschema
> 30 ml/min	Standarddosierung
15-30 ml/min	Eine Standarddosis alle 12 Stunden für 3 Tage, gefolgt von einer Standarddosis alle 24 Stunden, solange die Verabreichung auf der Grundlage einer Kontrollanalyse möglich ist.
< 15 ml/min	Die Verwendung von Sulfametrol / Trimethoprim ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3.)

Es liegen nicht genügend Daten zur Verabreichung der Rokiprim bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion vor. Es wird empfohlen, die Plasmakonzentration von Sulfametrol / Trimethoprim alle 2 bis 3 Tage, 12 Stunden nach der Verabreichung, zu bestimmen. Wenn die Plasmakonzentration des Gesamt-Sulfametrol über 150 µg/ml ansteigt, soll 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 darf 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 ist aber unbedingt einzuhalten, um die Gefahr unerwünschter Wirkungen auf ein Minimum zu reduzieren.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

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 Gewebnekrosen führen.

Nur klare und schwach gelbe bis blassgelbe Lösungen ohne Ausfällungen verwenden!

Nur zur einmaligen Entnahme!

Therapie bei *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie (PJP)

Die empfohlene Dosis zur Behandlung von PJP beträgt 75 mg Sulfametrol / 15 mg Trimethoprim bis 100 mg Sulfametrol / 20 mg Trimethoprim pro kg Körpergewicht und Tag, aufgeteilt auf 3-4 Dosen über einen Zeitraum von 14 Tagen.

Prophylaxe bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren

Die empfohlene Dosis beträgt 800 mg Sulfametrol / 160 mg Trimethoprim einmal täglich. Wenn diese Dosis nicht gut vertragen wird, kann eines der folgenden Dosierungsschemata angewendet werden:

- Einmal täglich 400 mg Sulfametrol / 80 mg Trimethoprim.
- 800 mg Sulfametrol / 160 mg Trimethoprim pro Tag, aufgeteilt auf zwei Dosen, jeden zweiten Tag an 3 Tagen in der Woche.

Prophylaxe bei Kindern unter 12 Jahren

Die empfohlene Dosis beträgt 15 mg Sulfametrol / 3 mg Trimethoprim pro kg Körpergewicht und Tag, die auf zwei Dosen täglich aufgeteilt werden kann.

Alternative Dosierungsschemata sind:

- 2 x 15 mg Sulfametrol / 3 mg Trimethoprim / kg / Tag, aufgeteilt auf zwei Dosen, an 3 aufeinander folgenden Tagen pro Woche.
- 2 x 15 mg Sulfametrol / 3 mg Trimethoprim / kg / Tag, aufgeteilt auf zwei Dosen jeden zweiten Tag an 3 Tagen in der Woche.

Die tägliche Gesamtdosis soll 1600 mg Sulfametrol / 320 mg Trimethoprim nicht überschreiten.

Granuloma inguinale (Donovanosis) Therapie

Die empfohlene Dosis beträgt 800 mg Sulfametrol / 160 mg Trimethoprim zweimal täglich für mindestens drei Wochen und bis alle Läsionen vollständig verheilt sind. Der Patient ist so bald wie möglich auf orale Arzneimittel umzustellen.

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/oder Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <15 ml/min), Ikterus, akute Porphyrie.

- Schäden des blutbildenden Systems (Agranulozytose, aplastische Anämie, megaloblastische Anämie, hämolytische Anämie, Thrombopenie, Leukozytopenie, Methämoglobinämie).
- Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Symptom: Hämolytische Anämie).
- Erythema exsudativum multiforme (Stevens-Johnson-Syndrom) und toxisch epidermaler Nekrolyse (Lyell Syndrom), auch in der Anamnese.
- Gleichzeitige Verabreichung von Dofetilid, Erythromycin, Halofantrin, Pimozid, Ziprasidon (siehe Abschnitt 4.5).
- Lupus erythematodes und Prädisposition Lupus-ähnlicher Reaktionen.
- arzneimittelinduzierte Immunthrombozytopenie, die in der Anamnese unter der Behandlung mit Trimethoprim und/oder Sulfonamiden aufgetreten ist
- Schwangerschaft und Stillzeit, Neugeborene und Säuglinge 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

Vorsicht ist geboten bei:

- leichteren Nieren- und Leberfunktionsstörungen,
- Schilddrüsenfunktionsstörungen,
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonylharnstoff-Antidiabetika und Diuretika auf Sulfonamidbasis,
- möglichem Folsäuremangel,
- fragilem X-Chromosom in Kombination mit geistiger Retardierung bei Kindern und Jugendlichen.

- 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).

- 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 DRESS-Syndrom (Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Manifestationen) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Rokitrim berichtet.

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 Trimethoprim-Sulfametrol allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln.

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 das DRESS-Syndrom (z.B. Fieber, Eosinophilie) auftreten, muss die Therapie mit Rokitrim beendet werden.

Die besten Behandlungsergebnisse bei SJS, TEN oder DRESS gelingen bei frühzeitiger Diagnosestellung und dem sofortigen 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 Rokitamin aufgetreten ist, darf dieser Patient niemals wieder mit Rokitamin behandelt werden.

- Bei Funktionsstörungen der Schilddrüse sollte Rokitamin Infusionslösung nicht angewendet werden, da die Plasmakonzentration von Schilddrüsenhormonen vermindert und dadurch die Labor-diagnostik beeinflusst sein kann. Daher ist eine Überwachung der Schilddrüsenhormonspiegel erforderlich.
- 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.
- Im Allgemeinen ist die Verabreichung von Rokitamin bei Patienten mit Megaloblastenanämie bei Folsäuremangel eine relative Kontraindikation, weshalb der Nutzen von Rokitamin bei diesen Patienten von Fall zu Fall entschieden werden sollte.
- Bei Patienten mit parenteraler Ernährung ist das Infusionsvolumen bei den Flüssigkeits- und Elektrolytbilanzen zu berücksichtigen.
- Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Die Anwendung von Rokitamin erfordert eine strenge Überwachung (Messung der Plasmaspiegels) bei Nierenfunktionsstörungen. Die Dosierung richtet sich nach der Kreatinin-Clearance (siehe Abschnitt 4.3).
- Ältere Patienten
Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung älterer Patienten anzuraten, da diese empfindlicher und anfälliger für Nebenwirkungen sind und schwere Nebenwirkungen häufiger auftreten, besonders, wenn erschwerende Umstände vorliegen (z.B. Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung und/oder die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel).
Um die Gefahr unerwünschter Wirkungen auf ein Minimum zu reduzieren, soll die Behandlung mit Rokitamin - besonders bei älteren Patienten - nicht länger dauern als im Abschnitt 4.2 angegeben.
- Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntlich eine Hyperkaliämie verursachen können, wie Trimethoprim/Sulfametrol und Spironolacton, kann zu einer schweren Hyperkaliämie führen. Hohe Trimethoprim-Dosen, wie sie bei der Behandlung der *Pneumocystis jirovecii* -Pneumonie (PCP) angewendet werden, können bei einer signifikanten Anzahl von Patienten zu einem progressiven, aber reversiblen Anstieg des Serumkaliumspiegels führen. Selbst die Behandlung in den üblichen Dosierungen, kann zu Hyperkaliämie führen, wenn Trimethoprim an Patienten mit zugrunde liegenden Stoffwechselstörungen oder Nierenfunktionsstörungen verabreicht wird oder bei gleichzeitiger Verabreichung von Arzneimitteln, die eine Hyperkaliämie verursachen können (siehe Abschnitt 4.5). Fälle von Hyponatriämie wurden ebenfalls berichtet. Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Überwachung der Kaliumserumspiegel erforderlich. Wenn eine Hyperkaliämie auftritt, muss das Arzneimittel abgesetzt werden.
- Bei chronischer oder hochdosierter Verabreichung (wie *Pneumocystis jirovecii* -Pneumonie) ist es ratsam, Calciumfolinat in einer Dosis von < 15 mg / Tag zu verabreichen.
- Folsäure
Das Blutbild sollte bei Anwendung über einen langen Zeitraum oder bei älteren Patienten oder Patienten mit Folsäuremangel regelmäßig monatlich überwacht werden, da die Möglichkeit asymptomatischer Veränderungen der hämatologischen Laborparameter aufgrund eines Mangels an verfügbarer Folsäure besteht. Diese Veränderungen können durch die Verabreichung von Folsäure rückgängig gemacht werden, ohne die antibakterielle Aktivität zu beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5).
- Vorsicht ist geboten bei Überempfindlichkeit gegen Sulfonylharnstoff-Antidiabetika und Diuretika auf Sulfonamidbasis.
- Nierenfunktion
Bei längerer Verabreichung sollten der Urin und die Nierenfunktion (besonders bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung) kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Auf eine ausreichende Harnausscheidung ist während der gesamten Behandlungsdauer zu achten. Das Auftreten einer Kristallurie in vivo ist selten, jedoch wurden Sulfonamid-Kristalle im gekühlten Urin von behandelten Patienten gefunden. Bei Patienten mit Hypoalbuminämie kann das Risiko erhöht sein. Zur Verhinderung einer Kristallurie ist während der Behandlung für ausreichende Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr zu sorgen.

- Patienten mit schwerer Atopie oder Asthma bronchiale
Rokiprim soll mit Vorsicht an Patienten mit schwerer Atopie oder Bronchialasthma verabreicht werden.
- Bei AIDS-Patienten ist die Häufigkeit von Nebenwirkungen (insbesondere allergische Reaktionen der Haut unterschiedlichen Schweregrades, Fieber) außergewöhnlich hoch, bedingt durch die hohen erforderlichen Dosen bei der Therapie der *Pneumocystis jirovecii* -Pneumonie (siehe Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten sind Serumspiegelbestimmungen erforderlich, da trotz normaler Kreatinin-Clearance die renale Clearance der Wirkstoffe von Rokiprim, 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.
- UV-Lichtexposition
Unter der Anwendung von Rokiprim kann es - vor allem bei starker UV-Lichtexposition - zu einer Photosensibilisierung kommen.

Behandlung von durch beta-hämolytische Streptokokken der Gruppe A verursachte Streptokokkenpharyngitis

Rokiprim soll nicht zur Behandlung einer streptokokkenbedingten Pharyngitis (durch beta-hämolytische Streptokokken der Gruppe A) angewendet werden, da eine Eradikation dieser Organismen aus dem Oropharynx weniger wirksam ist als mit Penicillin.

- Phenylalaninmetabolismus
Bei TMP wurde eine Beeinträchtigung des Phenylalanin-Metabolismus beobachtet, dies ist jedoch bei Patienten mit Phenylketonurie, die auf eine adäquate Diät eingestellt sind, ohne Bedeutung.
- Patienten mit schweren hämatologischen Störungen
Rokiprim – außer unter sorgfältiger Überwachung – nicht an Patienten mit schweren hämatologischen Erkrankungen verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).
- Langsam-Azetylierer
Patienten, die Langsam-Azetylierer sind, können verstärkt zu idiosynkratischen Reaktionen auf Sulfonamide neigen.
- Patienten mit Porphyrie oder mit einem Risiko für Porphyrie
Die Verabreichung von Rokiprim bei Patienten mit bekanntem oder vermutetem Porphyrie-Risiko ist zu vermeiden. Sowohl Trimethoprim als auch Sulfonamide werden mit einer klinischen Exazerbation der Porphyrie in Verbindung gebracht.
- 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 Gewebnekrosen führen.
- Nur klare und schwach gelbe bis blassgelbe Lösungen ohne Ausfällungen verwenden.
- Bei Patienten, die Trimethoprim mit Methotrexat erhielten, wurden Fälle von Panzytopenie berichtet (siehe Abschnitt 4.5).

Natriumhydroxid

Dieses Arzneimittel enthält 855,3 mg Natrium pro 250 ml. 37 mmol (855,3 mg), entsprechend 43 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g und stellt eine "hohe" Natriumeinnahme dar.

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 (Amiodaron, Sotabol, Ibutilid), Dofetilid: Verlängerung der QT-Zeit. Die gleichzeitige Verabreichung von Dofetilid und Trimethoprim ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Erythromycin: Erhöhtes kardiotoxisches Risiko. Die gleichzeitige Verabreichung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Pimozid, Ziprasidon: Erhöhtes kardiotoxisches Risiko. Die gleichzeitige Verabreichung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Halofantrin: Erhöhtes kardiotoxisches Risiko. Die gleichzeitige Verabreichung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- 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, Spironolacton: Gefahr einer klinisch relevanten Hyperkaliämie, besonders bei gleichzeitigen Nierenfunktionsstörungen.
- Methenamin: Gefahr der Kristallurie.
- Alkohol: kann zu einer Disulfiram-ähnlichen Reaktion führen.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Rokiprim mit Pyrazolonderivaten sollte eine synergistische Wirkung auf die Hämatopoese in Betracht gezogen werden.
- Die Ergebnisse des Pikrinsäuretests können bei Verabreichung von Trimethoprim erhöht werden.
- Kaliumsparende Diuretika wie Amilorid und Triamteren: Gefahr einer Verschlimmerung der Hyperkaliämie bei gleichzeitiger Anwendung von Trimethoprim (siehe auch Abschnitt 4.4)

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.
- Antikoagulanzen vom Cumarintyp: Verstärkung der Antikoagulanzen-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.
- Rokiprim verstärkt die Wirkung von Thiaziddiuretika.
- Sulfonylharnstoffe: Verstärkung der Blutzuckersenkung; **Blutzucker muss überwacht werden!**

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).

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.

Das Lenken eines Fahrzeugs und das Bedienen von Maschinen ist beim Auftreten von Symptomen wie z.B.: Schläfrigkeit, Ataxie, Konzentrationsstörungen oder Halluzinationen zu unterlassen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit gemäß folgender Einteilung geordnet:

Sehr häufig:	$\geq 1/10$
Häufig:	$\geq 1/100, < 1/10$
Gelegentlich:	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Selten:	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
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: Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Neutropenie, Panzytopenie, aplastische und megaloblastische Anämie, Methämoglobinämie, Hypoprothrombinämie, Agranulozytose, Eosinophilie, Hautblutungen, Beeinflussung des Folsäuremetabolismus (insbesondere bei Überdosierung über einen längeren Zeitraum))

Hämolytische Anämie (mit Hämoglobinurie, Leukozytose, Pyrexie, Ikterus) kann sich insbesondere bei Patienten mit einer Prädisposition aufgrund eines Mangel an Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase entwickeln.

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, Somnolenz, 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

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: Polyarteriitis nodosa

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

Nicht bekannt: Zahn- und/oder Zungenverfärbungen

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Anstieg von Serumtransaminasen und Bilirubin

Selten: Hepatitis, Cholestase, Lebernekrose, hepatozellulärer Ikterus, Anstieg des Blut-Harnstoff-Stickstoffs

Sehr selten: Pankreatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Rash

Gelegentlich: Urtikaria, Pruritus, Arzneimittelexanthem, Erythema nodosum, Photosensibilität

Sehr selten: Steven-Johnson Syndrom, Lyell-Syndrom, Erythema multiforme, Dermatitis exfoliativa

Nicht bekannt: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), akute, fibrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

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 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

Zeichen einer akuten Überdosierung sind Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Kolik, Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Bewusstlosigkeit, Fieber, eventuell Kristallurie, Hämaturie, 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, Leukozytopenie und/oder megaloblastärer Anämie. Bei Anzeichen einer Knochenmarksdepression sollte Calciumfolinat verabreicht 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, 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-Aminobenzoessäure. 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:

Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

Die Testung von Trimethoprim-Sulfamethoxazol erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 11.0)

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacterales</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤ 0,001 mg/l	> 4 mg/l

<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> (Gruppen A, B, C, G)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l

Die für die Bewertungsstufen angegebenen Hemmkonzentrationen beziehen sich auf den Trimethoprim-Anteil in der Wirkstoffkombination, wobei auf Trimethoprim ein Teil und auf Sulfamethoxazol 19 Teile entfallen.

1) Die Aktivität von Trimethoprim/Sulfamethoxazol gegen Enterokokken ist unklar. Der Grenzwert basiert auf dem epidemiologischen Cut-Off-Wert (ECOFF), der Wildtyp-Isolate von solchen mit verminderter Sensibilität unterscheidet.

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. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Rokiprim 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 Rokiprim anzustreben. 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 ducreyi

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 jirovecii

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 tumor erzeugendes 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

14 Monate

Nur zur einmaligen Entnahme! Restmengen sind zu verwerfen.

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.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Nur klare und schwach gelbe bis blassgelbe 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

Z.Nr.: 16.591

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30.10.1979
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29.01.2014

10. STAND DER INFORMATION

06.2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.