

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

LIDAPRIM®/ЛИДАПРИМ (200 mg/40 mg) / 5 ml перорална суспензија за деца

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

5 ml перорална суспензија содржи 200 mg сулфаметрол и 40 mg триметоприм.

За целосната листа на ексципиенти, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

* Перорална суспензија

Вискозна, белокремава суспензија без агломерати, со мирис на кајсија и на лимон.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Инфекции предизвикани од микроорганизми осетливи на Лидаприм

Инфекции на уринарниот тракт (акутни и егзацербација на хронични инфекции), како и генитални инфекции (гонореја).

Инфекции на долните респираторни патишта, особено хроничен бронхитис, и превенција и терапија на пневмонија предизвикана од *Pneumocystis carini* (PCP).

Акутни инфекции на средното уво и инфекции на горните респираторни патишта.

Инфекции на гастроинтестиналниот тракт, особено салмонелози, шигелози, ентеритис, тифус, паратифус, колера, циклоспора.

Инфекции на билијарниот тракт.

Терапија на бруцелоза и на нокардиоза.

Инфекции на кожата и на меките ткива – пиодермија, фурунгулоза, апсцеси.

Сепса предизвикана од грам-негативни бактерии резистентни на беталактами и на аминогликозиди (како продолжение на парентерална терапија).

Ендокардитис (како продолжение на парентерална терапија).

Како превентивна терапија при рецидиви на инфекции на уринарниот тракт, при дијареја која се јавува при патување, како и за превенција на реактивација на

Toxoplasma gondii кај лица со ХИВ-инфекција и за превенција на бактериски инфекции кај неутропенични пациенти.

4.2 Дозирање и начин на примена

Доенчиња од 6 недели до 6 месеци: 2,5 ml перорална суспензија за деца 2 пати дневно.

Деца од 6 месеци до 6 години: 5 ml перорална суспензија за деца 2 пати дневно.

Деца од 6 до 12 години: 10 ml перорална суспензија за деца 2 пати дневно.



4.3 Контраиндикации

Преосетливост на сулфонамиди и на триметоприм.

Тешка хепатална и ренална инсуфициенција.

Тешки нарушувања на коскената срцевина (агранулоцитоза или мегалобластична анемија).

Гравидитет и лактација.

Примена кај предвремено родени или кај доенчиња помали од 6 недели.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

По примена подолга од 14 дена, потребно е да се направи контрола на крвната слика. При појава на симптоми слични на симптомите на инфлуенција, болно грло или треска, потребно е веднаш да се направи контрола на крвната слика.

Кај пациентите со ренална трансплантација, Лидаприм не треба да се дава како главен лек за терапија на уринарните инфекции.

Кај пациентите кои примаат Лидаприм, особено кај пациентите со нарушена бубрежна функција, треба да се направи анализа и внимателно микроскопско испитување на урината. Пациентите кои примаат Лидаприм треба да бидат предупредени да одржуваат адекватен внес на течности за да се превенира кристалурија и создавање калкулуси.

Лидаприм треба да се употребува со особена претпазливост кај пациентите со нарушена ренална или хепатална функција, со можна фолна дефициенција (на пр. постари лица, хронични алкохоличари, пациенти кои примаат антиконвулзиви, пациенти со малнутриција или со малапсорптивен синдром), со тешки алергии или бронхијална астма, или со дефициенција на гликоза-6-фосфат дехидрогеназа (G-6-PD). Особена претпазливост е потребна кај пациентите со порфирија или со тироидна дисфункција.

Пациентите со синдром на стекната имунодефициенција (СИДА), кои примаат Лидаприм, треба внимателно да се следат, бидејќи покажуваат поголема инциденца на несакани реакции на лекот (особено треска и несакани дерматолошки и хематолошки реакции).

За време на терапијата со Лидаприм, интензивното изложување на сонце или на УВ-зраци може да доведе до фотосензитивност.

Пациенти со ретки наследни проблеми, во однос на непоносливост на фруктоза, не смеат да го употребуваат овој лек.

4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

Лидапримот може да ги потенцира ефектите на пероралните антикоагуланси и на антидијабетиците.

Истовремената употреба со АКЕ-инхибиторите, кај пациенти со нарушена ренална функција, може да доведе до хиперкалемија, а со амантадин – до зголемување на концентрациите на двете супстанции, со несакани дејства на нервниот систем предизвикани од амантадинот.

Лидаприм ги зголемува концентрациите на дапсонот, при истовремена употреба кај пациенти со пневмонија предизвикана од *Pneumocystis carini*.

Лидаприм ги намалува концентрациите на циклоспоринот и ги зголемува концентрациите на дигоксинот, како резултат на намалената елиминација, особено кај геријатриски пациенти.



Лидаприм треба да се употребува со особена претпазливост кај пациенти кои примаат метотрексат, бидејќи сулфонамидите можат да го отстранат метотрексатот од местата на врзување со плазматските протеини, зголемувајќи ги концентрациите на слободниот метотрексат, што може да доведе до несакани дејства врз коскената срцевина. Парааминобензоевата киселина и нејзините деривати ги намалуваат антимикробните дејства на сулфонамидите. Лидаприм ја намалува елиминацијата на фенитоинот, а неговите концентрации се зголемуваат, со можност да ги зголемат несаканите дејства предизвикани од фенитоинот.

Триметоприм во комбинација со рифампицин покажува синергистичко дејство на некои грам-негативни бактерии. Овој синергистички ефект кон грам-негативните бактерии се забележува исто така и со полимиксин, амикацин и со гентамицин.

4.6 Бременост и доене

Податоците за примена на сулфаметролот кај бремени жени не се доволни. Иако не се забележани тератогени ефекти со сулфонамидите, сулфаметролот е контраиндициран во последните месеци од бременоста. Лекот е компетитивен со билирубинот во врзувањето за плазматските албумини, што може да доведе до керниктерус кај новороденчето.

Сулфонамидите не треба да се употребуваат по 32-та недела од бременоста, бидејќи го заменуваат билирубинот во врзувањето за плазматските албумини, што може да доведе до жолтица и до керниктерус кај новороденчето. Комбинацијата триметоприм со сулфонамиди не треба да се употребува во првиот триместар од бременоста. Доколку се употребува, се препорачува фолна киселина во доза од 4 mg дневно, заради превенција на дефекти на невралната цевка како резултат на антагонизмот на лекот со фолната киселина.

Иако триметопримот е антагонист на фолната киселина и ја минува плацентарната бариера, каузална врска помеѓу лекот и феталните абнормалности не е докажана. Бидејќи се неопходни повеќе информации, триметопримот може да се употребува во текот на бременоста само доколку состојбата на мајката го оправдува потенцијалниот ризик за плодот.

Лекот се дистрибуира во мајчиното млеко и може да интерферира со метаболизмот на фолната киселина кај новороденчето. Сепак, не се забележани значителни проблеми кај луѓето.

Пред да се примени лекот во текот на лактацијата, потребно е да се направи процена на потенцијалната полза од терапијата во однос на потенцијалниот ризик.

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Не постојат докази дека лекот може да влијае на способноста за возење и за ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Најчестите несакани дејства кои ги предизвикува Лидапримот се гастроинтестиналните несакани дејства (гадење, повраќање, анорексија) и сензитивните реакции на кожата (на пр. исип, уртикарија); секој од нив се појавува кај 3,5 % од пациентите. Инциденцата и сериозноста на несаканите дејства главно е дозозависна и несаканите реакции понекогаш може да се избегнат со намалување на дозите. Преосетливоста и хематолошките реакции се најсериозните несакани дејства од примената на лекот

Лидаприм, а се јавуваат кај помалку од 0,5 % од пациентите. Забележани се фатални реакции на преосетливост, вклучувајќи Stevens-Johnson-ов синдром и еритема мултиформе. Забележани се случаи на смрт по примена на сулфонамиди, поврзани со реакции на преосетливост, фулминантна хепатоцелуларна некроза, агранулоцитоза, апластична анемија и со други крвни дискразии.

Реакции на преосетливост: епидермална некролиза, ексфолијативен дерматитис, Stevens-Johnson-ов синдром, серумска болест, анафилаксија, артралгија, мултиформен еритем, пруритус, уртикарија, периорбитален едем и фотосензитивност. Исипот, кој е слаб до умерен, обично се јавува по 7–14 дена од почетокот на терапијата. Кај пациентите со СИДА е поголем ризикот од појава на исип.

Хематолошки ефекти: апластична анемија, агранулоцитоза, леукопенија, неутропенија, тромбоцитопенија, еозинофилија, мегалобластична и/или хемолитична анемија, метхемоглобинемия, хипопротромбинемия и/или пурпура. Хематолошката токсичност се појавува со зголемена зачестеност кај пациенти со дефициенција на фолна киселина, вклучувајќи постари пациенти, пациенти со малнутриција, алкохоличари, бремени, изнемоштени пациенти, кај пациенти кои примаат фолатни антимаболити (на пр. фенитоин) или диуретици, кај пациенти со хемолита или со нарушена ренална функција и кај пациенти кои примаат Лидаприм во високи дози и/или во долг период (на пр. подолго од 6 месеци). Кај постарите пациенти кои примаат истовремено диуретици (главно тијазиди) и Лидаприм е забележана зголемена инциденца на тромбоцитопенија и на пурпура. Ризикот од леукопенија, неутропенија и од тромбоцитопенија исто така е зголемен кај пациентите со СИДА.

Гастроинтестинални ефекти

Наузеја, повраќање и анорексија се најчестите гастроинтестинални реакции, но глоситис, стоматитис, абдоминална болка, панкреатитис (некогаш фатален), псевдомембранозен ентероколитис и дијареја се забележани исто така.

Централен нервен систем: главоболка, несоница, замор, апатија, вознемиреност, мускулна слабост, атаксија, вертиго, тинитус, периферен невритис, ментална депресија, конвулзии и халуцинации.

Други несакани ефекти: треска, мијалгија, хепатитис (вклучително и холестатска жолтица и хепатална некроза), зголемени серумски концентрации на аминотрансферази и на билирубин, бубрежна инсуфициенција, интерстицијален нефритис, зголемени вредности на уреата во крвта и на серумскиот креатинин, кристалурија и формирање калкулуси, токсична нефроза со олигурија и со анурија, пулмонални инфилтрати, кашлица, плитко дишење, хипотензија, периартеритис нодоза и позитивен феномен на лупус еритематодес. Рабдомиолиза се јавува ретко, главно кај ХИВ-инфицирани пациенти. Сулфонамидите хемиски наликуваат на некои тироидни лекови, диуретици (ацетазоламид, тијазиди) и на перорални хипогликемици и можна е вкрстена преосетливост со овие лекови.

4.9 Предозирање

Симптоми на предозирање се: кристалурија, олигурија, анурија, vomitus, дијареја, главоболка, вртоглавица, ментална депресија, конфузија, депресија на коскената срцевина.



Во зависност од сериозноста на симптомите, треба да се направи промивање на желудникот, форсирана диуреза преку земање течности, хемодијализа, примена на фолна киселина и следење на крвната слика.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: комбинација на сулфонамид и триметоприм
АТС код: J01EE03

5.1 Фармакодинамски својства

Лекот Лидаприм е синтетска антибактериска фиксна комбинација на 5 дела сулфаметрол и 1 дел триметоприм. Триметопримот е 2,4-диамино-5-(3,4,5-триметоксибензил) пиримидин. Сулфаметролот е сулфонамид со средно долго дејство, сличен со сулфаметоксазолот. Двете компоненти се синтетски антиинфективи, антагонисти на фолната киселина. Ин витро, комбинацијата покажува синергизам и често е бактерицидна. Потентноста на Лидаприм се изразува преку содржината на триметоприм.

Лидаприм дејствува инхибирајќи ги последователните ензими во метаболизмот на фолната киселина; сулфаметролот ја инхибира продукцијата на дихидрофолна киселина од парааминобензоевата киселина и со инхибирање на дихидрофолат редуказата, а триметопримот ја инхибира продукцијата на тетрахидрофолната киселина од дихидрофолна киселина. Преку инхибиција на тетрахидрофолната киселина, метаболично активната форма на фолната киселина, Лидаприм ја инхибира бактериската синтеза на тимидинот. Оваа секвенцијална блокада во два степенa, во метаболизмот на фолната киселина, е одговорна за антибактерискиот синергизам на комбинацијата триметоприм – сулфаметрол.

Антибактериски спектар

Сулфаметролот е средно долго дејствувачки антибактериски сулфонамид, со широк антибактериски спектар спрема голем број грам-позитивни и грам-негативни бактерии, а триметопримот покажува бактериостатски ефекти спрема голем број грам-негативни и грам-позитивни бактерии, како и протозои.

Осетливоста на бактериите спрема триметопримот обично е позначајна за ефикасноста на Лидапримот, отколку осетливоста спрема сулфаметролот. Многу организми кои се резистентни на сулфаметрол, но осетливи на триметоприм или умерено осетливи на триметоприм покажуваат синергистички антибактериски одговор на Лидаприм.

Грам-позитивни бактерии

Ин витро, кога се употребува оптималниот синергистички однос 1:20

(триметоприм:сулфаметрол), МИК за триметоприм се: *Streptococcus pneumoniae* (МИК 0,05-1,5 mcg/ml), *Streptococcus faecalis* (МИК 0,015-0,4 mcg/ml), *Staphylococcus aureus* (МИК 0,04-1,6 mcg/ml), *Staphylococcus pyogenes* (МИК 0,015-0,4 mcg/ml), *Listeria monocytogenes* (МИК 0,015-0,15 mcg/ml), *Corynebacterium diphtheriae* (МИК 0,05-0,15 mcg/ml), *Nocardia asteroides* (МИК 1,5 mcg/ml).

Некои соеви *Enterococci*, вклучувајќи некои *E. faecalis* (порано *Streptococcus faecalis*), не се осетливи на лекот. Некои β -хемолитични стрептококи од група А не се осетливи на Лидаприм при тонзилофарингеални инфекции, веројатно поради несоодветните концентрации на лекот во тонзилофарингеалната регија.



Грам-негативни бактерии

Генерално, Лидаприм е активен, ин витро, спрема повеќето од следните Enterobacteriaceae: *Escherichia coli* (МИК 0,05-5,0 mcg/ml), *Klebsiella pneumoniae* (МИК 0,05-3,1 mcg/ml), *Proteus mirabilis* (МИК 0,05-0,15 mcg/ml), *Salmonella* (МИК 0,05-0,15 mcg/ml), *Shigella* (МИК 0,02-0,5 mcg/ml), *Serratia* (МИК 0,4-50 mcg/ml), *Neisseria gonorrhoeae* (МИК 0,0006-0,08 mcg/ml), *Neisseria meningitidis* (МИК 0,01-1,6 mcg/ml), *Haemophilus influenzae* (МИК 0,04-50,0 mcg/ml), *Haemophilus ducrey*, *Yersinia*, *Coxiella burnetii*, *Vibrio cholerae*. *Pseudomonas aeruginosa* има МИК 3,0-100,0 mcg/ml и Лидаприм не е активен спрема него.

Протозои

Лидаприм е активен спрема *Plasmodium falciparum* и *Toxoplasma gondii*, како и спрема *Pneumocystis carinii*, ин витро и ин vivo.

Лидаприм не дејствува на:

Mycobacterium, *Treponema pallidum*, *Clostridium welchi*, *Bacteroides* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Лидаприм се употребува за терапија на инфекции предизвикани од микроорганизми осетливи на него, особено за терапија на инфекции на урогениталниот тракт, инфекции на респираторниот тракт, инфекции на билијарниот и на гастроинтестиналниот тракт, инфекции на коските и на зглобовите.

Лидаприм се употребува за терапија на акутни некомплицирани или на хронични инфекции на уринарниот тракт (примарно пиелонефритис, пиелитис и циститис) кои се должат на осетливите бактерии (*E. coli*, *Klebsiella-Enterobacter*, *Proteus mirabilis*, indol-позитивни видови протеус). Лидаприм клинички се испитувал во терапија на гонореја и на инфекции предизвикани од *Salmonella typhi*. Лидаприм рутински се употребува за терапија на дијареја при патување и на шигелоза. Исто така е ефикасен за терапија на отитис медија. Се употребува за терапија на пневмонија предизвикана од *Pneumocystis carinii* (РСР), кај деца и кај возрасни, и пероралниот Лидаприм се смета за лек на избор за профилакса на РСР кај ХИВ-инфицирани пациенти. Се употребува и за профилакса кај други имунокомпромитирани пациенти, како што се пациентите со трансплантации.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Лидаприм брзо и комплетно се ресорбира во гастроинтестиналниот тракт (90–100 %). По перорална примена на 160 mg триметоприм и 800 mg сулфаметрол, кај здрави доброволци, максимални вредности од 30 до 50 mcg/ml сулфаметрол и 0,9 до 1,9 mcg/ml триметоприм се јавуваат за околу 1 до 4 часа по примената. По повеќекратно перорално внесување исти дози, на секои 12 часа, steady-state серумските концентрации се постигнуваат по 2–3 дена и за сулфаметрол изнесуваат 1,3–2,8 mcg/ml (минимални инхибиторни концентрации) и 32–63 mcg/ml (максимални терапевски концентрации).

Дистрибуција

Околу 44 % – 62 % триметоприм и околу 70 % сулфаметрол се врзуваат за плазматските протеини.

Триметопримот има поголем волумен на дистрибуција (V_d) од сулфаметролот. Кај возрасни, V_{ds} изнесува 100–120 l (2,0 l/kg) за триметоприм и 12–18 l (360 ml/kg) за сулфаметрол.

Лидаприм широко се дистрибуира во телесните ткива и течности, вклучувајќи ги и бубрезите, црниот дроб, спутумот, очната водичка, средното уво, простатата.



вагиналниот секрет, жолчката и цереброспиналната течност, а триметоприм се дистрибуира и во бронхијалните секрети.
Кај пациентите со неинфламрани менинги, концентрациите на триметоприм во цереброспиналната течност се околу 50 %, а на сулфаметрол се околу 40 %, од оние во серумот.

Концентрациите на триметоприм во средното уво се околу 75 %, а на сулфаметрол 25%. Концентрациите на триметоприм во простатата се околу 200 %, а на сулфаметрол 35%, од оние во серумот.

Лекот ја минува плацентата. Концентрациите на триметоприм во амниотичната течност изнесуваат 80 %, а на сулфаметрол 50 % од серумските концентрации на мајката. Лекот се дистрибуира и во мајчиното млеко. Концентрациите во млекото се околу 125% за триметоприм и 10% за сулфаметрол, од серумските концентрации на мајката.

Метаболизам

Лидаприм се метаболизира во црниот дроб.

Околу 20–40 % триметоприм се метаболизира во неактивни оксидни и хидроксилни метаболити.

Екстензивен метаболизам на сулфаметрол се одвива до неговите N4-ацетилни и N4-глукуронидни неактивни метаболити.

Екскреција

Двете компоненти скоро потполно се екскретираат во урината преку гломеруларна филтрација и тубуларна секреција. Кај возрасни со нормална ренална функција, приближно 50–60 % триметоприм и 45–70 % сулфаметрол, од пероралната доза, се екскретираат во урината во текот на 24 часа. Приближно 80 % од количината на триметопримот и 20 % од количината на сулфаметролот во урината се непроменети. Кај возрасни со нормална ренална функција, уринарните концентрации на активниот триметоприм се приближно еднакви со тие на активниот сулфаметрол. Уринарните концентрации на двете компоненти се намалени кај пациентите со нарушена ренална функција.

Само мало количество триметоприм се екскретира во фекасот преку билијарна елиминација. Триметопримот и активниот сулфаметрол умерено се отстрануваат со хемодијализа.

Триметоприм има серумски полуживот од приближно 8–11 часа, а сулфаметрол 10–13 часа, кај возрасни со нормална ренална функција.

Кај возрасни со креатинин клиренс од 10 до 30 ml/минута, серумскиот полуживот на триметопримот може да се зголеми на 15 часа, а со креатинин клиренс од 0 до 10 ml/минута – повеќе од 26 часа. Кај возрасни со хронична бубрежна инсуфициенција полуживотот на сулфаметролот може да биде 3 пати поголем од истиот кај пациенти со нормална ренална функција. Серумскиот полуживот на триметоприм кај деца помали од 1 година е околу 7,7 часа, а кај деца од 1 до 10 години изнесува 5,5 часа.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Тератогено дејство на триметоприм и на сулфаметрол е испитувано кај стаорци и кај зајаци. Кај гравидни стаорци (во 8-от и во 16-от ден од бременоста) триметоприм, во дози од 250 до 500 mg/kg, покажал сигнификантни малформации кај фетусот. Од друга страна, кај зајаци дневна доза од 500 mg/kg триметоприм не предизвикала малформации и покрај високиот степен на ресорпција кај фетусите. Тератогеното дејство на триметопримот се супримира со истовремена апликација на фолна киселина кај третираните животни.



Земајќи ги предвид хуманите податоци, може да се заклучи дека комбинацијата триметоприм – сулфаметрол нема потенцијален тератоген ризик. Но, имајќи во вид дека двете компоненти ја минуваат плацентарната бариера и дека можат да интерферираат со метаболизмот на фолната киселина, лекот не смее да се применува особено во првиот и во третиот триместар од бременоста, како и во текот на лактацијата, кај предвремено родените новороденчиња и кај новороденчиња помали од 6 недели.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти

Сорбинска киселина.
Сорбитол – 70 %, некрстализирачки.
Глицерол.
Микрокристална целулоза и карбоксиметилцелулоза натриум.
Повидон.
Полиоксиетилен рицинуово масло.
Целулозна гума.
Сахарин натриум.
Арома на кајсија, течна.
Арома на лимон, течна.
Прочистена вода.

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

Три (3) години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура под 25°C.

6.5 Опис и содржина на пакувањето

Пероралната суспензија е спакувана во темнокафеаво стаклено шише (125 ml), затворено со пластичен затворац со дозерче PP28S.
Картонската кутија содржи 1 стаклено шише со 100 ml перорална суспензија, пластична градуирана чашка за дозирање и упатство за пациентот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали

Посебни мерки не се потребни.
Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.



7. НОСИТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД – Скопје
бул. Александар Македонски 12
1000 Скопје, Република Македонија
тел.: + 389 2 31 04 000
факс: + 389 2 31 04 021
www.alkaloid.com.mk
во соработка со NYCOMED AUSTRIA GmbH- Австрија

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА / ОБНОВАТА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март, 2011

