

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lidaprim forte Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 800 mg Sulfametrol und 160 mg Trimethoprim.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis cremefarbige, längliche Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer und der Prägung "LF 1" auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lidaprim sollte nur dann angewendet werden, wenn der therapeutische Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Lidaprim ist dann indiziert, wenn die Anwendung einer einzelnen antimikrobiell wirksamen Substanz nicht akzeptabel oder unzureichend ist.

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 sind bei Erwachsenen (>18 Jahre) und Jugendlichen über 12 Jahren, die durch Trimethoprim/Sulfonamid-empfindliche Infektionserreger verursacht werden (siehe Abschnitt 5.1):

- *Harnwegsinfektionen und Infektionen der Nieren:* 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 eine 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 Pneumocystis jirovecii - Pneumonie* (siehe Abschnitt 4.4).
- *Alternative Behandlungsoption bei Infektionen des HNO-Bereiches und der Atemwege:* Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Otitis media (wenn Lidaprim aus gutem Grund einem einzelnen antibiotischen Wirkstoff vorzuziehen ist), als ergänzende oder alternative Therapie bei Staphylokokken-Pneumonien.
- *Alternative Behandlungsoption bei Infektionen der weiblichen und männlichen Genitalorgane,* einschließlich Gonorrhoe.
- *Alternative Behandlungsoption bei Infektionen der Haut* (mit multiresistenten Staphylokokken).

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

Die Prävalenz der Resistenz bestimmter Bakterienarten gegenüber Antibiotika variieren mit der geographischen Lage und über die Zeit und daher sind lokale Informationen zur Resistenz, besonderes bei der Behandlung von schweren Infektionen, wünschenswert.

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

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre:

Standarddosierung 2 x 1 Filmtablette täglich
Intensivbehandlung (schwere Infektionen) 2 x 2 Filmtabletten täglich

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. Eine Anwendung bei Werten unter 15 ml/ min ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kreatine-Clearance	Empfohlene Dosierung
> 30ml/min	Standarddosierung
15-30 ml/min	Standarddosierung alle 12 Stunden für 3 Tage, gefolgt von eine Standarddosierung alle 24 Stunden, so lange die Verabreichung auf der Grundlage einer Kontrollanalyse möglich ist.
< 15 ml/min	Die Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei eingeschränkter Nierenfunktion sind Bestimmungen der Plasmakonzentration von Sulfametrol erforderlich. 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 Lidaprim 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.

Kinder bis 12 Jahre:

Aufgrund ungenügender Daten wird Lidaprim für die Anwendung bei Kindern nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen mit reichlich Flüssigkeit morgens und abends nach den Mahlzeiten im Abstand von ca. 12 Stunden.

Dauer der Anwendung

Lidaprim soll mindestens fünf Tage angewendet werden. Die Behandlung ist so lange weiterzuführen bis 2 Tage Beschwerdefreiheit besteht.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Sulfonamide, Trimethoprim-Analoga (z.B. Tetroxoprim) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min), Ikterus, akute Porphyrrie.
- Schäden des blutbildenden Systems (Agranulozytose, aplastische Anämie, megaloblastische Anämie, hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, 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.
- Exsiccose, besonders im fortgeschrittenen Alter, wenn keine ausreichende Flüssigkeitszufuhr möglich ist.
- 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
- Hämoglobinanaomalien, wie Hb-Köln und Hb-Zürich.

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 es müssen 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 Lidaprim berichtet.
- 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 Lidaprim 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 EuLidaprim aufgetreten ist, darf dieser Patient niemals wieder mit Lidaprim behandelt werden.

- 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-Sulfamethoxazol allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln.

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 Lidaprim - besonders bei älteren Patienten - nicht länger dauern als im Abschnitt 4.2 angegeben.

Patienten mit schwerer Atopie oder Asthma bronchiale

Lidaprim forte soll mit Vorsicht an Patienten mit schwerer Atopie oder Bronchialasthma verabreicht werden.

Bei Funktionsstörungen der Schilddrüse sollte Lidaprim nicht angewendet werden, da die Plasmakonzentration von Schilddrüsenhormonen vermindert und dadurch die Labordiagnostik beeinflusst sein kann. Daher ist eine konsequente ärztliche Überwachung erforderlich.

Wird Lidaprim über längere Zeit (über 14 Tage) verabreicht, 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 Kalziumfolinat reversibel sind.

Im Allgemeinen ist die Verabreichung von Lidaprim bei Patienten mit megaloblastischer Anämie aufgrund eines Folsäuremangels eine relative Kontraindikation, weshalb der Nutzen der Anwendung von Lidaprim bei diesen Patienten von Fall zu Fall entschieden werden sollte.

Leber- und Nierenfunktionsstörung

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Anwendung von Lidaprim nur unter strenger Kontrolle zulässig (Bestimmung der Plasmakonzentration). Die Dosierung richtet sich nach der Kreatinin-Clearance (siehe Abschnitt 4.3).

Während der Behandlung mit Lidaprim ist für reichliche Flüssigkeitszufuhr und für eine ausreichende Diurese (mindestens 1 Liter/Tag) zu sorgen.

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 eine Behandlung in den üblichen Dosen kann zu einer Hyperkaliämie führen, wenn Trimethoprim Patienten mit zugrundeliegenden Stoffwechselstörungen, Nierenfunktionsstörungen oder bei gleichzeitiger Verabreichung von Arzneimitteln, die Hyperkaliämie verursachen können, verabreicht wird (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 bei *Pneumocystis jirovecii* -Pneumonie) ist es ratsam, Kalziumfolinat 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 bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Sulfonylharnstoff-Antidiabetika und Diuretika auf Sulfonamidbasis geboten.

AIDS-Patienten

Bei AIDS-Patienten muss mit verstärktem Auftreten von Nebenwirkungen gerechnet werden, besonders im Bereich der Überempfindlichkeitsreaktionen.

Bei diesen Patienten sind Serumspiegelbestimmungen besonders empfohlen, da trotz normaler Kreatinin-Clearance die renale Clearance der Wirkstoffe von Lidaprim, 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.

Pseudomembranöse Colitis

Bei schwerer und anhaltender Diarrhoe während oder nach der Therapie sollte an eine antibiotikaassoziierte pseudomembranöse Colitis gedacht werden. In diesem Fall ist Lidaprim sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten. Antiperistaltika sind kontraindiziert.

UV-Lichtexposition

Unter der Einnahme von Lidaprim forte kann es - vor allem bei starker UV-Lichtexposition - zu einer Photosensibilisierung kommen.

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

Lidaprim soll nicht zur Behandlung einer Streptokokken-bedingten 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

Lidaprim soll – 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 Lidaprim 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.

Vermehrtes Wachstum von nicht empfindlichen Keimen

Bei Langzeitanwendung kann es zum Überwuchern von nichtempfindlichen Keimen und Pilzen kommen. Während der Behandlung kann eine Superinfektion auftreten, das eine entsprechende Therapie erfordert.

Bei Patienten, die Trimethoprim mit Methotrexat erhielten, wurden Fälle von Panzytopenie berichtet (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lidaprim mit anderen Präparaten können folgende Wechselwirkungen auftreten:

- Klasse III – Antiarrhythmika (Amiodaron, Sotabol, Ibutilid), Dofetilid: Verlängerung der QT-Zeit und Risiko einer ventrikulären Arrhythmie. 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: 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 Lidaprim eine megaloblastische Anämie oder Panzytopenie entwickeln.
- Enalapril, Quinapril, Spironolacton: Gefahr einer **klinisch relevanten** Hyperkaliämie, besonders bei gleichzeitigen Nierenfunktionsstörung.
- Methenamin: Gefahr einer Kristallurie.
- Alkohol: kann zu einer Disulfiram-ähnlichen Reaktion führen.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Lidaprim mit Pyrazolonderivaten sollte eine synergistische Wirkung auf die Hämatopoese in Betracht gezogen werden.
- Die Ergebnisse des Pikrinsäure Tests können erhöht sein, wenn Trimethoprim verabreicht wird.
- Kaliumsparende Diuretika, wie Amilorid und Triamteren: Risiko einer Verschlimmerung der Hyperkaliämie bei gleichzeitiger Anwendung von Trimethoprim (siehe auch Abschnitt 4.4)

Wechselwirkungen, die die Stärke der Wirkung von Lidaprim 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 Lidaprim.

Wechselwirkungen, die die Stärke der Wirkung von anderen Arzneimitteln 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.
- Lidaprim verstärkt die Wirkung von Thiaziddiuretika.
- Sulfonylharnstoffe: Verstärkung der Blutzuckersenkung; **der Blutzucker muss überwacht werden!**

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit

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

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 Schläfrigkeit, Ataxie, Konzentrationsstörungen oder Halluzinationen zu unterlassen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und ihrer 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 längere Zeit).
Besonders bei Prädisposition durch Mangel an Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase kann eine hämolytische Anämie (mit Hämoglobinurie, Leukozytose, Pyrexie, Ikterus) auftreten.

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: 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: Psychosen, 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

Gefäßkrankungen

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: pseudomembranöse Kolitis

Nicht bekannt: Zahn- und/oder Zungenverfärbungen

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Anstieg von Serumtransaminasen und Bilirubin

Selten: Hepatitis, Cholestase, Lebernekrose, hepatozellulärer Ikterus, Anstieg von Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN)

Sehr selten: Pankreatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Rash

Gelegentlich: Urtikaria, Pruritus, fixe Arzneimittelexantheme, Erythema nodosum, Photosensitivität

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

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Mundtrockenheit

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: 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 sowie Blutdyskrasien und Ikterus als Spätmanifestationen.

Je nach Schwere der Überdosierung und Art der Verabreichung sind folgende Maßnahmen zu ergreifen:
Nach oraler Verabreichung: Magenspülung (die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt erfolgt üblicherweise sehr schnell und ist nach ca. 2 Stunden abgeschlossen; dies kann bei massiver Überdosierung anders sein) 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, Leukocytopenie und/oder megaloblastäre Anämie. Bei Anzeichen einer Knochenmarksdepression sollte Kalziumfolinat 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

Lidaprim 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 Lidaprim 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.

Grenzwerte

Einer aktuellen Studie von Livermore zufolge wurden für Sulfametrol/Trimethoprim bei ausgewählten Keimen sehr ähnliche 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:

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.

Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz zwischen Sulfametrol und anderen Sulfonamiden.

Antibakterielles Spektrum

Das Wirkspektrum von Lidaprim 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 Lidaprim 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 Lidaprim anzustreben. Die folgend angegebenen Informationen machen nur eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit, ob Mikroorganismen gegenüber Lidaprim 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 (methicillin-empfindlich)

Yersinia pestis

Chlamydia trachomatis

Neisseria gonorrhoeae

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

Proteus-species (indol-positiv)

Serratia marcescens

Klebsiella-Enterobacter species
Brucella species
Pseudomonas species (non-aeruginosa)
Yersinia enterocolitica
Bacteroides fragilis
Streptococcus pyogenes
Streptococcus faecalis
Staphylococcus aureus (methicillin resistant)
Nocardia species
Toxoplasma gondii
Plasmodium species
Pneumocystis jirovecii
Von Natur aus resistente Spezies
Mycobacterium spp.
Treponema pallidum
Pseudomonas aeruginosa
Mycoplasma species

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Lidaprim wird nach oraler Gabe rasch und praktisch vollständig resorbiert.

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 Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma beträgt im Mittel für aktives Sulfametrol 7,4 Stunden, für nichtmetabolisiertes Trimethoprim 8,9 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über die Niere, zum Teil durch die Galle.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Akute Toxizitätsstudien an Mäusen und Ratten zeigten, dass sich Sulfametrol in Bezug auf die akute Toxizität wie Sulfamethoxazol verhält. Die Kombination mit Trimethoprim ergibt keine Veränderung der akuten Toxizität. Die hauptsächlichsten Symptome vor dem Exitus waren Exophthalmus, respiratorischer Distress, Apathie und terminale Konvulsionen.

(LD-50) bei der Maus:

Sulfamethoxazol oral 5.000 mg/kg Körpergewicht.

Trimethoprim oral 2.000 mg/kg Körpergewicht.

Sulfamethoxazol/ Trimethoprim (5:1) oral 4.200 mg/kg Körpergewicht, intravenös 500 mg/kg Körpergewicht.

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:

Zur chronischen Toxizität wurden Studien an Ratten und Affen durchgeführt über 3 Monate mit bis zu 50fachen therapeutischen Dosierungen und über 1 Jahr mit Dosierungen, die das 12- bzw. 24fache der höchsten therapeutischen Dosierung betragen. Es wurden keine signifikanten Trimethoprim-abhängigen Symptome beobachtet. Hunde reagieren allerdings empfindlicher. Nach oraler Verabreichung einer ca. 25-fachen therapeutischen Dosis über 3 Monate traten ernsthafte toxische Erscheinungen (Gewichtsverlust und anschließender Tod, Hemmung der Hämatopoese und Leberzerfall) auf.

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 Potential

Ein teratogenes Potential 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

Magnesiumstearat
Polyvidon K 90
Maisstärke
vorgelatinierte Stärke (Maisstärke)
Titandioxid E171
Polysorbat 80
Talkum
Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (HP-M-603)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium Blisterpackungen zu 10, 15, 25, 30 und 50 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Rokitan GmbH
Große Mohrengasse 10
1020 Wien
Tel.: +4312163275
E-Mail: office@rokitan.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 16.362

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Oktober 1981
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. November 2015

10. STAND DER INFORMATION

11.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.