

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ДИРЕКЦИЯ НА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА - Приложение 1.
Клас. Рез. № 20030296
Разрешение № ВГ/МММР-56169
29.09.2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

БИСЕПТОЛ 80 mg/ml + 16 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

BISEPTOL 80 mg/ml + 16 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН И СЪСТАВ

Всеки ml от концентрата съдържа 80 mg сулфаметоксазол (*sulfamethoxazole*) и 16 mg триметоприм (*trimethoprim*).

Всяка ампула от 5 ml съдържа 400 mg сулфаметоксазол и 80 mg триметоприм.

Помощни вещества с известно действие: натрий, етанол, пропиленгликол.

Всеки милилитър концентрат съдържа 0,3 mmol (6,9 mg) натрий, 100 mg етанол 96% и 420 mg пропиленгликол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.
Безцветна или бледожълта течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Бисептол за инфузия е показан за лечение на следните инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми (вж. точка 5.1.). Бисептол е показан при възрастни, юноши, деца и кърмачета на над 6-седмична възраст.

- Лечение на остри, неусложнени инфекции на пикочните пътища.
Препоръчително е началните епизоди на неусложнените инфекции на пикочните пътища да се лекуват с еднокомпонентен антибактериален агент, отколкото с комбинация като Бисептол.
- Лечение и профилактика на пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci*, или PJP.
- Лечение на остра екзацербация на хроничен бронхит.
- Лечение и профилактика на токсоплазмоза.
- Лечение на нокардиоза.

Като цяло показанията за употреба на Бисептол за инфузия са същите като тези за пероралните форми.

Трябва да се имат предвид официалните местни препоръки за правилна употреба.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Стандартни препоръки за дозировка при остри инфекции

Възрастни и деца над 12 години

2 ампули (10 ml) на всеки 12 часа.

Деца до 12 години

Препоръчаната дозировка е приблизително 30 mg сулфаметоксазол и 6 mg триметоприм/kg телесно тегло за 24 часа, разделени на две еднакви дози. Като справка може да се използва следната схема, описана по-долу.

Деца от 6 седмици до 5 месеца: 1,25 ml на всеки 12 часа.

Деца от 6 месеца до 5 години: 2,5 ml на всеки 12 часа.

Деца от 6 до 12 години: 5 ml на всеки 12 часа.

При тежки инфекции дозата може да се увеличи до 50%.

Лечението трябва да продължи, докато пациентът няма симптоми в продължение на два дни. В мнозинството от случаите се изисква лечение поне 5 дни.

Пациенти в старческа възраст:

Вижте точка 4.4.

Нарушена чернодробна функция:

Няма налични данни относно дозировката при пациенти с нарушена чернодробна функция.

Специални препоръки при дозиране

(Ако не е посочено друго, да се използват стандартните препоръки.)

Нарушена бъбречна функция

Възрастни и деца над 12 години (няма налична информация за деца под 12-годишна възраст)

Креатининов клирънс (ml/min)

Повече от 30 ml/min

15-30 ml/min

По-малко от 15 ml/min

Препоръчителна доза

Стандартна доза

Половин стандартна доза

Употребата на лекарствения продукт не се препоръчва

Препоръчва се измерване на плазмените концентрации на сулфаметоксазол на интервали от 2 до 3 дни в проби, взети 12 часа след прилагането на Бисептол. Ако концентрацията на общия сулфаметоксазол надвишава 150 micrograms/ml лечението трябва да бъде прекратено, докато стойността падне под 120 micrograms/ml.

Пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (PJP)

Лечение

100 mg сулфаметоксазол и 20 mg триметоприм/kg телесно тегло дневно, разпределено в 2 или повече отделни дози. Лечението трябва да бъде прекъснато на перорален прием, когато е възможно и да се продължи за период от 2 седмици. Целта е да се постигнат пикови нива в



плазмата или серума на триметоприм, по-големи или равни на 5 micrograms/ml (определено при пациенти, получаващи интравенозно Бисептол в продължение на един час) (вж. точка 4.8).

Профилактика

Стандартна дозировка в продължение на рисковия период.

Токсоплазмоза

Няма консенсус по отношение на най-подходящата доза на този лекарствен продукт за лечение или профилактика на токсоплазмоза. Дозата трябва да се основава на клиничния опит. Ако лекарственият продукт се използва за профилактика, дозировката за профилактика на РСР може да бъде подходяща.

Нокардиоза

Няма консенсус по отношение на най-подходящата доза. Използвани са дози за възрастни от 6 до 8 таблетки дневно в продължение до 3 месеца (една таблетка съдържа 400 mg сулфаметоксазол и 80 mg триметоприм).

Начин на приложение

Бисептол концентрат за инфузионен разтвор е предназначен за интравенозно приложение и преди приложението трябва да се разтвори.

Бисептол трябва да се използва само през период, в който пациентът няма възможност да приеме перорално лечение, когато започването на лечението се налага спешно или за удобство на пациента, ако вече получава течности чрез инфузия. Въпреки, че Бисептол ампули е полезен при критично болни пациенти, той може да няма терапевтично предимство пред пероралния препарат. За пълните инструкции за разреждане на продукта преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към някои от активните вещества, сулфонамиди, триметоприм, котримоксазол или някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бисептол е противопоказан при пациенти с тежко увреждане на чернодробния паренхим.

Бисептол е противопоказан при тежка бъбречна недостатъчност, когато не могат да се правят повторни измервания на плазмените концентрации.

Бисептол не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за лекарствено-индуцирана имунна тромбоцитопения при използване на триметоприм или сулфонамиди.

Бисептол не трябва да се прилага при пациенти с акутна порфирия.

Бисептол не трябва да се прилага при кърмачета през първите 6 седмици след раждането.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Макар и много рядко има фатални случаи в резултат на тежки реакции, вкл. синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, фулминантна чернодробна некроза, агранулоцитоза, апластична анемия, други кръвни дискразии и свръхчувствителност на дихателните пътища.

- Докладвани са животозастрашаващите кожни реакции синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) при употребата на Бисептол.



- Пациентите трябва да бъдат съветвани за признаците и симптомите, и да бъдат стриктно проследявани за кожни реакции. Повишеният риск от поява на SJS или TEN е през първите седмици от лечението.
- Ако присъстват симптоми или признаци на SJS или TEN (напр. прогресиращи кожни обриви, често с мехурчета или лезии на лигавицата) лечението с Бисептол трябва да се прекрати (вж. точка 4.8).
- Най-добри резултати в овладяването на SJS и TEN се получават при ранна диагноза и незабавно прекратяване на всяко подозирано лекарство. Ранното отнемане е свързано с по-добра прогноза.
- Ако пациентът развие SJS или TEN при употребата на Бисептол, то лечение с Бисептол никога не трябва да се започва отново при този пациент.

Възможно е задържане на течности, когато се прилагат много високи дози, при пациенти с подлежащо кардиопулмонарно заболяване.

Трябва да се поддържа постоянен поток на уриноотделянето през цялото време на лечението. Наблюдаваните случаи на кристалурия *in vivo* са редки, въпреки че сулфонамидни кристали са открити в охладена урина от лекувани пациенти. При пациенти, страдащи от недохранване, рискът може да бъде по-висок.

При пациенти с известно увреждане на бъбреците трябва да се прилагат специални мерки. (вж. точка 4.2).

Препоръчва се редовно проследяване на кръвните елементи, когато Бисептол се дава за дълъг период, ако пациентът има фолиев дефицит или е в старческа възраст, тъй като могат да настъпят асимптоматични промени в хематологичните лабораторни тестове, поради възможен фолатен дефицит. Може да се обсъди допълнително прилагане на фолинова киселина, но с особено внимание, поради възможно взаимодействие с ефекта на антибактериалното лечение (see section 4.5).

Винаги се препоръчват специални грижи при групата пациенти в старческа възраст, тъй като те са по-чувствителни към нежелани лекарствени реакции и при тях рискът към тежки нежелани реакции е по-висок, особено ако има други рискови фактори, напр. увредена бъбречна или чернодробна функция и (или) ако използват други лекарства.

При пациенти с глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен (G-6-PD) дефицит може да настъпи хемолиза.

Бисептол трябва да бъде даван с повишено внимание на пациенти с тежка фамилна алергия или бронхиална астма.

Бисептол не трябва да се използва за лечение на стрептококов фарингит, причинен от Група А бета-хемолитични стрептококи. Ерадикацията на тези организми от орофаринкса е по-малко ефективна, отколкото при използване на пеницилин.

Отбелязано е, че триметоприм уврежда метаболизма на фенилаланин, но това не е от особено значение при пациенти с фенилкетонурия, които са на подходяща диета.

Приложението на Бисептол на пациенти с известен или подозиран риск от порфирия трябва да се избягва. И триметоприм и сулфонамидите (не само сулфаметоксазол) се свързват с клинично обостряне на порфирията.

Стриктно мониториране на серумните калий и натрий трябва да се гарантира при пациентите с риск от хиперкалиемия и хипонатриемия.



Ко-тримоксазол се асоциира с метаболитна ацидоза, когато се изключат други подлежащи причини. Препоръчва се внимателно проследяване винаги, когато се подозира метаболитна ацидоза.

Бисептол не трябва да се дава на пациенти със сериозни хематологични разстройства, освен при много внимателно наблюдение (вж. точка 4.8). Ко-тримоксазол е даван на пациенти, получаващи цитотоксично лечение с малък или без допълнителен ефект върху костния мозък или периферната кръв.

Комбинацията от антибиотици и Бисептол трябва да се използва само, ако по преценка на лекар ползата от лечението превишава възможния риск. Трябва да се обърне внимание употребата само на едно ефективно антибактериално средство.

Токсичност за дихателната система

По време на лечение с котримоксазол се съобщава за много редки, тежки случаи на токсичност за дихателната система, понякога прогресиращи до остър респираторен дистрес синдром (ARDS). Появата на белодробни симптоми като кашлица, повишена температура и диспнея, придружени от рентгенологични данни за белодробни инфилтрати и нарушаване на белодробните функции, могат да бъдат първите признаци на ARDS. При такива обстоятелства котримоксазол трябва да се преустанови и да се приложи подходящо лечение.

Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (Haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)

Много рядко са съобщавани случаи на HLH при пациенти, лекувани с котримоксазол. HLH е животозастрашаващ синдром на патологично активиране на имунната система, който се характеризира с клинични признаци и симптоми на ексцесивно системно възпаление (напр. повишена температура, хепатоспленомегалия, хипертриглицеридемия, хипофибриногенемия, висок серумен феритин, цитопении и хемофагоцитоза). Пациентите, които развиват ранни прояви на патологична имунна активация, трябва незабавно да се оценят. Ако се постави диагноза HLH, лечението с котримоксазол трябва да се прекрати.

Този лекарствен продукт съдържа 34,5 mg натрий в 5 ml, което отговаря на 1,73% от препоръчвания от WHO при диета дневен прием на натрий за възрастни, който е 2 g натрий.

Това лекарство може да се разрежда преди прилагането му (вж. точка 6.6.). Ако в разтворителя се съдържа натрий, то той трябва да се има предвид при пресмятане на общото съдържание на натрий в готовия разтвор. За по-подробна информация за съдържанието на натрий в разтворителя, отнесете се до продуктовата информация, предоставена от производителя му.

Този лекарствен продукт съдържа 500 mg алкохол (етанол) в 5 ml, което е еквивалентно на 11,88 ml бира или 4,95 ml вино.

Доза 1,9 ml от това лекарство, приложена на дете на възраст от 6 седмици, с тегло 5 kg ще доведе до експозиция 38 mg/kg етанол, което може да предизвика покачване на концентрацията на алкохол в кръвта (BAC) с около 6,3 mg/100 ml.

Доза от 15 ml от това лекарство, приложена на възрастен с тегло 70 kg, ще доведе до експозиция 21,4 mg/kg, етанол което може да предизвика покачване на концентрацията на алкохол в кръвта (BAC) с приблизително 3,6 mg/100 ml.

За сравнение, при употребата от възрастен на чаша вино или 500 ml бира, концентрацията на алкохол в кръвта е вероятно да бъде около 50 mg/100 ml.

Едновременното приложение с лекарства, съдържащи напр. пропиленгликол или етанол може да доведе до кумулиране на етанол и да предизвика нежелани ефекти, по-специално при малки деца с нисък или недоразвит метаболитен капацитет.



Този лекарствен продукт съдържа 420 mg пропиленгликол в един милилитър, което отговаря на 2100 mg/5 ml. Едновременното приложение с който и да е субстрат на алкохолдеhidрогеназата, като етанол, може да причини нежелани реакции при деца под 5-годишна възраст.

Въпреки, че не е установено пропиленгликол да е токсичен за репродукцията и развитието при животни или хора, той може да достигне до плода и е установен в майчиното мляко. Следователно, прилагането на пропиленгликол при бременни и кърмачки трябва да се обсъжда индивидуално. Вижте също точка 4.6.

Необходимо е клинично наблюдение при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция, тъй като са докладвани различни нежелани реакции, свързани с пропиленгликол като бъбречна дисфункция (остра тубуларна некроза), остра бъбречна недостатъчност и чернодробна дисфункция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействие с лабораторни тестове

Триметоприм може да повлияе резултатите при определяне на серумния/плазменния креатинин, когато се използва реакция с пикринова киселина в алкална среда. Резултатът може да е с около 10% по-високи стойности. Креатининовият клирънс е редуциран: реналната тубулна секреция на креатинин е намалена от 23% на 9%, докато гломерулната филтрация остава непроменена.

Зидовудин

В някои случаи едновременното прилагане със зидовудин може да повиши риска от хематологични нежелани реакции към ко-тримоксазол. Ако едновременното лечение е необходимо, трябва да се има предвид мониториране на хематологичните параметри.

Циклоспорин

Наблюдавано е обратимо нарушение на бъбречната функция при пациенти, лекувани с ко-тримоксазол и циклоспорин след бъбречна трансплантация.

Рифампицин

Едновременното прилагане на рифампицин и ко-тримоксазол води до съкращаване на плазменния полуживот на триметоприм след период около 1 седмица. Смята се, че това не е от клинично значение.

Когато триметоприм се прилага заедно с лекарства, формиращи катиони при физиологично рН и които частично се екскретират посредством активна бъбречна секреция (напр. прокаинамид, амантадин), съществува възможност за конкурентно инхибиране на този процес, което може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на едното или двете лекарства.

Диуретици (тиазиди)

При пациенти в старческа възраст, които приемат едновременно диуретици, главно тиазиди, изглежда има повишен риск към тромбоцитопения, със или без пурпура.

Пириметамин

Обичайните съобщения предполагат, че пациентите, получаващи пириметамин за профилактика на малария в дози по-големи от 25 mg седмично, могат да развият мегалобластна анемия, ако се прилагат едновременно с ко-тримоксазол.

Варфарин

Показано е, че ко-тримоксазол потенцира антикоагулантната активност на варфарин чрез стереоселективно потискане на метаболизма. Сулфаметоксазол може да измести варфарин от местата на свързване с албумин в плазмата *in vitro*. Препоръчва се внимателен контрол на антикоагулантната терапия по време на лечението с Бисептол.



Фенитоин

Ко-тримоксазол удължава полуживота на фенитоин и ако се прилагат едновременно, предписващият трябва да внимава за излишен ефект на фенитоин. Препоръчва се стриктно мониториране на състоянието на пациента и съдържанието на фенитоин в серума.

Дигоксин

Установено е, че едновременното прилагане на триметоприм и дигоксин повишава пропорционално нивата на дигоксин при пациенти в старческа възраст.

Метотрексат

Ко-тримоксазол може да повиши плазмените нива на свободния метотрексат. Ако лечение с ко-тримоксазол се смята за подходящо при пациенти, получаващи други антифолатни лекарства като метотрексат, то трябва да се обсъди добавяне на фолат (вж. точка 4.4).

Триметоприм взаимодейства с измерването на метотрексат в серума, когато се използва дихидрофолат редуктаза от *Lactobacillus casei*. Няма взаимодействие, когато метотрексат се измерва с радиоимунен метод.

Ламивудин

Прилагането на триметоприм/сулфаметоксазол 160 mg/800 mg (ко-тримоксазол) причинява 40% повишаване на експозицията на ламивудин, поради триметопримовата компонента. Ламивудин няма ефект върху фармакокинетиката на триметоприм или сулфаметоксазол.

Сулфанилурейнни хипогликемични средства

Взаимодействието със сулфанилурейнни хипогликемични средства не е обичайно, но е докладвано потенциране.

Хиперкалиемия

Трябва да се внимава при пациенти, приемащи всякакви други лекарства, които предизвикват хиперкалиемия, напр. ACE инхибитори, ангиотензин-рецепторни блокери и калий-съхраняващи диуретици, като спиронолактон. Едновременната им употреба с триметоприм-сулфаметоксазол (ко-тримоксазол) може да доведе до клиничнозначима хиперкалиемия.

Репаглинид

Триметоприм може да повиши експозицията на репаглинид, което може да доведе до хипогликемия.

Фолинова киселина

Показано е, че добавянето на фолинова киселина взаимодейства с антимикробната ефикасност на триметоприм-сулфаметоксазол. Това е наблюдавано при профилактика и лечение на пневмония, предизвикана от *Pneumocystis jirovecii*.

Контрацептиви

Докладвано е липса на действие на контрацептиви при едновременно прилагане на антибиотици. Механизмът на това действие не е изяснен. Жени, които са на лечение с антибиотици трябва да използват допълнителен бариерен метод към пероралния контрацептив или да изберат друг метод на контрацепция.

Азатиоприн

Има противоречие в клинични съобщения относно взаимодействието между азатиоприн и триметоприм-сулфаметоксазол, водещо до сериозни хематологични отклонения от нормата.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Триметоприм и сулфаметоксазол преминават през плацентата и тяхната безопасност при бременни жени не е установена. Проучвания за контрол на отделни случаи показват, че може да има връзка между експозицията към фолатни антагонисти и вродени дефекти при хората.

Триметоприм е фолатен антагонист и в проучвания при животни двете съставки е показано, че причиняват аномалии на фетуса (вж. точка 5.3).

Бисептол не трябва да се използва по време на бременност, особено през първия триместър, освен ако не е крайно необходимо. Трябва да се обърне внимание на добавяне на фолиева киселина, ако Бисептол се употребява по време на бременността.

Сулфаметоксазол се конкурира с билирубин за свързване с плазмения албумин. Тъй като значително количество лекарство, получено от майката, персистира за няколко дни при новороденото, може да има риск от преципитиране или обостряне на неонаталната хипербилирубинемия и свързан с това теоретичен риск от керниктер, когато Бисептол се прилага на майката близо до деня на раждането. Този теоретичен риск се отнася особено за деца с повишен риск към хипербилирубинемия като тези, които са преждевременно родени и тези с глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит.

Кърмене

Компонентите на Бисептол (триметоприм и сулфаметоксазол) се екскретират в майчиното мляко. Прилагането на Бисептол трябва да се избягва през късната бременност и при кърмещи майки, когато майката или бебето имат или са с повишен риск към поява на хипербилирубинемия. В допълнение, прилагането на Бисептол трябва да се избягва при бебета, по-малки от осем седмици, от гледна точка на предразположението на малките бебета към хипербилирубинемия. Вижте също т. 4.4 за повече информация относно съдържанието на етанол в тази лекарствена форма.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания относно ефекта на ко-тримоксазол върху способността за шофиране и работа с машини. Не може да се предвиди вреден ефект върху тези дейности въз основа на фармакологията на лекарството. Въпреки това клиничният статус на пациента и профилът на нежелани реакции на ко-тримоксазол трябва да се имат предвид, когато се обсъжда способността на пациента за работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Тъй като ко-тримоксазол съдържа триметоприм и сулфонамид, очаква се типът и честотата на нежеланите реакции да съответстват на честотата (продължителността) на тяхната употреба до сега.

Използвани са данни от публикувани обширни клинични изпитвания, за да се установи честотата на много обичайни до редки нежелани реакции.

Първоначално са били установени много редки нежелани реакции при анализ на данни след продажбите и по тази причина се отнасят по-скоро към отразяващата статистика, отколкото се считат за "истинска" честота.

В допълнение, нежеланите реакции могат да варират в тяхната разпространеност в зависимост от симптомите.



Нежеланите лекарствени реакции са категоризирани съгласно системно-органични класове, като се използва следната конвенция:

много чести ($\geq 1/10$),

чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),

нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$),

редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$),

с неизвестна честота (от наличните данни не може да се направи оценка).

Инфекции и инфестации

Чести: необичайно бърз гъбичен растеж.

Много редки: псевдомембранозен колит.

Нарушения на кръвта и лимфата

Много редки: левкопения, неутропения, тромбоцитопения, агранулоцитоза, мегалобластна анемия, апластична анемия, хемолитична анемия, метхемоглобинемия, еозинофилия, пурпура, хемолиза при определени податливи пациенти с G-6-PD дефицит.

Нарушения на имунната система

Много редки: серумна болест, анафилактична реакция, алергичен миокардит, свръхчувствителност, васкулит наподобяващ Шонлайн-Хенох пурпура, периартеритис нодоза, системен лупус еритематозус.

Тежки реакции на свръхчувствителност, асоциирани с PJP*, обрив, пирексия, неутропения, тромбоцитопения, повишени нива на чернодробните ензими, хиперкалиемия, хипонатриемия, рабдомиолиза.

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: хиперкалиемия.

Много редки: хипогликемия, хипонатриемия, понижен апетит, метаболитна ацидоза.

Психични нарушения:

Много редки: депресия, халюцинации.

С неизвестна честота: психотични разстройства.

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие.

Много редки: асептичен менингит*, конвулсии, периферна невропатия, атаксия, замаяване.

Асептичният менингит бързо отзвучава след спиране на лечението, но е възвратим при някои случаи на повторна експозиция на ко-тримоксазол или само на триметоприм.

Нарушения на очите

Много редки: увеит

Нарушения на ухото и лабиринта

Много редки: вертиго, тинитус

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: кашлица*, диспнея*, белодробни инфилтрати*.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, диария.

Нечести - повръщане.

Много редки - глосит, стоматит, псевдомембранозен колит, панкреатит.



Хепатобилиарни нарушения

Много редки: холестатична жълтеница*, чернодробна некроза*, повишение на серумните трансaminaзи, повишение на билирубиновите нива.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Чести - обрив.

Много редки – реакции на фоточувствителност, ексфолиативен дерматит, ангиоедем, фиксиран лекарствен обрив, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson (SJS), и токсична епидермална некролиза (TEN) (вж. точка 4.4).

С неизвестна честота: остра фебрилна неутрофилна дерматоза (синдром на Sweet).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много редки - артралгия и миалгия.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: нарушена бъбречна функция (понякога докладвана като бъбречна недостатъчност), тубулоинтерстициален нефрит и увеитен синдром, тубуларна ренална ацидоза.

* Вижте описанията на избраните нежелани реакции.

Описания на избрани нежелани реакции

Асептичен менингит

Асептичният менингит бързо отшумява при спиране на лекарството, но има няколко случая на възвращаемост при реекспозиция, както с ко-тримоксазол, така и само с триметоприм.

Белодробни реакции на свръхчувствителност

Кашлица, диспнея и белодробна инфилтрация могат да бъдат ранни индикатори за респираторна свръхчувствителност, която, макар и рядко, е била фатална.

Хепатобилиарни нарушения

Холестатичната жълтеница и чернодробната некроза могат да бъдат фатални.

Тежки кожни нежелани реакции

Докладвани са синдром на Stevens-Johnson (SJS) токсична епидермална некролиза (TEN) (вж. точка 4.4)

Ефекти, свързани с лечението на Pневмоcystis jiroveci пневмония (PJP):

Много редки: тежки реакции на свръхчувствителност, обрив, пирексия, неутропения, тромбоцитопения, повишени чернодробни ензими, хиперкалиемия, хипонатриемия, рабдомиолиза.

При високите дозировки, използвани за лечение на PJP са докладвани тежки реакции на свръхчувствителност, налагащи спешно прекратяване на лечението.

При признаци на костно-мозъчна недостатъчност се прилага калциев фолилат (5-10 mg/дневно).

Тежки реакции на свръхчувствителност са докладвани при пациенти с PJP при ре-експозиция на триметоприм-сулфаметоксазол, понякога след дозов интервал от няколко дни.

Рабдомиолиза е била наблюдавана при HIV позитивни пациенти, получаващи триметоприм-сулфаметоксазол за лечение или профилактика на PJP.

За овладяване на свързаните с ко-тримоксазол реакции на свръхчувствителност може едновременно да се приложи интравенозен дифенхидрамин чрез продължителна инфузия, когато ко-тримоксазол се използва за лечение на PJP.



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Максимално поносимата доза при хора не е известна.

Гадене, повръщане, замаяност, и объркване е вероятно да са симптоми на предозиране. Съобщава се също за депресия на костния мозък при тежко предозиране с триметоприм.

Лечение

В зависимост от състоянието на бъбречната функция, при слабо отделяне на урина се препоръчва прилагане на течности. И триметоприм и активният сулфаметоксазол се диализират чрез хемодиализа. Перитонеалната диализа не е ефективна.

В случай на известно, подозирано или инцидентно предозиране, спрете лечението.

Ацидификацията на урината ще повиши елиминирането на триметоприм. Алкализиране на урината плюс индуцирана диуреза ще повиши елиминирането на сулфаметоксазол. Алкализирането ще редуцира степента на елиминиране на триметоприм. Калциев фолинат ще прекрати ефекта на триметоприм, водещ до фолатен дефицит за костния мозък, ако това се случи. Препоръчват се общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системна употреба, комбинации от сулфонамиди и триметоприм, включително деривати; АТС код J01EE01

Механизъм на действие

Бисептол е антибактериално лекарствено средство, комбиниран продукт на две активни вещества - триметоприм и сулфаметоксазол.

Сулфаметоксазол конкурентно инхибира усвояването на пара-аминобензоената киселина (РАВА) по време на синтеза на дихидрофолат от бактериалните клетки, при което настъпва бактериостаза. Триметоприм се свързва с и обратимо инхибира бактериалната дихидрофолат редуктаза (DHFR), ензим който е активен във фолатния метаболитен път, превръщайки дихидрофолат в тетраhydroфолат. В зависимост от условията ефектът може да бъде бактерициден. По този начин триметоприм и сулфаметоксазол блокират две последователни стъпки от синтеза на пурините и следователно и на нуклеиновите киселини, незаменими за много бактерии. Това действие има за резултат усилването на активността *in vitro* между двете съставки.



Триметоприм се свързва към плазмидната DHFR, но по-слабо, отколкото към бактериалния ензим. Афинитетът на триметоприм към DHFR на бозайниците е около 50 000 пъти по-слаб, отколкото към съответния бактериален ензим.

Резистентност

In vitro проучвания са показали, че бактериалната резистентност се развива по-бавно при комбинацията триметоприм и сулфаметоксазол, отколкото при двете съставки поотделно.

Резистентност към сулфаметоксазол може да се получи по различни механизми. Бактериални мутации предизвикват повишаване концентрацията на ПАВА, като по този начин надделяват над сулфаметоксазол в редуцията на инхибиращия ефект върху дихидроптероат синтетазата. Друг механизъм на резистентност е плазмидно обусловен и дава като резултат продукцията на изменена дихидроптероат синтетаза, с намален афинитет към сулфаметоксазол, в сравнение с дивия тип ензим.

Резистентност към триметоприм настъпва с плазмидно-обусловена мутация, чрез която се получава променена дихидрофолат редуктаза с намален афинитет към триметоприм в сравнение с дивия тип ензим.

Много често срещани патогенни бактерии са чувствителни *in vitro* към триметоприм и сулфаметоксазол при концентрации много по-ниски от тези, които се достигат в кръвта, тъканните течности и урината след прилагане на препоръчителните дози. Както при други антибиотици обаче, *in vitro* активността не винаги корелира с клиничната ефикасност, която е показана и трябва да се отбележи, че задоволителни тестове за чувствителност дават резултати само с препоръчителните хранителни среди, в които няма инхибиращи субстанции, в частност тимидин и тимин.

Брепкойнт на EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) за граници на възприемчивост

Enterobacteriaceae: S ≤ 2 R > 4

S. maltophilia: S ≤ 4 R > 4

Acinetobacter: S ≤ 2 R > 4

Staphylococcus: S ≤ 2 R > 4

Enterococcus: S ≤ 0.032 R > 1

Streptococcus ABCG: S ≤ 1 R > 2

Streptococcus pneumoniae: S ≤ 1 R > 2

Haemophilus influenzae: S ≤ 0.5 R > 1

Moraxella catarrhalis: S ≤ 0.5 R > 1

Pseudomonas aeruginosa и други *ne-enterobacteriaceae*: S ≤ 2* R > 4*

S = чувствителни, R = резистентни. *Това са възможности по CLSI тъй като EUCAST не са понастоящем налични за тези организми.

Триметоприм: сулфаметоксазол в съотношение 1:19. Брепкойнт са дадени като концентрация на триметоприм.

Антибактериален спектър

Доминирането на резистентността може да варира географски и по време за избрани видове, и е желателна локална информация за резистентността, особено за лечение на сериозни инфекции. Ако се налага, трябва да се потърси мнение на експерт, ако локално е спорна резистентността на някои



видове инфекции. Тази информация дава приблизително указание за вероятността даден микроорганизъм да е чувствителен към триметоприм/сулфаметоксазол или не.

Възможности за въздействие на триметоприм/сулфаметоксазол срещу някои бактерии са показани в таблицата по-долу:

| |
|--|
| Обикновено чувствителни щамове: |
| Грам-положителни аероби: <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| Грам-отрицателни аероби: <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Yersinia</i> spp. |
| Щамове, при които придобитата резистентност може да е проблем: |
| Грам-положителни аероби: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Nocardia</i> spp. <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| Грам-отрицателни аероби: <i>Citrobacter</i> spp. <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> |
| Наследствено-резистентни организми: |
| Грам-отрицателни аероби: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Shigella</i> spp. <i>Vibrio cholerae</i> |

Много от щамове на *Bacteroides fragilis* са чувствителни. Някои щамове *Campylobacter fetus* подвид *jejuni* и *Chlamydia* са чувствителни без данни за синергизъм. Някои разновидности на нетуберкулозни микобактерии са чувствителни към сулфаметоксазол, но не и към триметоприм. Микоплазмите, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium tuberculosis* и *Treponema pallidum* са нечувствителни.



Задоволителна чувствителност се постига само с препоръчаните хранителни среди, свободни от инхибиращи субстанции, особено тимидин и тимин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пиковите плазмени нива на триметоприм/сулфаметоксазол са по-високи и се достигат по-бързо след 1 час интравенозна инфузия на ко-тримоксазол 16 mg/80 mg/ml отколкото при перорално приложение на еквивалентна доза ко-тримоксазол. Плазмените концентрации, полуелиминационният живот и степента на екскреция чрез урината не показват значителна разлика при пероралния и интравенозния начин на приложение на ко-тримоксазол.

Разпределение

Приблизително 50% от триметоприм в плазмата е свързан с протеин.

Тъканните нива на триметоприм са като цяло по-високи от съответните плазмени нива. Белите дробове и бъбреците показват особено високи концентрации. Концентрациите на триметоприм в жлъчката, простатната течност и тъкан, слюнката и вагиналният секрет надвишават тези в плазмата. Нивата във телесните течности, кърмата, цереброспиналната течност, течността в средното ухо, синувиялната течност и тъканната (интерстициалната) течност са подходящи за антибактериална активност. Триметоприм преминава в амниотичната течност и тъканите на плода, достигайки концентрации приблизително като тези в майчиния серум.

Приблизително 66% от сулфаметоксазол в плазмата е свързан с протеин.

Концентрацията на активния сулфаметоксазол в амниотичната течност, водните телесни течности, жлъчката, цереброспиналната течност, течността в средното ухо, слюнката, синувиялната и тъканната (интерстициалната) течности е в рамките на 20% to 50% от тази на плазмената концентрация.

Биотрансформация

Триметоприм не индуцира собствения си метаболизъм и следователно, на тази основа не се изисква модификация на дозата по време на дългосрочно лечение.

Елиминиране

Полуживотът на триметоприм при човек е в интервала 8,6 до 17 часа, ако бъбречната функция е нормална. Той се увеличава с фактор 1,5 до 3,0, когато креатининовият клирънс е по-малък от 10 ml/минута. Изглежда няма значима разлика при пациенти в старческа възраст, в сравнение с по-млади такива.

Основният път на екскреция на триметоприм е чрез бъбреците и приблизително 50% от дозата се екскретира в урината за 24 часа като непроменено лекарство. Идентифицирани са няколко метаболити на триметоприм в урината. Концентрацията на триметоприм в урината варира значително.

Полуживотът на сулфаметоксазол при лица с нормална бъбречна функция е в интервала 9 до 11 часа. Няма разлика в полуживота на активния сулфаметоксазол при намалена бъбречна функция, но има удължение на полуживота на главния ацетилиран метаболит, когато креатининовият клирънс е под 25 ml/минута.

Основният път на екскреция на сулфаметоксазол е чрез бъбреците; между 15% и 30% от дозата се открива в урината в активна форма. При по-възрастни пациенти има редуциран бъбречен клирънс на сулфаметоксазол.



Специални популации пациенти

Бъбречно увреждане

Елиминационният полуживот на триметоприм се повишава с фактор 1,5-3,0, когато креатининовия клирънс е по-малко от 10 ml/min. когато креатининовия клирънс падне под 30 ml/min дозата на котримоксазол трябва да се намали. (вж. section 4.2).

Чернодробно увреждане

Трябва да се внимава при лечение на пациенти с тежка чернодробно паренхимно увреждане, тъй като може да има промяна в абсорбцията и биотрансформацията на триметоприм и сулфаметоксазол.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст е наблюдавана слаба редукция в бъбречния клирънс на сулфаметоксазол, но не и на триметоприм.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на двата компонента на Бисептол, триметоприм (TMP) и сулфаметоксазол (SMZ), е зависима от възрастта при педиатричната популация с нормална бъбречна функция. Елиминирането на TMP-SMZ е редуцирано при новородени, по време на първите два месеца на живота, след което и TMP и SMZ показват по-високо елиминиране, с по-висок клирънс на организма и по-къс елиминационен полуживот. Разликите са най-изразени при малки кърмачета (>1,7 месеца до 24 месеца) и намаляват с увеличаване на възрастта, сравнено с малки деца (1-годишни до 3,6-годишни), деца (7,5-годишни <10-годишни) и възрастни (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Репродуктивна токсичност.

При дози, по-големи от препоръчаните терапевтични дози при човек е доказано, че триметоприм и сулфаметоксазол причиняват незарастнало небце и други фетални аномалии у плъхове, което е типична находка за фолатните антагонисти. Тези ефекти на триметоприм могат да бъдат предотвратени чрез прилагане на фолат в диетата. При зайци е наблюдавана загуба на плода в дози на триметоприм, по-високи от терапевтичните при човек.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Пропиленгликол (E 1520)

Етанол 96%

Натриев хидроксид

Етаноламин

Натриев хидроксид 10% разтвор (за коригиране на pH)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Приготвеният разтвор за инфузия на Бисептол не трябва да се смесва с други лекарства или разтворители за инфузия, извън тези, изброени в точка 6.6.



6.3 Срок на годност

30 месеца

Срок на годност след разреждане

Химична и физична стабилност при употреба е установена за 6 часа при 25°C след разреждане на продукта (вж. точка 6.6). От микробиологична гледна точка разреденият продукт трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение са отговорност на използващия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Съхранявайте ампулите в оригиналната опаковка, за да предпазите от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 ампули от 5 ml в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Лекарственият продукт трябва да бъде прилаган като бавна капкова инфузия, след предварително разреждане. Старателно приготвен до пълно разтваряне, разтворът трябва да бъде използван веднага. Да не се използва, ако приготвеният разтвор има опалесценция или утайка.

Разтворът трябва да бъде приготвен в съответствие със следната схема:

- 1 ампула (5 ml) се разтваря в 125 ml разтворител.
- 2 ампули (10 ml) се разтварят в 250 ml разтворител.
- 3 ампули (15 ml) се разтварят в 500 ml разтворител.

Като разтворители могат да бъдат използвани:

- 5% и 10% разтвор на глюкоза
- 0,9% разтвор на натриев хлорид
- Рингер разтвор
- 0,45% разтвор на натриев хлорид с 2,5% разтвор на глюкоза

Да не се използват други разтворители.

Срок на годност след разтваряне – вижте точка 6.3.

Забележка: Продължителността на инфузията трябва да бъде от един до един и половина часа, но това трябва да се съобрази с нуждата от течности на пациента. Ако пациентът не може да приема голям обем течности, се допуска използването на разтвор с по-висока концентрация на котримоксазол – 5 ml от препарата да се разтворят в 75 ml 5%-ен разтвор на глюкоза. Лекарственият продукт да не се прилага като интравенозна болусна инфузия.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Warsaw Pharmaceutical Works Polfa S.A.
22/24 Karolkowa Str.; 01-207 Warsaw, Полша



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20030296

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

08.05.2003/21.05.2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

29.07.2021

