

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бисептол 400 mg/ 80 mg таблетки
Biseptol 400 mg / 80 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение I

Към Рег. № 20000049

Разрешение № B6/M/M/6-45705

Одобрение № / 29-05-2019

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 400 mg сулфаметоксазол (sulfamethoxazole) и 80 mg триметоприм (trimetoprim).

Пълен списък на помощните вещества – виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Бели таблетки с жълтеникав нюанс, кръгли, двуплоскостни, с гладка повърхност без разронени краища, от едната страна с гравирани знак "-" и буквите "Bs" над него.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

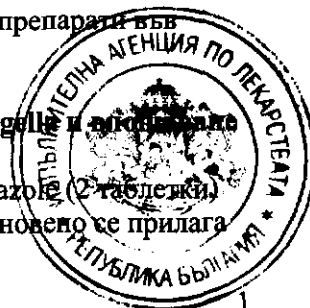
- Уроинфекции, причинени от чувствителни щамове *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* и *Proteus vulgaris*.
Забележка: За предпочитане е неподатливи уроинфекции да се лекуват с един антибактериален лекарствен продукт.
- Остър Otitis media, причинен от чувствителни щамове на *Str. pneumoniae* и *H. influenzae*, в случай, че лекарят прецени, че прилагането на Cotrimoxazole е по-оправдано от даването на един антибиотик.
- Влошаване на хронични бронхити, причинени от чувствителни щамове на *Streptococcus pneumoniae* lub *H. Influenzae*, ако лекарят прецени, че прилагането на комплексен медицински продукт е по-благоприятно от монотерапия.
- Стомашно-чревни инфекции, причинени от бактерии *Shigella*.
- Микробиологично потвърдена пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) и предпазване от инфектиране с микроба при пациенти с намален имунитет (напр. СПИН).
- Диария на пътешественика при възрастни, причинена от ентеропатогенни щамове *E. coli*.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Деца под 6 години: не се препоръчва поради риск от аспирация. Налични са препарати във формата на суспензия за деца под 6 години.

Уроинфекции, стомашно-чревни инфекции, причинени от бактерии *Shigella* и *Shigella* на хронични бронхити при възрастни:

Обикновеният режим на дозиране включва прилагането на 960 mg Cotrimoxazole (2 таблетки) през устата два пъти дневно. При уроинфекции лекарственият продукт обикновено се прилага



от 10 до 14 дни; при влошени хронични бронхити – 14 дни; при стомашно-чревни инфекции, причинени от бактерии *Shigella* – 5 дни.

Уроинфекции, стомашно-чревни инфекции, причинени от бактерии *Shigella* и остър Otitis media при деца:

Обикновено 48 mg/kg на телесно тегло/ден на две отделни дози на всеки 12 часа. Не прилагайте по-високи дози от предписаните за възрастни!

При уроинфекции и остър Otitis media лекарственият продукт се прилага 10 дни; при инфекции, причинени от бактерии *Shigella* – 5 дни.

Пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) при възрастни и деца:

Препоръчителната доза за пациенти с потвърдена инфекция е 90-120 mg Cotrimoxazole на килограм телесно тегло на ден на отделни дози, приемани на всеки 6 часа за период от 14 до 21 дни.

Превенция на инфекции, причинени от *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*):

Възрастни: 960 mg Cotrimoxazole (2 таблетки) веднъж дневно в продължение на 7 дни.

Деца: 900 mg Cotrimoxazole/m² телесна площ на две равни отделни дози на всеки 12 часа в продължение на 3 последователни дни от седмицата. Максималната дневна доза е 1920 mg (4 таблетки).

Диария на пътешественика при възрастни, причинена от ентеропатогенен щам *E. coli*.

Препоръчителната доза е 960 mg (2 таблетки) на всеки 12 часа.

Дозировка при пациенти с бъбречна недостатъчност:

Дозата при пациенти с креатининов клирънс 15-30 ml/min следва да бъде наполовина намалена; ако креатининовият клирънс е по-нисък от 15 ml/min, не се препоръчва прилагането на Cotrimoxazole.

Начин на прилагане:

Таблетките не бива да се разделят.

Лекарственият продукт се прилага перорално по време на хранене или веднага след това. В течение на лечението пациентът да пие много течности.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към Cotrimoxazole (сулфаметоксазол с триметоприм), някои от ексципиентите, сулфонамиди или триметоприм;
- Диагностицирано увреждане на чернодробния паранхим;
- Тежка бъбречна недостатъчност, когато нивото на лекарствения продукт в серума не може да бъде определено;
- Тежки хематологични смущения;
- Мегалобластна анемия, причинена от недостиг на фолиева киселина;
- Недостиг на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа (възможна хемолиза);
- Деца под 2 месеца (риск от ядрена жълтеница).
- Бременност и кърмене

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Отбелязани са редки случаи на живото-застрашаващи усложнения, свързани с прилагането на сулфонамиди, включително синдром на Стивън-Джонсън, синдром на Лайъл, остра некроза на черния дроб, апластична анемия, агранулоцитоза, други нарушения в състава на кръвта и хиперчувствителност на дихателната система (белодробна инфилтрация).

В случай, че лечението с Cotrimoxazole е придружено от: обрив, възпалено гърло, висока температура, болки в ставите, кашлица, задух или жълтеница, това може да е индикация за редки, но потенциално възможни нежелани ефекти и приемът на лекарството трябва да бъде прекратен.

Прилагането на Cotrimoxazole при стрептококов фарингит се оказва неуспешно в голям брой от случаите, тъй като лекарството не унищожава бактериите. Cotrimoxazole не е подходящ за лечение на стрептококов фарингит или възпаление на сливиците.

Cotrimoxazole трябва да се прилага с внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност (виж 4.2), с недостиг на фолиева киселина (напр. по-възрастни пациенти, алкохолици, пациенти, лекувани с антиконвулсивни лекарства, при пациенти със синдром на малабсорбция и с недохранване), при пациенти с тежки алергични реакции или страдащи от бронхиална астма.

Повишен риск от тежки нежелани ефекти при прилагането на Cotrimoxazole, включително бъбречна или чернодробна недостатъчност, се проявява при по-възрастни пациенти. Най-често отбелязваните тежки нежелани реакции, появяващи се при по-възрастни пациенти са тежки кожни реакции, подтискане на костномозъчните функции и тромбоцитопения с или без пурпура. Едновременното приемане на диуретици повишава риска от пурпура.

Нежелани реакции се проявяват по-често при пациенти, страдащи от СПИН, лекувани с Cotrimoxazole поради инфекции, причинени от *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Такива нежелани реакции включват обрив, висока температура, левкопения, повишение в серума на трансферазната активност, хиперкалиемия и хипонатриемия.

Както и при други антибактериални лекарства, по време на лечението с Cotrimoxazole може да се наблюдава псевдомембранозен колит.

Курсът на болестта може да бъде от лек до живото-застрашаващ. Следователно е много важно болестта да е правилно диагностицирана, когато прилагането на антибактериалното лекарство има за резултат диария. Терапията с антибактериалното лекарство влияе върху физиологичната флора на дебелото черво и може да има за резултат значителното повишаване на броя анаеробни бактерии. Токсините, произвеждани от *Clostridium difficile* са сред основните причинители на колит.

Прекратяването на приема на лекарството е обикновено достатъчно в леките случаи на псевдомембранозен колит. В средно тежките и тежки случаи на пациента трябва да му се дават течности, електролити, протеини и антибактериални агенти с цел контрол на *Clostridium difficile* (метронидазол или ванкомицин). На пациента не трябва да се дават лекарствени продукти подтискащи перисталтиката или такива с констипационен ефект.

Продуктът съдържа парахидроксибензоати, които могат да причинят алергични реакции (възможни са късни реакции).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тиазидни диуретици

Едновременното приемане на Cotrimoxazole с някои диуретици, особено тиазиди, увеличава риска от тромбоцитопения.

Антитромботични лекарства



Cotrimoxazole може да интензифицира ефекта от антитромботичните лекарства до степен, налагаща промяна на дозата.

Фенитоин

Cotrimoxazole подтиска метаболизма на фенитоин; периодът на полуразпад на фенитоин при пациенти, приемащи двете лекарства, се удължава средно с 39%, докато фенитоиновият клирънс се намалява средно с 27%.

Метотрексат

Cotrimoxazole увеличава серумното ниво на свободните фракции метотрексат, поради изместването му от протеинови комплекси.

Производни на сулфонилурея

При едновременен прием Cotrimoxazole може да интензифицира действието на антидиабетни лекарствени продукти производни на сулфонилурея и може да причини риск от хипогликемия.

Дигоксин

Cotrimoxazole може да повиши серумното ниво на дигоксин при някои по-възрастни пациенти.

Трициклични антидепресанти

Cotrimoxazole може да намали ефикасността на трицикличните антидепресанти.

Циклоспорин

При пациенти с трансплантиран бъбрек, лекувани с Cotrimoxazole и циклоспорин, се отбелязват временни смущения във функциите на трансплантирания бъбрек, които се изразяват в повишено ниво на креатинин в серума, което вероятно е причинено от действието на триметоприм.

Приметамин

Cotrimoxazole с приметамин може да причини мегалобластна анемия.

Химически сулфонамидите са подобни на някои антитироидни лекарства, диуретици (ацетоламид и тиазид) и перорални антидиабетни лекарства, което може да причини кръстосана алергия.

Антикоагуланти

Повишени са ефектите на аценокумарол и варфарин.

Антидиабетични средства

Повишен ефект на сулфонилурейни продукти.

АСЕ инхибитори

Риск от тежка хиперкалиемия

Анестетици

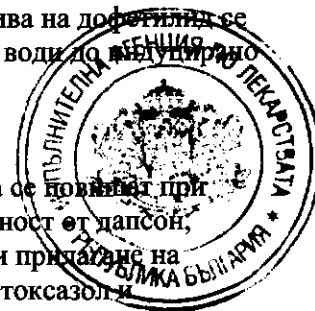
Повишават риска от метхемоглобинемия, когато сулфонамидите се приемат с прилокаин.

Антиаритмични средства

Повишен риск от камерни аритмии при прием с амиодарон. Плазмените нива на дофетилид се повишават значимо при приемане с триметоприм/ сулфаметоксазол, което води до удължаване от дофетилид удължаване на QT интервала и риск от аритмия.

Антибактериални средства

Серумните нива на дапсон и триметоприм/сулфаметоксазол е възможно да се повишат при комбинирано приемане. Необходимо е повишено внимание поради токсичност от дапсон, причиняваща метхемоглобинемия. Рискът от кристалурия се повишава при приемане на сулфонамиди с метенамин. Едновременен прием на триметоприм/сулфаметоксазол и



рифампицин може да доведе до повишени нива на рифампицин и със полуживот на триметоприм.

Антифолатни средства

Ако се прилагат такива средства е необходимо да се обърне допълнителен прием на фолати.

Антималарични лекарства

Риск от мегалобластна анемия при дози на пириметамин, надвишаващи 25mg седмично.

Антивирусни средства

Повишават се плазмените концентрации на ламивудин, високи дози триметоприм/сулфаметоксазол трябва да се избягват. Едновременно лечение със зидовудин може да повиши риска от хематологични нежелани реакции към триметоприм/сулфаметоксазол. Плазмените концентрации на залцитабин е възможно да се повишат от триметоприм/сулфаметоксазол.

Катиони при физиологично рН

Плазмените концентрации на триметоприм и/или прокаинамид и/или амантадин могат да се повишат еднопосочно или двупосочно.

Клозатин

Да се избягва едновременна употреба, поради повишен риск от фатална агранулоцитоза.

Калиев аминобензоат

Потиска ефекта на сулфонамидите.

Лабораторни тестове

Съобщава се, че триметоприм и сулфонамидите повлияват диагностичните тестове, вкл. Серумни нива на метотрексат и креатинин, урея, глюкоза в урината и тестовите за уробилиноген.

Салицилати

Усилват сулфонамидното действие.

Антиацидни продукти

Намаляват резорбцията на сулфаметоксазол.

Барбитурати

Усилват токсичността на триметоприм.

При едновременно приемане с индометацин са наблюдава повишено ниво на сулфаметоксазол.

Влияние върху резултати от лабораторни изследвания:

- Триметоприм може да промени резултатите от анализа на серумния метотрексат чрез ензимен метод, но не влияе върху резултатите от анализи, извършвани чрез радиоимунологични методи.
- Cotrimoxazole може да повиши средно с 10% резултатите от анализа на креатинин по метода на Яфе (с алкален пикрат).

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Много високи дози Cotrimoxazole, прилагани при експерименти с животни, причиняват аномалии в ембрионалното развитие, типични за влиянието на антагонистите на фолиевата киселина.



Няма прецизни и добре контролирани проучвания на употребата на Cotrimoxazole при бременни жени.

Бисептол не бива да се използва по време на бременност, особено в първия триместър, освен при абсолютна необходимост. Добавка на фолат се назначава, ако Бисептол се прилага при бременни.

Кърмене

Както триметоприм, така и сулфаметоксазол преминават в кърмата. Не се препоръчва приемането на Cotrimoxazole при кърмене.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Лекарственият продукт обикновено не оказва влияние върху психофизичното състояние, способността за шофиране и работа с машини в движение.

Въпреки това, ако се появят нежелани реакции като главоболие, конвулсии, нервност, умора, трябва да се внимава по време на шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани ефекти

Най-често проявяващите се неразположения са тези на стомашно-чревния тракт (гадене, повръщане) и кожни промени (обрив, уртикария).

Следната практика е използвана при класификацията на нежеланите реакции по отношение на честотата: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100 < 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); неизвестни (не могат да бъдат преценени на база на наличните данни).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: левкопения, неутропения, тромбоцитопения.

Много редки: агранулоцитоза, мегалобластна анемия, апластична анемия, хемолитична анемия, метхемоглобинемия, еозинофилия.

Неизвестни: хипопротромбинемия.

Нарушение на имунната система

Чести: алергични обриви

Много редки: синдром на серумна болест, анафилактични реакции (включително тежки и живото-застрашаващи), висока температура по причина лекарството, ангиоедема, алергичен миокардит, пурпура на Хенох-Шьонлайн, артериитис нодоза, подобен на лупус синдром, симптоми на свръхчувствителност на дихателната система.

Неизвестни: конвулсии, конюнктивна и склерална хиперемия.

Нарушения на кожата и подкожни тъкани

Чести: кожни реакции (например обрив, уртикария, сърбеж)

Много редки: фоточувствителност, ексфолиативен дерматит, еритема мултиформе, синдром на Стивън-Джонсън, синдром на Лайъл (токсична епидермална некроза).

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки: хиперкалиемия, хипонатриемия, хипогликемия, липса на апетит.

Психични нарушения

Много редки: депресия, халюцинации.

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие.



Много редки: световъртеж, асептичен менингит, конвулсии, периферен неврит, атаксия, шум в ушите.

Неизвестни: апатия, нервност.

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения

Много редки: задух, кашлица, белодробна инфилтрация.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, повръщане.

Редки: диария, глосит, стоматит.

Много редки: псевдомембранозен колит, панкреатит.

Неизвестни: коремни болки.

Хепатобилиарни нарушения

Много редки: повишена активност на чернодробните ензими, хепатити, понякога придружени от холестатична жълтеница или некроза на черния дроб.

Скелетно-мускулни нарушения и нарушения на съединителната тъкан

Много редки: болки в ставите, болки в мускулите.

Нарушения на бъбреците и пикочната система

Много редки: кристалурия, бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит, повишение на нивото на небелтъчния азот, повишаване на креатининовите нива, влошаване на диурезата.

Неизвестни: токсичен нефротичен синдром с анурия или олигурия.

Общи разстройства и странични ефекти при прием

Неизвестни: слабост, умора, безсъние.

4.9 Предозиране

Не се знае каква е живото-застрашаващата доза Cotrimoxazole.

Предозирането със сулфонамиди причинява: загуба на апетит, стомашни болки, гадене, повръщане, световъртеж, главоболие, сънливост, загуба на съзнание. Може да се появи висока температура, кръв или кристали в урината. На по-късен етап може да се появи подтискане на костномозъчните функции и жълтеница. Острото предозиране с триметоприм може да причини гадене, повръщане, световъртеж, главоболие, депресия, разстройства на съзнанието, подтискане на костномозъчните функции. Процедурата, която трябва да се следва, включва отстраняване на лекарството от стомашно-чревния тракт (стомашна промивка или повръщане) и даване на пациента на големи количества течности, ако диурезата е недостатъчна и бъбречната функция е нормална. Окисляването на урината улеснява елиминацията на триметоприм, но може да увеличи риска от кристализация на сулфонамид в бъбреците. Трябва да се следи кръвната картина, състава на електролитите в серума и другите биохимични параметри на пациента. Съответните процедури трябва да се следват, ако се появи костномозъчно увреждане или жълтеница. Ефикасността от хемодиализата е средна, а перитонеалната диализа е неефективна.

Хронично отравяне: продължителното приемане на големи дози Cotrimoxazole може да причини подтискане на костномозъчната функция, което се проявява като тромбоцитопения, левкопения или мегалобластна анемия. В случай, че се появят симптоми на костномозъчни увреждания, трябва да се приложи левковорин, като според някои автори препоръчителната доза е 5-15 мг/ден.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: комбинации от сулфонамиди и триметоприм, включително производни.

АТС код: J01EE01

Бисептол 400 mg/80 mg съдържа сулфонамид – сулфаметоксазол - и триметоприм. Комбинацията в съотношение 5:1 от съединенията носи името Cotrimoxazole. Това е комплексен антибактериален лекарствен продукт, който съдържа сулфаметоксазол – сулфонамид със средна продължителност на действие, инхибитор на синтеза на фолиевата киселина чрез конкурентен антагонизъм с парааминобензоената киселина – и триметоприм, който е инхибитор на бактериалната редуктаза на дихидрофолиевата киселина, което улеснява синтеза на биологично активната тетраhydroфолиева киселина. Комбинацията от компонентите, които действат върху една и съща верига биохимични реакции, има за резултат синергизъм на антибактериалното действие. Счита се, че комбинацията на двете лекарствени средства има негативен ефект върху развитието на бактериалната резистентност, която е по-бавна в сравнение с използването на едното средство.

Cotrimoxazole действа *in vitro* върху *Escherichia coli* (включително ентеропатогенни щамове), индолпозитивни щамове на *Proteus spp.* (включително *P. vulgaris*), *Morganella morganii*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Shigella flexneri*, *S. sonnei*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*).

5.2 Фармакокинетични свойства

Двата компонента на лекарствения продукт се абсорбират бързо от стомашно-чревния тракт. Максималното серумно ниво на двата компонента се достига от 1 до 4 часа след прием през устата. Триметоприм се свързва със серумните протеини на 70%, сулфаметоксазол – на 44-62%. Дистрибуцията на всяко съединение е различна. Сулфонамидът прониква само в клетъчното пространство, докато триметоприм се разпространява във всички телесни течности. Високи концентрации на триметоприм се откриват в бронхиалните жлези, простатната жлеза и жлъчката. Концентрациите на сулфаметоксазол в телесните течности са по-ниски. Двете съединения се откриват в терапевтични концентрации в слюнката, вагиналният секрет и в течността на средното ухо. Нивото на дистрибуция за сулфаметоксазол е 0.36 L/kg и за триметоприм – 2.0 L/kg. Двете вещества се метаболизират в черния дроб; сулфонамидът основно чрез ацетилиране и съединяване с глюкуроновата киселина, а триметоприм – чрез оксидация и хидроксилация.

Двете съединения се изхвърлят чрез бъбреците чрез гломерулна филтрация и активна тубуларна екскреция. Концентрациите на активната съставка в уреята са много по-високи отколкото в кръвта. В рамките на 72 часа, 84.5% от постата доза сулфонамид и 66.8% от дозата триметоприм се отделят с урината.

Периодите на полуразпад в серума са съответно 10 часа за сулфаметоксазол и 8-10 часа за триметоприм. Периодите на полуразпад при пациенти с бъбречна недостатъчност са по-дълги, което предполага промяна на дозата.

Сулфаметоксазол и триметоприм преминават в кърмата и кръвотока на плода.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни на базата на конвенционални фармакологични проучванията показват безопасността на прилагането, токсичните свойства след многократен прием и потенциалните карциногенни свойства, както и генотоксични, ембриотоксични и тератогенни ефекта, не показват конкретни рискове за хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Картофено нишесте
Талк
Магнезиев стеарат
Поливинил алкохол
Метил парахидроксibenзоат
Пропил парахидроксibenзоат
Пропиленгликол

6.2 Несъвместимост

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте в оригиналната опаковка при температура до 25°C!

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/Al блистер в картонена кутия.

20 таблетки (1 блистер съдържа 20 таблетки)

28 таблетки (1 блистер съдържа 14 таблетки)

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и друг вид третиране

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000049

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

04.02.2000/29.03.2006/27.05.2017

10. ДАТА НА ИЗМЕНЕНИЕ НА ТЕКСТА

08/02/2019

