

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бисептол 100 mg/ 20 mg таблетки  
Biseptol 100 mg/20 mg tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 100 mg сулфаметоксазол и 20 mg триметоприм. Пълен списък на ексципиентите - виж точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

### 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 влошаване на хронични бронхити при възрастни:**

Обикновеният режим на дозиране включва прилагането на 960 mg Cotrimoxazole (8 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.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20000048
Разрешение №	BG/MKH/6-45623
Одобрение №	21-05-2019



**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 (8 таблетки) веднъж дневно в продължение на 7 дни.

Деца: 900 mg Cotrimoxazole/m<sup>2</sup> 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 (16 таблетки).

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

Препоръчителната доза е 960 mg (8 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**

- Свърхчувствителност 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;
- Мегалабластична анемия, причинена от недостиг на фолиева киселина;
- Недостиг на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа (възможна хемолитиза);
- Деца под 2 месеца (риск от ядрена жълтеница);
- Бременност и кърмене

#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

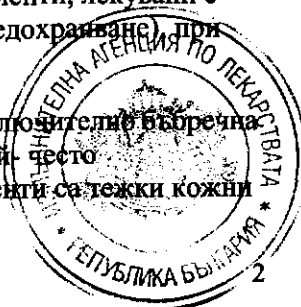
Отбелязани са редки случаи на живото-застрашаващи усложнения, свързани с прилагането на сулфонамиди, включително синдром на Стивън-Джонсън, синдром на Лайъл, остра некроза на черния дроб, апластична анемия, агранулоцитоза, други нарушения в състава на кръвта и хиперчувствителност на дихателната система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

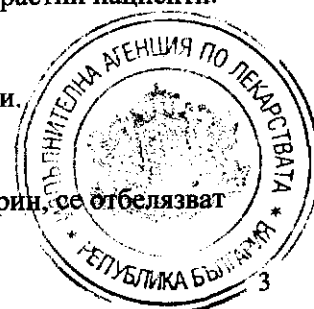
Cotrimoxazole може да повиши серумното ниво на дигоксин при някои по-възрастни пациенти.

##### *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 антигироидни 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 индуцирано 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 прилагане на сулфонамиди с метенамин. Едновременен прием на триметоприм/сулфаметоксазол и рифампицин може да доведе до повишени нива на рифампицин и къс 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 25 mg 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.

#### Клозапин

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

#### Калиев аминокбензоат

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 тестовете 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 на 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 кожните 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.

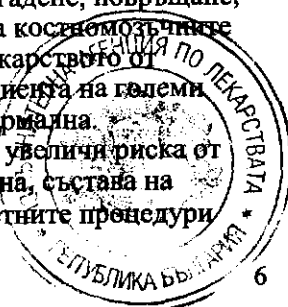
#### **Общи разстройства и странични ефекти при прием**

**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 100 mg/20 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.

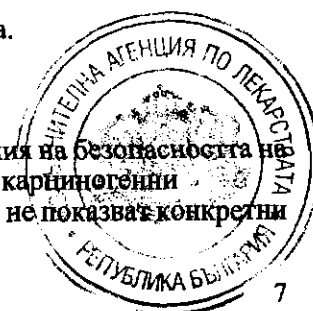
Двете съединения се изхвърлят чрез бъбреците чрез гломерулна филтрация и активна тубуларна екскреция. Концентрациите на активната съставка в уреята са много по-високи отколкото в кръвта. В рамките на 72 часа, 84.5% от поетата доза сулфонамид и 66.8% от дозата триметоприм се отделят с урината.

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 проучвания на безопасността не прилагането, токсичните свойства след многократен прием и потенциалните карциногенни свойства, както и генотоксични, ембриотоксични и тератогенни изследвания, не показват конкретни



рискове за хората.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на ексципиентите**

Картофено нишесте	42.25 mg
Талк	3.75 mg
Магнезиев стеарат	1.25 mg
Поливинил алкохол	0.75 mg
Метил парахидроксибензоат	0.15 mg
Пропил парахидроксибензоат	0.10 mg
Пропилен гликол	1.75 mg

### **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)  
Съклен флакон в картонена кутия  
20 таблетки /1 флакон съдържа 20 таблетки/

### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и друг вид третиране**

Няма специални изисквания

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА И ПРОИЗВОДИТЕЛ**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20000048

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО**

04.02.2000/29.03.2006

## **10. ДАТА НА ИЗМЕНЕНИЕ НА ТЕКСТА**

08.02.2019

