

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА (Bulgarian version)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BISEPTOL 80 mg/ml + 16 mg/ml – 5 ml
БИСЕПТОЛ 80 mg/ml + 16 mg/ml – 5 ml

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
КЪМ РУ	И-4982, 25.05.09
Добро:	35/14.04.09

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от разтвора съдържа 96 mg cotrimoxazole:
80 mg *Sulphamethoxazole* (сулфаметоксазол) и 16 mg *Trimethoprim* (триметоприм).

1 ампула от 5 ml съдържа 400 mg Сулфаметоксазол и 80 mg Триметоприм.

Помощни вещества – виж раздел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Показания за лечение

Лечение на остри и хронично обострени инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми, изискващи парентерална терапия:

- Остри и хронични инфекции на бъбреците и пикочните пътища
- Остра екзацербация на хроничен бронхит и лечение и профилактика на пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*
- Инфекции на храносмилателния тракт (тифоид, паратифоид, шигелоза и състояния на носителство свързано с тях)
- Кожни инфекции
- Менингит
- Токсоплазмоза

4.2. Дозировка и начин на приложение

Деца от 3 до 12 години

I.v. инфузии от 36 mg/kg/24 часа, разделени на 2 равни дози.

Възрастни и деца над 12 години

По 960 mg (2 амп.) на всеки 12 часа.

При тежки инфекции на пикочните пътища и шигелоза – до 1440 mg (1.44 g, 3 амп.).

По изключение може да бъдат инфузирани по 960 mg на всеки 8 часа в продължение на 3 дни.

При инфекции с *Pneumocystis carinii* – 120 mg/kg/24 часа, разделени на 4 еднакви дози за 14 дни.

При пациенти с **бъбречна недостатъчност** (креатининов клирънс 15 – 30 ml/min) да се назначава половината от препоръчаната доза.

Начин на приложение

Лекарственият продукт трябва да се прилага като бавна капкова инфузия, след разтваряне с подходящ разтворител (вж. част 6.6). Да не се използват други



(SPCh, Labelling and Mock-ups, PIL)

разтворители, освен изброените и да не се смесва с инфузионни разтвори. Лекарственият продукт да не се прилага като болусна интравенозна инфузия.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към сулфонамиди или триметоприм
- Глюкозо- 6- фосфат дехидрогеназен дефицит
- Тежко бъбречно или чернодробно увреждане (креатининов клирънс под 15 ml/min.)
- Увреждане на кръвотворния апарат
- Макроцитна анемия
- Бременност и кърмене
- При недоносени, новородени и бебета под 3 месеца съществува опасност от керниктер
- Деца под 3 години

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- Да не се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс под 30 ml/min)
- Високите дози, особено при кахетични пациенти могат да доведат до кристалурия
- Високите дози могат да причинят хипонатриемия (да се намали обемът на разтвора за разреждане)
- Препоръчва се хематологичен контрол при продължително лечение, при пациенти в напреднала възраст или с фолиев дефицит
- Появата на кожни или хематологични реакции, както и диария изисква незабавно прекратяване на лечението
- Продуктът съдържа бензилов алкохол, противопоказан при бебета и деца до 3 години
- При възрастни пациенти съществува повишен риск от поява на тежки нежелани реакции, в т.ч. бъбречна или чернодробна недостатъчност, кожни реакции, подтискане на костно- мозъчната функция и тромбоцитопения.
- Една ампула от препарата съдържа 0.5 g етанол, което е потенциална опасност за страдащи от чернодробни заболявания; алкохолизъм, епилепсия, мозъчни увреждания или заболявания, както за бременни и деца под 3 години. Етанолът може да промени или засили действието на други лекарствени продукти.
- Biseptol 480 amp. съдържа натриев метабисулфит, който може да причини алергичен тип реакции, включително анафилактични симптоми и бронхоспазъм при чувствителни хора, особено тези с анамнеза за астма или алергия.
- Лекарственият продукт съдържа пропилен гликол, поради което продължителната употреба може да доведе до лактатна ацидоза.

4.5. Взаимодействие с други медицински продукти и други форми на взаимодействие

- Biseptol усилва токсичните ефекти на:
фенитоина (сулфаметоксазолът и триметопримът удължават времето на полу-живот на фенитоина и усилват действието му, необходимо е мониториране на плазмените концентрации),
пероралните антикоагуланти, деривати на варфарина (удължава протромбиновото време и времето на кървене),



(SPCh, Labelling and Mock-ups, PIL)

пероралните противодиабетни сулфанилурейни лекарствени продукти (риск от хипогликемия),
антагонистите на фолиевата киселина, напр. метотрексат (усилва миелотоксичното му действие),
тиопентала.

- Приложен едновременно с циклоспорин, намалява плазмените концентрации и причинява необратима нефротоксичност.
- Ацидиращите медикаменти (напр. високи дози вит. С), хексамин и нестероидните препарати (индометацин, фенилбутазон, салицилати, сулфапиразон) потенцират ефекта на бисептола и неговата токсичност (риск от кристалурия).
- Р-аминосалициловата киселина, барбитуратите, примидонът, потенцират токсичността на триметоприма.
- При свързване с пириметамин (антималарийно лекарство) в дози от 25 mg седмично, бисептолът може да предизвика мегалобластна анемия. Такава терапевтична комбинация не се препоръчва.
- При възрастни пациенти, приемащи успоредно някои диуретици (предимно тиазидни) бисептолът може да увеличи честотата на тромбоцитопенията.
- Трябва да се има в предвид, че едновременното прилагане на котримоксазол и рифампицин за около седмица води до скъсяване на времето на полу-живот на триметоприма. Това обаче е с несъществена клинична важност.
- При възрастни пациенти едновременното прилагане на триметоприм и дигоксин може да доведе до повишаване на серумната концентрация на дигоксина.

Влияние върху резултатите от лабораторни тестове

Котримоксазолът може да се намеси в измерването на степента на конкурентното свързване на метотрексата с плазмените протеини, защото като протеин в тези тестове е използвана бактериална дихидрофолатна дехидрогеназа.

Влиянието върху резултатите остава незабелязано, тъй като определянето на количеството на метотрексата става с радиоимунен анализ.

Наличието на котримоксазол може също да промени резултатите (до около 10%) на Jaffe реакцията, която използва пикрати за установяване на количеството на креатинина.

4.6. Бременност и кърмене

Да не се прилага по време на бременност и кърмене.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не оказва влияние върху шофирането и работата с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Тъй като co-trimoxazole 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 чрез анализ на данни след продажбите и по тази причина се отнасят по-скоро към отразяващата статистика, отколкото се считат за " истинска " честота.



(SPCh, Labelling and Mock-ups, PIL)

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

Следната схема е използвана за класификация на нежеланите реакции според тяхната честота:

Много чести 1/10, чести 1/100 и <1/10, не чести 1/1000 и <1/100, редки 1/10 000 и < 1/1000, много редки <1/ 10 000.

Инфекции:

Чести - Монилиаза.

Нарушения на кръвна и лимфна система:

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 от страна на имунната система:

Много редки - Серумна болест, анафилаксия, алергичен миокардит, ангиоедема, медикаментозна треска, алергичен васкулит наподобяващ Хенох- Шонлайн пурпура, периартериитис нодоза, системен лупус еритематозус.

Метаболитни нарушения:

Много чести - Хиперкалиемия

Много редки - Хипогликемия, хипонатриемия, анорексия.

Психични нарушения:

Много редки - Депресия, халюцинации.

Нарушения от страна на нервната система:

Чести - главоболие

Много редки - Асептичен менингит, конвулсии, периферен неврит, атаксия, вертиго, шум в ушите, виене на свят.

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

Нарушения дихателната система:

Много редки - Кашлица, белодробни инфилтрати.

Кашлицата и белодробните инфилтрати могат да бъдат ранни признаци на респираторна свръхчувствителност, която макар и много рядко може да бъде фатална.

Нарушения на гастроинтестиналната система:

Чести - Гадене, диария.

Не чести - Повръщане.

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

Зрителни нарушения:

Много редки - увеит.



Нарушения от страна на жлъчката и черния дроб:

Много редки - Повишение на серумните трансаминази, повишение на билирубиновите нива, холестатична жълтеница, чернодробна некроза.

Холестатичната жълтеница и чернодробната некроза могат да бъдат фатални.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести - Кожни обриви

Много редки - Фоточувствителност, ексфолиативен дерматит, еритема мултиформе, Стивънс -Джонсън синдром, синдром на Lyell /токсична епидермална некролиза/. Този синдром е свързан с висока смъртност.

Нарушения на мускуло - скелетната система и съединителната тъкан:

Много редки - артралгия и миалгия.

Нарушения в отделителната система:

Много редки - нарушена бъбречна функция /понякога докладвана като бъбречна недостатъчност/, интерстициален нефрит.

Ефекти, свързани с лечението на Pn. carinii Pneumonitis - РСР

Много редки - Тежки реакции на свръхчувствителност, обрив, треска, неутропения, тромбоцитопения, повишени чернодробни ензими, хиперкалиемия, хипонатриемия, рабдомиолиза.

При високите дозировки, използвани за лечение на РСР 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 РСР при ре-експозиция на co-trimoxazole, понякога след дозов интервал от няколко дни.

Рабдомиолиза е била наблюдавана при HIV позитивни пациенти, получаващи co-trimoxazole за лечение или профилактика на РСР.

4.9.Предозиране

Максимално поносима доза на препарата при хора не е установена.

Симптомите при предозиране са: загуба на апетит, коликообразни болки, гадене, повръщане, замаяност, главоболие, сомнолентност, загуба на съзнание. Съобщава се също за температура, хематурия и кристалурия.

Късни симптоми на предозиране може да се манифестират с промени в кръвната картина и жълтеница.

Симптомите на тежко предозиране на триметоприм включват: гадене, повръщане, замаяност, главоболие, обърканост и подтискане на костно- мозъчната функция.

Необходими са пълни кръвни изследвания, включително електролити, кръвна картина с диференциално броене. Ако има доказателства за значителни промени в кръвната картина или жълтеница, подходящо лечение трябва да започне незабавно.

За елиминирането на триметоприм и котримоксазол перитонеалната диализа е неефективна, а хемодиализата е само частично ефективна.

Хронично предозиране

Продължително прилагане на котримоксазол във високи дози може да доведе до подтискане на костно- мозъчната функция, проявяваща се като тромбоцитопения, левкопения, мегалобластна анемия. Подтискането на костно- мозъчната функция изисква



(SPCh, Labelling and Mock-ups, PIL)

прекръпяване на прилагането на лекарствения продукт и назначаване на калциев фолилат в дози от 3.0 mg до 6.0 mg веднъж дневно за 5 – 7 дни (или еквивалентни дози фолиева киселина).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група АТС код: J 01 EE 01

5.1. Фармакодинамични свойства

Бисептолт е антибактериално средство за системно приложение, комбиниран продукт на триметоприм и сулфаметоксазол. Те действат синергично чрез потискане на различни етапи от биосинтеза на фолиевата киселина, което води до потискане синтеза на бактериалната ДНК. Комбинацията показва по-силен антибактериален ефект и причинява по-рядко поява на резистентни щамове, отколкото всяка от съставките поотделно.

5.2. Фармакокинетични свойства

След венозно инфузиране на еднократна доза от Biseptol 80 mg/ml + 16 mg/ml – 5 ml

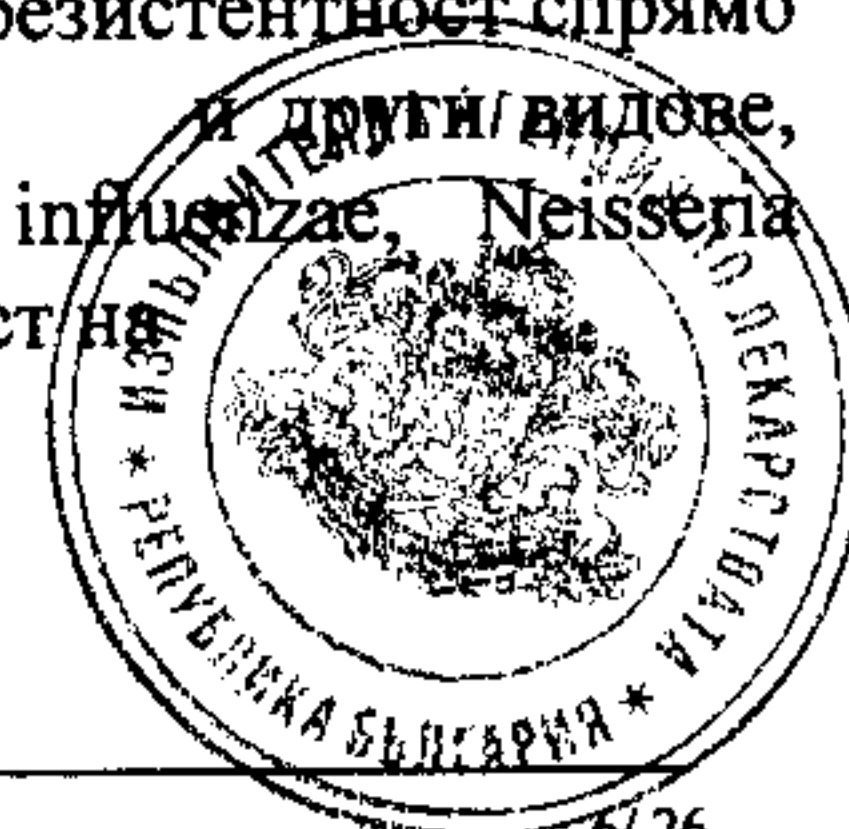
Сулфаметоксазол

- Плазмената концентрация е около 40 µg/ml. Преминава в тъканите и телесните течности, цереброспиналната течност, простатата.
- Достига високи концентрации в бъбреците, течността в средното ухо, бронхиалните секрети.
- Преминава в кърмата и през плацентарната бариера.
- Среден плазмен полуживот 9 – 11 часа.
- С плазмените белтъци се свързват 66%.
- В черния дроб 85% метаболизира до неактивни метаболити, 20% се екскретират с урината в непроменена форма.

Триметоприм

- Върховата плазмена концентрация е около 1 µg/ml. Както сулфаметоксазола, триметопримът преминава в тъканите и телесните течности, белите дробове, бронхиалните и вагиналните секрети, кърмата и преминава през плацентарната бариера.
- Средният плазмен полуживот е 10 – 12 часа.
- С плазмените белтъци се свързват 45%.
- Около 20 – 25% метаболизира в черния дроб до неактивни метаболити.

Антибактериалната активност на Biseptol amp. включва Грам (+) бактерии (стрептококи, стафилококи, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, по-малка срещу Грам (-) бактерии, като *Enterobacteriaceae* (типове *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, някои щамове на *Escherichia coli*, *Moraxella* (бивша *Branhamella*) *catarrhalis*, *Haemophilus ducreyi*, някои щамове на *H. influenzae*, *Legionella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Brucella* spp., и *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Campylobacter* spp. Наскоро е наблюдавана увеличаваща се резистентност спрямо сулфонамидите на Грам (-) бактерии (главно *Escherichia coli* и други видове, причиняващи инфекции на пикочните пътища, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*). От друга страна, наблюдаваната по-рано резистентност на



(SPCh, Labelling and Mock-ups, PIL)

Neisseria gonorrhoeae и **Streptococcus pyogenes** е намаляла. Бактериалната резистентност към BISEPTOL амп. се отнася главно за **Haemophilus influenzae** и **Enterobacteriaceae**.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Приложението на продукта в течение на повече от 14 дни изисква често провеждане на пълна кръвна картина.

Токсичност: LD₅₀ котримоксазол инжектиран при мишки е 700 mg/kg телесна маса. При плъхове и зайци, LD₅₀ е по-висока от 500 mg/kg телесна маса.

Симптомите наблюдавани при мишки, плъхове и зайци след инжектиране на котримоксазол са: атаксия, моторни нарушения, забавени реакции, припадъци и тремор, подтискане на дишането.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на помощните вещества

Пропиленгликол
Натриев хидроксид
Етанол 760 g/l
Бензилов алкохол
Натриев метабисулфит
Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

Да не се прилага едновременно с миелотоксични лекарствени продукти.

6.3. Срок на годност

5 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се пази от светлина.

Пазете далеч от достига и поле зрението на деца.

6.5. Естество и съдържание на контейнера

10 ампули от 5 ml в картонена кутия с всички необходими означения и информационна листовка.

6.6. Инструкции за употреба и транспортиране

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 приготвения разтвор има опалесценция или утаяване.

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

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.

Забележка: Ако пациента не може да приема голям обем течности, се допуска използването на разтвор с по-висока концентрация на котримоксазол - 5 ml от препаратата 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

№ II-7238/08.05.2003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

08.05.2003

10. ДАТА НА ПРЕРАБОТКА НА ТЕКСТА

03.2009

