


02

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

1. Наименование на лекарствения продукт
Biseptol 480
Бисептол 480

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	
693/28.03.06	

2. Количествен и качествен състав на лекарственото вещество
1 таблетка Бисептол 480 съдържа 480 mg Co-trimoxazole:
Sulfamethoxazole 400 mg
Trimethoprim 80 mg

3. Лекарствена форма
Таблетки

4. Клинични данни
4.1. Показания

- Уроинфекции, причинени от чувствителни *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Morganella morganii*, щамове *Proteus mirabilis* и *Proteus vulgaris*.
Внимание: При неусложнени уроинфекции първоначално да се приложи монотерапия с антибактериален продукт.
- Остър otitis media, причинен от чувствителни щамове *Str. pneumoniae* и *H. influenzae*, ако по мнение на лекуващия лекар приложението на комбиниран лекарствен продукт е по-подходящо от монотерапия с антибиотик.
- Влошаване на хроничен бронхит, причинено от чувствителни щамове *Str. pneumoniae* и *H. influenzae*, ако по мнението на лекуващия лекар приложението на комбиниран лекарствен продукт е по-подходящо от монотерапия.
- Стомашночревни инфекции, причинени от *Shigella*.
- Микробиологично потвърдена пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii* и превенция от инфектиране с тях при пациенти с нарушен имунитет (напр. СПИН).
- Диария на пътешественика при възрастни, причинена от ентеропатогенен щам *E. coli*.



4.2. Дозировка и начин на приложение

- **Уроинфекции, стомашночревни инфекции, причинени от Shigella, както и влошаване на хроничен бронхит при възрастни**
Обикновено 960 mg Co-trimoxazole (2 таблетки), перорално 2 пъти дневно.
При уроинфекции лекарственият продукт се прилага в продължение на 10- 14 дни.
При влошаване на хроничен бронхит – в продължение на 14 дни.
При стомашночревния инфекции, причинени от Shigella– в продължение на 5 дни.
- **Уроинфекции, стомашночревни инфекции, причинени от Shigella и остър otitis media при деца**
Обикновено 48 mg/kg телесно тегло дневно, на две дози- всеки 12 часа. Да не се надвишава дозата за възрастни.
При уроинфекции и остър otitis media, лекарственият продукт обикновено се прилага в продължение на 10 дни, а при инфекции на стомашночревния тракт, причинени от Shigella – в продължение на 5 дни.
- **Пневмония, причинена от Pneumocystis carinii при деца и възрастни**
Препоръчителната доза при пациенти с потвърдена инфекция е 90 до 120 mg Co-trimoxazole/ kg телесно тегло дневно, на разделни дози- на всеки 6 часа в продължение на 14- 21 дни.
- **Превенция на инфекции, причинени от Pneumocystis carinii**
Възрастни: 960 mg Co-trimoxazole веднъж дневно в продължение на 7 дни.
Деца: 900 mg Co-trimoxazole/m² телесна площ дневно на две равни разделни дози всеки 12 часа, в продължение на три дни последователно. Максималната дневна доза е 1920 mg (4 таблетки).
- **Диария на пътешественика при възрастни, причинена от ентеропатогенен щам E. coli:**
Препоръчваната доза е 960 mg (2 таблетки) на всеки 12 часа.
- **Дозировка при пациенти с бъбречна недостатъчност**
При пациенти с клирънс на креатинина 15- 30ml/min., дозата трябва да се намали наполовина; при клирънс под 15ml/ min., прилагане на Co-trimoxazole не се препоръчва.



Начин на прилагане:

Лекарственият продукт се прилага перорално, по време на или след хранене. При лечение с Co-trimoxazole да се приемат много течности.

4.3.Противопоказания

- Свръхчувствителност към сулфонамиди, триметоприм или Co-trimoxazole
- Диагностицирано паренхимно увреждане на черния дроб
- Тежка бъбречна недостатъчност, когато определянето на нивото на лекарствения продукт в плазмата е невъзможно
- Тежки хематологични разстройства
- Мегалобластна анемия, причинена от недостиг на фолиева киселина
- Недостиг на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа (възможна хемолиза)
- Деца на възраст под 2 месеца (възможен керниктер).

4.4.Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Отбелязани са редки случаи на животозастрашаващи усложнения, свързани с прилагането на сулфонамид, вкл.синдром на Stevens-Johnson, синдром на Lyell, остра хепатонекроза, апластична анемия, агранулоцитоза, други нарушения на броя на кръвните клетки, както и реакции на свръхчувствителност от страна на дихателната система. Ако по време на лечението с Co-trimoxazole се наблюдават обрив, възпалено гърло, треска, болки в ставите, кашлица, диспнея или жълтеница, това може да е показател за много редки, но потенциално опасни нежелани лекарствени реакции и сигнал за незабавно прекратяване прилагането на лекарствения продукт.

Прилагането на Co-trimoxazole при стрептококов фарингит в сравнително голям брой случаи не постига бактерициден ефект. Co-trimoxazole не е подходящ за лечение на стрептококов фарингит и възпаление на сливиците (ангина).

Co-trimoxazole трябва да се прилага с внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност, с дефицит на фолиева киселина (напр. по-възрастни пациенти, алкохолици, пациенти лекувани с антиепилептични лекарствени продукти, пациенти с малабсорбционен синдром и такива с недохранване), при пациенти с тежки алергични реакции и бронхиална астма.



При по-възрастните пациенти, съществува повишен риск от тежки нежелани лекарствени реакции към Co-trimoxazole, включително бъбречна и чернодробна недостатъчност. Най-често те включват тежки кожни реакции, подтискане функцията на костния мозък и тромбоцитопения с или без пурпура. Едновременното прилагане на диуретици увеличава риска от пурпура.

При пациенти със СПИН, лекувани с Co-trimoxazole, поради инфекция от *Pneumocystis carinii*, по-често се наблюдават нежелани лекарствени реакции под формата на обриви, треска, левкопения, повишена активност на серумните трансаминази, хиперкалиемия и хипонатриемия. По време на лечение с Co-trimoxazole може да се наблюдава псевдомембранозен колит (подобно на лечението с други антибактериални продукти). Развитието на болестта може да бъде от леко до животозастрашаващо. Затова е важно да се постави точна диагноза на състоянието при пациенти с диария по време на лечение с лекарствения продукт.

Антибактериалната терапия влияе на физиологичната флора в колона и може да причини прекомерен растеж на анаеробни пръчковидни бактерии. Токсините, произведени от *Clostridium difficile* са една от главните причини за колит. В леките случаи на псевдомембранозен колит, прекратяването на приложението на лекарствения продукт е достатъчно. В среднотежките и тежките случаи, пациентът трябва да приема течности, електролити, протеини и антибактериални лекарствени продукти, ефективни срещу *Clostridium difficile* (метронидазол и ванкомицин). Не трябва да се прилагат забавящи перисталтиката продукти, както и такива за лечение на диария.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

- При по-възрастни пациенти, комбинацията между Co-trimoxazole и диуретик, особено тиазиди, увеличава риска от тромбоцитопения.
- Co-trimoxazole може да интензифицира ефекта на антитромботичните лекарствени продукти до степен, налагаща промяна на дозата.
- Co-trimoxazole подтиска метаболизма на фенитоин; при пациенти, които ги приемат едновременно- времето на полуживот на фенитоин се увеличава средно с 39%, а клирънсът му се понижава средно с 27%.



- Co-trimoxazole увеличава серумната концентрация на свободните фракции метотрексат, поради изместването на метотрексат от връзките му с протеини.
- Co-trimoxazole може да усилва ефекта на едновременно прилагани антидиабетни лекарствени продукти, производни на сулфанилурей, и може да причини хипогликемия.
- Co-trimoxazole може да увеличи концентрацията на дигоксин в плазмата при по-възрастни пациенти.
- Co-trimoxazole може да намали ефикасността на трицикличните антидепресанти.
- При пациенти след бъбречна трансплантация, лекувани с Co-trimoxazole и циклоспорин, се наблюдават кратки нарушения на функцията на бъбречната присадка, проявяващи се като увеличена серумна концентрация на креатинин, вероятно поради действието на треметоприм.
- Прилаган едновременно с приметамин, може да причини мегалобластна анемия.
- Сулфонамидите показват химично сходство с някои антитиреоидни продукти, диуретици (ацетазоламид и тиазиди) и перорални антидиабетни продукти, което може да доведе до кръстосана алергия.
- Влияние върху резултатите от лабораторните тестове:
Триметоприм може да повлияе резултатите от определяне серумната концентрация на метотрексат при прилагане на ензимен метод, но не влияе върху резултатите от радиоимунния анализ.
Co-trimoxazole може да завиши резултатите от алкално пикратния тест за креатинин на Jaffe с 10%.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

При проучвания върху животни, много високи дози Co-trimoxazole причиняват типичните за антагонистите на фолиевата киселина малформации в плода.

Не са провеждани коректни и добре контролирани проучвания с бременни жени, затова да се използва при бременност, само в случай, че ползата за майката надвишава риска за плода. Бременните жени да приемат едновременно с co-trimoxazole и фолиева киселина.



Безопасност за употреба по време на бременност:

Категория С

Кърмене

Триметоприм, както и сулфаметоксазол преминават в кърмата. Прилагането на Co-trimoxazole в периода на кърмене не е препоръчително.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не е наблюдавано влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Независимо от това, се изисква специално внимание при поява на нежелани лекарствени реакции като главоболие, конвулсии, нервност, изтощение по време на шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често са наблюдавани стомашночревни нарушения (гадене, повръщане, загуба на апетит) и кожни изменения (обрив, уртикария). Наблюдавани са *редки случаи* на животозастрашаващи нежелани лекарствени реакции, свързани с прилагането на сулфонамид- синдром на Stevens- Johnson, синдром на Lyell, остра хепатонекроза, апластична анемия и реакции на свръхчувствителност от страна на дихателната система.

Нежеланите реакции, свързани с прилагането на Co-trimoxazole включват:

- **Хематологични нарушения:** агранулоцитоза, апластична, хемолитична или мегалобластна анемия, еозинофилия, хипопротромбинемия, левкопения, метхемоглобинемия, неутропения, тромбоцитопения.
- **Свръхчувствителност:** алергичен миокардит, тремор, треска, свръхчувствителност към светлина, анафилактични реакции, вазомоторен едем, пурпура на Henoch-Schoenlein, уртикария, общи кожни реакции (токсична епидермолиза, пруритус, еритема мултиформе, десквамация, лупус подобен синдром), алергичен обрив, серумна болест.
- **Рядко наблюдавани** са periarteriitis nodosa, хиперемия на конюнктивата и склерата.
- **Стомашночревен тракт:** диария, коремни болки, псевдомембранозен колит, повишена трансаминазна активност, повишена серумна концентрация на креатинина, стоматит,



глосит, панкреатит, хепатит, понякога с холестатична жълтеница или хепатонекроза.

- **Пикочни пътища:** кристалурия, бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит, токсичен нефротичен синдром с олигурия или анурия, повишен кръвен уреен азот и серумен креатинин.
- **Метаболизъм:** хиперкалиемия, хипонатриемия
- **Нервна система:** апатия, асептичен менингит, атаксия, главоболие, депресия, гърчове, халюцинации, нервност, тинитус, периферен неврит.
- **Ендокринна система** рядко: хипогликемия, повишена диуреза.
- **Скелетно-мускулна система:** болка в ставите, мускулни болки.
- **Дихателен тракт:** диспнеа, кашлица, белодробни инфилтрати.
- **Други:** слабост, изтощение, безсъние.

4.9. Предозиране

Не се знае каква е животозастрашаващата доза на Co-trimoxazole.

След предозиране на сулфонамиди са наблюдавани: загуба на апетит, стомашни болки, гадене, повръщане, световъртеж, главоболие, сънливост и загуба на съзнание. Понякога се наблюдават треска, хематурия и кристалурия. В по-късни стадии са наблюдавани подтискане функцията на костния мозък и жълтеница. Остра свръхдоза на триметоприм може да доведе до гадене, повръщане, световъртеж, главоболие, депресия, нарушения в съзнанието и подтискане костномозъчната функция. Лечението се състои в освобождаване на стомашночревния тракт от лекарствения продукт (чрез стомашна промивка или предизвиквано повръщане) и прилагане на голямо количество течности, ако диурезата не е достатъчна и бъбречната функция е нормална. Окисляването на урината ускорява елиминацията на триметоприм, но може да увеличи риска от кристализацията на сулфонамид в бъбреците. Броят на кръвните телца, съставът на електролитите в плазмата и другите биохимични параметри на пациента трябва да се следят. Ако се стигне до костномозъчни увреждания или жълтеница, трябва да се проведе съответното лечение. Хемодиализата е средно ефективна, а перитонеалната диализа е неефективна.

Хронична интоксикация: прилагането на Co-trimoxazole в големи дози за продължително време може да доведе до подтискане функцията на костния мозък, проявяващо се като тромбоцитопения, левкопения и



мегалобластна анемия. Ако се появят симптоми на костномозъчни увреждания, трябва да се приложи левковорин; препоръчваната от някои автори доза е от 5 до 15 mg дневно.

5. Фармакологични свойства АТС код: J 01 EE 01

5.1. Фармакодинамични свойства

Бисептол е лекарствен продукт, съдържащ сулфаметоксазол и триметоприм. *Сулфаметоксазол* е сулфонамид със средна продължителност на действие, инхибиращ синтеза на фолиевата киселина, чрез конкурентен антагонизъм с парааминобензоената киселина. *Триметоприм* е инхибитор на бактериалната дехидрофолат-редуктаза-ензим, необходим за производство на биологично активната тетраhydroфолиева киселина. Комбинацията им в съотношение 5:1 се нарича Co-trimoxazole.

Комбинацията на компоненти в еднаква биохимична пътека, води до синергизъм на антибактериалното действие; прието е, че благодарение комбинирането на *Сулфаметоксазол* и *Триметоприм*, развитието на бактериална резистентност е по-бавно, отколкото при използването само на единия продукт.

Co-trimoxazole показва *in vitro* активност срещу *Escherichia coli* (вкл. ентеропатогенни видове), индолпозитивен *Proteus spp.*, щамове (вкл. *Proteus vulgaris*), *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Str. Pneumoniae*, *H. influenzae*, *Pneumocystis carinii*, *Shigella flexneri*, *S. sonnei*, *Neisseria gonorrhoeae*.

5.2. Фармакокинетични свойства

Двата компонента на лекарствения продукт бързо се разграждат в стомашночревния тракт. Максимална концентрация в серума се наблюдава от 1 до 4 часа след перорален прием. Триметоприм се свързва с протеините в плазмата 70%, а сулфаметоксазол – от 44% до 62%. Дистрибуцията на двете съставки е различна; сулфонамидът прониква само в извънклетъчното пространство, а триметоприм се дистрибутира във всички телесни течности. Големи количества триметоприм са откривани в бронхиалния секрет, в секрета на простатата, в жлъчката. Концентрациите на сулфаметоксазол в телесните течности са по-ниски. И двата компонента достигат терапевтични концентрации в слюнката, вагиналният секрет и течността на средното ухо. Нивото на дистрибуция на сулфаметоксазол е 0.36 l/kg, а на триметоприм – 2.0 l/kg. Разграждат се в черния дроб: сулфаметоксазол – чрез ацелиране и конюгация по глюкоуриновата



киселина, а триметоприм – чрез оксидация и хидроксилиране. Елиминират се от бъбреците чрез гломерулна филтрация и активна тубуларна секреция. Концентрациите на двата компонента са много по-високи в урината, отколкото в кръвта. В рамките на 72 часа 84.5% от приложената доза сулфаметоксазол и 66.8% от приложената доза триметоприм се отделят с урината.

Серумното време на полуживот на сулфаметоксазол е 10 часа, а това на триметоприм – от 8 до 10 часа. При бъбречна недостатъчност времето на полуживот и на двата компонента се увеличава до ниво, изискващо промяна на дозата.

Сулфаметоксазол и триметоприм преминават в кърмата и кръвообръщението на фетуса.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Според проведените проучвания за токсичност, Бисептол и компонентите му в дози, двойно превишаващи нормалните, не предизвикват съществен цитотоксичен ефект при плъхове, а леките промени, наблюдавани в черния дроб и червата, са адаптивни. Тези промени не влияят съществено върху функцията на чернодробните клетки и върху резорбцията в тънките черва.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Potato starch	0.1690 g
Talc	0.0150g
Magnesium stearate	0.0050 g
Polyvinyl alcohol	0.0030 g
Methyl hydrobenzoate	0.0006 g
Propyl hydrobenzoate	0.0004 g
Propylene glycol	0.0070 g

6.2. Несъвместимости

Няма

6.3. Срок на годност

5 години

Преди приемането на лекарствения продукт да се провери срокът на годност върху опаковката.

Да не се прилага след изтичане срока на годност.



6.4. Специални условия на съхранение

Да се пази от светлина и влага.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5. Данни за опаковката

20 таблетки в блистер PVC/AL, опаковани в картонена кутийка заедно с информационна листовка за пациента.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални указания, освен споменатите в т. 4.1

7. Име и адрес на производителя и притежателя на разрешението за употреба

Pharmaceutical Works Polfa in Pabianice Joint- Stock Co.

95-200 Pabianice

5, Marszalka J. Piłsudskiego Str.

Poland

8. Регистрационен N

20000049/ 04.02.2000г.

9. Дата на първо разрешение за употреба

10. Дата на актуализация на текста

Март, 2006

