КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бисептол 200 mg/40 mg/5 ml перорална суспензия
Biseptol 200 mg/40 mg/5 ml oral suspension

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

5 ml съдържат 200 mg сулфаметоксазол (*sulfamethoxazole*) и 40 mg триметоприм (*trimethoprim*).

Помощни вещества с известно действие:
5 ml от пероралната суспензия съдържат макроголглицеролов хидроксистеарат; 7,5 mg метил-парахидроксибензоат (E 218); 2,5 mg пропил-парахидроксибензоат (E 216); 2,42 g течен малтитол, 142,72 mg пропиленгликол (E 1520); 38 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорална суспензия
Суспензия с бял или светлобежов цвят с аромат на ягода.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтични показания

Бисептол суспензия е показан за лечение на следните инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми (вж. точка 5.1):

- лечение и профилактика на *Pneumocystis jiroveci* (преди известна като *P. carinii*) пневмония;
- лечение и профилактика на токсоплазмоза;
- лечение на нокардиоза.

Следните инфекции могат да се лекуват с Бисептол, при доказана бактериална чувствителност и необходимост да се предпочете комбинацията от антибиотиците в Бисептол, пред употребата на един антибиотик:
- остра, неусложнена инфекция на пикочните пътища;
- остро възпаление на средното ухо;
- обостряне на хроничен бронхит.

Бисептол е показан при възрастни, юноши, деца и кърмачета на възраст 6 седмици и по-големи.

Трябва да се вземат под внимание официалните ръководства за правилната употреба на антибактериалните агенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Стандартна дозировка, препоръчвана при остри инфекции

Възрастни
20 ml на всеки 12 часа.

Педиатрична популация
Дозировката за деца е еквивалентна приблизително на 6 mg триметоприм и 30 mg сулфаметоксазол за килограм телесно тегло дневно.

Схемата за деца е съобразена с възрастта на детето и е дадена в таблицата по-долу:

Стандартна дозировка	
Възраст	**Обем на суспензията и честота на приложение**
по-възрастни от 12 години	20 ml всеки 12 часа
от 6 до 12 години	10 ml всеки 12 часа
от 6 месеца до 5 години	5 ml всеки 12 часа
от 6 седмици до 5 месеца	2,5 ml всеки 12 часа
по-малки от 6 седмици	употребата е противопоказана

Лечението трябва да продължи 2 дни след като пациентът няма симптоми; обикновено се налага да се проведе най-малко 5 дневен курс на лечение. При липса на клинично подобрение след 7-дневна терапия състоянието на пациента трябва да се преразгледа отново.
Като алтернатива на стандартната дозировка при остри неусложнени инфекции на долните пикочни пътища, кратък терапевтичен курс от 1 до 3 дни е показал ефективност.

Специални препоръки за дозиране

(Прилага се стандартна дозировка, ако не е посочено друго)

Пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) (PCP):
Лечение: използват се високи дози - 20 mg триметоприм и 100 mg сулфаметоксазол на килограм телесно тегло/дневно, разделени на два приема, за две седмици.
Целта е да се достигнат пикови плазмени нива на триметоприм от по-високи или равни на 5 micrograms/ml, потвърдени при пациенти, получаващи 1-часова инфузия от интравенозен Ко-тримоксазол.
(Вижте точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Профилактика:
Следните дозировки могат да се използват по време на рисков период – виж стандартната дозировка, препоръчвана при остри инфекции (вж. по-горе в тази точка):

− стандартна дозировка, приета в две отделни дози, седем дни от седмицата;
− стандартна дозировка, приета в две отделни дози, три пъти в седмицата през ден;
− стандартна дозировка, приета в две отделни дози, три пъти в седмицата в последователни дни;
− стандартна дозировка, приета като еднократна доза, три пъти в седмицата в последователни дни.

Дневната доза, приета в деня за терапия е приблизително 150 mg триметоприм/m^2/ден и 750 mg сулфаметоксазол/m^2/ден. Общата дневна доза не трябва да надвишава 320 mg триметоприм и 1600 mg сулфаметоксазол.

Токсоплазмоза:
Няма консенсус относно най-подходящата доза за лечение и профилактика на това заболяване. Решението трябва да се базира на клиничния опит. За профилактика е прието да се използват дозировките, използвани за профилактика на *Pneumocystis jiroveci* пневмония.

Деца под 12-годишна възраст с увредена бъбречна функция:
Няма налични данни относно дозировката при деца под 12 години с увредена бъбречна функция.

Деца под 12-годишна възраст с увредена чернодробна функция:
Няма налични данни относно дозировката при деца под 12 години с увредена чернодробна функция.

Начин на приложение
Перорално приложение.
За предпочитане е Бисептол да се приема с храна или течност, за да се намали вероятността от стомашно-чревни смущения.

4.3 Противопоказания

Бисептол суспензия не бива да се прилага при пациенти с анамнеза за свръхчуствителност към активните вещества ко-тримоксазол или някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
Бисептол е противопоказан при пациенти със значително увреждане на чернодробния парехним.
Бисептол е противопоказан при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, при които не могат да се провеждат повторни измервания на плазмените концентрации.
Ко-тримоксазол не трябва да се прилага на деца, по-малки от 6 седмици.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Макар и много рядко са наблюдавани фатални случаи при тежки реакции, включващи остра чернодробна некроза, агранулоцитоза, апластична анемия, други кръвни дискразии и свръхчувствителност на респираторния тракт.

При лечение с Бисептол са описани животозастрашаващи кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN).
Пациентите трябва да бъдат предупредени за проявленията и симптомите, и да бъдат стриктно следени за проява на кожни реакции. Най-високият риск за проява на SJS или TEN е през първите седмици от лечението.
Ако е появят белези или симптоми на SJS или TEN (напр. прогресиращ кожен обрив, често с мехури или мукозни лезии), лечението с Бисептол трябва да бъде прекратено.
Най-добрите резултати при лечението на SJS и TEN се получават при ранна диагноза и незабавно спиране на всяко съмнително за такъв ефект лекарство. Ранното спиране на лечението е свързано с по-добра прогноза.
Ако пациент развие SJS или TEN при употреба на Бисептол, никога не трябва да се започва отново лечение с Бисептол при този пациент.

Особено внимание се препоръчва при лечението на пациенти в старческа възраст, тъй като те като група са по-предразположени към нежелани реакции с тежко протичане, като резултат от наличието на усложняващи състояния като увредена бъбречна и/или чернодробна функция и/или едновременния прием на други лекарства.
През цялото време трябва да се поддържа адекватно отделяне на урина. Появата на кристалурия *in vivo* е рядкост, въпреки че сулфонамидни кристали са открити в охладена урина на лекувани с Бисептол пациенти. При пациенти, страдащи от малнутриция, рискът е по-голям.
Препоръчва се редовно проследяване на кръвната картина, когато Бисептол се приема за дълъг период от време или при пациенти с фолатен дефицит, или по-възрастни, тъй като съществува риск от асимтоматични промени в хематологичните показатели, поради недостиг на фолат.
Тези изменения могат да бъдат обратими при приложение на фолиева киселина (5 до 10 mg/ден) без това да въздейства на антибактериалната активност.

При пациенти с глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит (G-6-PD) може да се появи

хемолиза.
Бисептол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежка алергия или бронхиална астма.
Бисептол не бива да се използва при стрептококов фарингит, причинен от бета-хемолитични стрептококи от група А, ерадикацията на тези микроорганизми от орофаринкса е по-слабо ефективна, от колкото при употреба на пеницилин.
Установено е, че триметоприм повлиява метаболизма на фенилаланина, но това не е сигнификантно при пациенти с фенилкетонурия, които са на подходяща диета.
Приложението на Бисептол при пациенти, суспектни за остра порфирия, трябва да се избягва. Клинично обостряне на порфирията се свързва с триметоприм и със сулфонамиди (не само сулфаметоксазол).
Задължително мониториране на серумните нива на калия и натрия се налага при пациенти с риск от хиперкалиемия и хипонатриемия.
Освен при строго наблюдение, Бисептол не се прилага при пациенти с тежки хематологични заболявания. (Вижте точка 4.8. Нежелани лекарствени реакции).
Бисептол е прилаган при пациенти, получаващи цитотоксична терапия с малък или без ефект.
Комбинацията от антибиотици в Бисептол трябва да се използва само, когато при преценка на лекаря, ползата от лечението надвишава всеки възможен риск; решението трябва да бъде взето в полза на единичен ефективен антибактериален агент.

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.

Бисептол съдържа макроголглицерол хидроксистеарат: може да предизвика стомашни разстройства и диария.
Бисептол съдържа метилпарахидроксибензоат (Е 218), пропилпарахидроксибензоат (Е 216): може да предизвика алергични реакции (възможно е забавени).

Бисептол съдържа малтитол. Пациенти с рядка, наследствена непоносимост към фруктоза, не трябва да приемат това лекарство. При прием на доза над 20 ml, този лекарствен продукт може да има лек лаксативен ефект.
Калорична стойност 2,3 kcal/g малтитол.

Бисептол съдържа 142,72 mg пропиленгликол (Е 1520) на всеки 5 ml перорална суспензия. При прием на доза над 1,75 ml (14 mg триметоприм и 70 mg сулфаметоксазол) за килограм телесно тегло дневно, трябва да се имат предвид предупрежденията относно пропиленгликол по-долу:
- едновременното приложение на Бисептол с някой от субстратите на алкохол-дехидрогеназата, като етанол, може да индуцира нежелани реакции при деца по–малки от 5 години;
- въпреки че не е установено пропиленгликол да причинява репродуктивна токсичност или токсичност при развитието при животни или хора, той може да достигне до плода и е

открит в майчиното мляко. Като следствие, приложението на пропиленгликол на бременни или кърмещи пациентки трябва да бъде обсъждано за всеки отделен случай;
- при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция се изисква медицинско мониториране, поради докладвани различни нежелани реакции, свързани с пропиленгликол, като бъбречна дисфункция (остра тубулна некроза), остра бъбречна недостатъчност и чернодробна дисфункция.

Този лекарствен продукт съдържа 38 mg натрий на 5 ml, еквивалентни на 1,9% от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен. Дневната доза на този продукт от 40 ml са еквивалентни на 15,2% от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Триметоприм може да повлияе резултатите при определяне на серумния/плазмения креатинин, когато се използва реакция с пикрат в алкална среда. Това може да доведе до фалшиво повишени стойности с около 10%. Креатининовият клирънс е редуциран: реналната тубулна секреция на креатинина е намалена от 23% на 9%, докато гломерулната филтрация се запазва непроменена.
В някои случаи съвместната употреба с зидовудин може да повиши риска от хематологични нежелани реакции към ко-тримоксазол. Ако се налага съвместен прием, трябва да се мониторират хематологичните показатели.
Обратимо увреждане на бъбречната функция е наблюдавано при пациенти, лекувани с ко-тримоксазол и циклоспорин, след бъбречна трансплантация.
Съпътстващата употреба на Бисептол и рифампицин води до скъсяване на плазмения полуживот на триметоприм след период от около 1 седмица. Не се счита, че този факт е с клинично значение.
Когато триметоприм се прилага едновременно с други лекарства, формиращи катийони при физиологично pH и частично екскретиращи се чрез активна ренална секреция (напр. прокаинамид, амантадин), съществува вероятност от конкурентно потискане на този процес, което може да доведе до увеличаване на плазмената концентрация на единия или на двата лекарствени продукта.
При пациенти в старческа възраст, приемащи диуретици, особено тиазидни, има повишен риск от тромбоцитопения, със или без пурпура.
Има съобщения, предполагащи развитие на мегалобластна анемия при пациенти, приемащи пириметамин в дози над 25 mg седмично и ко-тримоксазол.
Ко-тримоксазол потенцира антикоагулантната активност на варфарина чрез стереоселективна инхибиция на неговия метаболизъм. Ко-тримоксазол може да измести варфарин от свързването му с плазмените албумини *in vitro*. Поради това се налага строг контрол на антикоагулантната терапия при лечение с Бисептол.
Ко-тромоксазол удължава полуживота на фенитоин, което може да доведе до ексцесивен фенитоин-ефект. Препоръчва се строг контрол на състоянието на пациента и мониториране на серумните нива на фенитоин.
Съпътстващото приложение на триметоприм и дигоксин може да доведе до увеличаване плазмените нива на дигоксин, особено при възрастните пациенти.
Ко-тримоксазол повишава свободните плазмени нива на метотрексат.
Триметоприм повлиява определянето на серумните нива на метотрексат, когато се използва дихидрофолат редуктаза от Lactobacillus в метода на изследване. Това взаимодействие не се наблюдава, когато се използва радиоимунологичен метод.
Приложението на триметоприм/сулфаметоксазол 160 mg/800 mg (ко-тримоксазол) причинява 40% повишение на експонацията на ламивудин, поради ефекта на триметоприм. Ламивудин няма ефект върху фармакокинетиката на триметоприм и сулфаметоксазол.
Взаимодействие със сулфонилурейни, хипогликемични агенти е рядкост, но се съобщава за потенциране на ефекта.
Внимателно се подхожда при пациенти, приемащи каквито и да са други лекарства, които водят до хиперкалиемия.

Едновременното приложение на триметоприм и сувфаметоксазол (ко-тримоксазол) със спиронолактон може да доведе до клинично значима хиперкалиемия.

Ако Бисептол се прилага при пациенти, получаващи други лекарства с антифолатен ефект, трябва да се обмисли включването на добавка фолат.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Няма достатъчни данни за употребата на Бисептол при бременни жени. Отделни проучвания показват, че може би има връзка между използването на фолатни антагонисти и вродени дефекти при хората.
Триметоприм е фолатен антагонист и при проучвания върху животни и двата агента причиняват фетални аномалии.(Вижте точка 5.3. Предклинични данни за безопасност.).
Бисептол не трябва да се използва по време на бременност, особено през първия триместър, освен при абсолютна необходимост. Ако Бисептол се прилага при бременни, се назначава добавка на фолат.
Сулфаметоксазол измества билирубина от свързването му с плазмения албумин. Ако сигнификантни количества от майката персистират в плода за няколко дни, съществува риск от преципитиране или изостряне на неонатална хипербилирубинемия и асоциран теоретичен риск от керниктер, когато Бисептол се прилага на майката около времето за раждане. Този теоретичен риск е особено значим при деца с повишен риск от хипербилирубинемия, като недоносени и такива с глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит.

Кърмене
Компонентите на Бисептол (триметоприм и сулфаметоксазол) се екскретират в кърмата. Приложението на Бисептол трябва да се избягва в късния етап на бременността и кърменето, когато майката или детето имат, или съществува риск от развитие на хипербилирубинемия. Допълнително трябва да се избягва употребата при деца, по-малки от 8 седмици, заради предиспозицията им към хипербилирубинемия.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания, които да изследват ефекта на Бисептол върху способността за шофиране и работа с машини. В допълнение, ефектът върху тези активности не може да се предскаже, като се изхожда от фармакологията на лекарството. Въпреки това, клиничното състояние на пациента и профилът на нежеланите лекарствени реакции на Бисептол трябва да се имат предвид при определяне способността на пациента за безопасно осъществяване на тези активности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Тъй като ко-тримоксазол съдържа триметоприм и сулфонамид, очаква се видът и честотата на нежеланите лекарствени реакции да съответстват на тяхната употреба досега.
Данни от обширни публикувани проучвания са използвани при определянето на честотата на много чести до редки нежелани реакции. Много от редките нежелани реакции са определяни въз основа на данни от постмаркетингови проучвания и поради това се отнасят повече към статистиката, отколкото към „истинската“ честота.
Следната схема е използвана за означаване на нежеланите реакции според тяхната честота: Много чести ≥1/10, чести ≥ 1/100 и <1/10, нечести ≥ 1/1000 и <1/100, редки ≥1/10,000 и <1/1000, много редки <1/10,000, с неизвестна честота (от наличните данни не може да се направи оценка).

Инфекции и инфестации
Чести: монилиаза (кандидоза)

Нарушения в кръвта и кръвната система
Много редки: левкоцитопения, неутропения, тромбоцитопения, агранулоцитоза, мегалобластан анемия, апластична анемия, хемолитична анемия, метхемоглобинемия, еозинофилия, пурпура, хемолиза при някои пациенти с глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит.

Нарушения на имунната система
Много редки: серумна болест, анафилаксия, алергичен миокардит, ангиоедем, лекарствена треска, алергичен васкулит наподобяващ Henoch-Schoenlein пурпура, периартеритис нодоза, системен лупус еритематозус

Нарушения на метаболизма и храненето
Много чести: хиперкалиемия
Много редки: хипогликемия, хипонатриемия, анорексия

Психиатрични нарушения
Много редки: депресия, халюцинации

Нарушения на нервната система
Чести: главоболие
Много редки: асептичен менингит, конвулсии, периферен неврит, атаксия, вертиго, шум в ушите, замайване
Асептичният менингит е бързо обратим при спиране на лекарството, но е рекурентен при случаи на повторна експозиция на ко-тримоксазол или само триметоприм.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения
Много редки: кашлица, задъхване, белодробни инфилтрати
Тези симптоми могат да бъдат ранна индикация за респираторна свръхчувствителност, която, макар и много рядко, може да бъде фатална.

Стомашно-чревни нарушения
Чести: гадене, диария
Нечести: повръщане
Много редки: глосит, стоматит, псевдомембранозен колит, панкреатит.

Нарушения на очите:
Много редки: увеит

Хепатобилиарни нарушения
Много редки: повишение на серумните трансаминази, повишение на билирубина, 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, фиксиран екзантем, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (TEN) (вж точка 4.4).
Синдромът на Lyell's е свързан с висока смъртност.
С неизвестна честота: остра фебрилна неутрофилна дерматоза (синдром на Sweet).

Нарушения на мускулно скелетната система
Много редки: артралгия, миалгия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища
Много редки: увреждане на бъбречната функция (понякога докладвано като бъбречна недостатъчност), интерстициален нефрит.

Ефекти свързани с лечението на *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) пневмонит (PCP)

Много редки: тежки реакции на свръхчувствителност, обрив, треска, неутропения, тромбоцитопения, повишение на ензимите показателни за чернодробната функция, хиперкалиемия, хипонатриемия, рабдомиолиза.
При високите дозировки, използвани за лечение на PCP, са докладвани тежки реакции на свръхчувствителност, налагащи прекъсване на терапията. Ако се появят признаци за потискане функцията на костния мозък на пациента, трябва да се назначи калциево-фолатна добавка (5-10 mg/дневно). Тежки реакции на свръхчувствителност са докладвани при повторна експозиция на ко-тримоксазол, понякога при дозов интервал от няколко дни. Рабдомиолиза е наблюдавана при HIV позитивни пациенти, получаващи ко-тримоксазол за профилактика или лечение на PCP.

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

Гадене, повръщане, виене на свят и объркване са обичайните симптоми при предозиране. Потискане на костния мозък е съобщено при предозиране на триметоприм. Ако няма повръщане, желателно е да бъде предизвикано. Стомашната промивка може да бъде полезна, макар че абсорбцията в гастро-интестиналния тракт обикновено е много бърза и завършва приблизително за 2 часа. В зависимост от състоянието на бъбречната функция се препоръчва приложение на флуиди, ако отделянето на урина е слабо.
Триметоприм и сулфаметоксазол са умерено диализабилни, чрез хемодиализа.
Перитонеалната диализа не е ефективна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармацевтична група: Комбинации от сулфонамиди и триметоприм, вкл. деривати, АТС код: J01EE01

Механизъм на действие
Бисептол е антибактериален продукт съставен от две активни субстанции, сулфаметоксазол и триметоприм. Сулфаметоксазол е конкурентен инхибитор на дехидроптероат синтетазния ензим. Сулфаметоксазол конкурентно инхибира използването на пара-аминобензоената (PABA) киселина в синтезата на дихидрофолат от бактериалната клетка, което води до бактериостаза. Триметоприм се свързва и обратимо инхибира бактериалната дихидрофолат редуктаза (DHFR) и блокира производството на тетрахидрофолат. В зависимост от условията ефектът може да бъде бактерициден. Така триметоприм и сулфаметоксазол блокират две последователни стъпки в биосинтезата на пурините и нуклеиновите киселини, които са есенциални за много бактерии. Това действие води до значително потенциране на активността на двата агента *in vitro*.

Механизъм на развитие на резистентност
In vitro проучвания са показали, че бактериална резистентност може да се развие много по-бавно спрямо сулфаметоксазол и триметоприм в комбинация, отколкото спрямо всеки от двата агента по отделно.
Резистентността спрямо сулфаметоксазол може да се развие по различни механизми. Бактериалните мутации предизвикват повишение на пара-аминобензоената киселина (PABA) и намаление на конкуренцията със сулфаметоксазола, което води до редукция на инхибиторния ефект спрямо дихидроптероатсинтетазния ензим. Друг механизъм на резистентност е плазмид-медиирания, който води до производство на изменен дихидрофолатредуктазен ензим, с намален афинитет към сулфаметоксазола, в сравнение с „дивия“ тип ензим.

Резистентостта спрямо триметоприм се дължи на плазмид-медиирана мутация, която води до продукция на изменен дихидрофолатредуктазен ензим, който е с намален афинитет спрямо триметоприм, в сравнение с „дивия“ тип ензим.
Триметоприм се свързва с плазмидийния дихидрофолатредуктазен (DHFR) ензим, но значително по-слабо, в сравнение с бактериалния ензим. Този афинитет е около 50 000 пъти по-слаб.

Много патогенни бактерии са чувствителни *in vitro* към сулфаметоксазол и триметоприм в концентрации по-ниски от достиганите в кръвта, телесните течности и урината при приложение на препоръчаните дози.
Подобно на действието на други антибиотици, обаче, действието *in vitro* не означава непременно, че има доказана клинична ефикасност и трябва да се отбележи, че задоволителни резултати от тестване на бактериална чувствителност се постигат само при използването на препоръчителните среди, несъдържащи потискащи вещества (инхибитори), по-специално тимидин и тимин.

Гранични стойности

Оптималните стойности на клиничната инхибираща концентрация на Бисептол са:

Enterobacteriaceae: S ≤ 2 mg\L R> 4 mg\L

S. maltophilia: S ≤ 4 mg\L R> 4 mg\L
Acinetobacter: S ≤ 2 mg\L R> 4 mg\L
Staphylococcus: S ≤ 2 mg\L R> 4 mg\L
Enterococcus: S ≤ 0.032 mg\L R> 1 mg\L
Streptococcus ABCG: S ≤ 1 mg\L R> 2 mg\L
Streptococcus pneumoniae: S ≤ 1 mg\L R> 2 mg\L
Hemophilus influenzae: S ≤ 0.5 mg\L R> 1 mg\L
Moraxella catarrhalis: S ≤ 0.5 mg\L R>1 mg\L
Psuedomonas aeruginosa и други *non-enterobacteriaceae*: S ≤ 2* R > 4*

S = чувствителен, R = резистентен. *Това са основните гранични стойности според CLSI, тъй като за момента няма определени от EUCAST стойности за тези микроорганизми. Триметоприм:сулфаметоксазол в съотношение 1:19. Показателите за анализ са изразени като концентрация на триметоприм.

Антибактериален спектър
За определени микроорганизми честотата на резистентността може да варира географски и във времето и е желателно да се използват местните данни за резистентност, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се търси съвет от експерт, когато местното разпространение на резистентност е такова, че полезността на агента по отношение на поне няколко вида инфекции е съмнителна. Тази информация дава само приблизителни насоки за вероятността дадени микроорганизми да бъдат чувствителни към триметоприм/сулфаметоксазол или не.

В таблицата е посочена чувствителността на някои бактерии към триметоприм/сулфаметоксазол:

Обичайно чувствителни бактерии
Грам-положителни аероби: *Staphylococcus aureus* *Staphylococcus saprophyticus* *Streptococcus pyogenes*
Грам-отрицателни ареоби: *Enterobacter cloacae* *Haemophilus influenzae* *Klebsiella oxytoca* *Moraxella catarrhalis* *Salmonella* spp. *Stenotrophomonas maltophilia* *Yersinia* spp.
Видове бактерии, при които придобитата резистентост може да бъде проблем:
Грам-положителни аероби: *Enterococcus faecalis* *Enterococcus faecium* *Nocardia* spp. *Staphylococcus epidermidis* *Streptococcus pneumoniae*
Грам-отрицателни ареоби: *Citrobacter* spp. *Enterobacter aerogenes* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Proteus mirabilis* *Proteus vulgaris* *Providencia* spp. *Serratia marcesans*
Природно резистентни организми:
Грам-отрицателни ареоби: *Pseudomonas aeruginosa* *Shigella* spp. *Vibrio cholerae*

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорален прием триметоприм и сулфаметоксазол се абсорбират бързо и почти напълно. Приемът на храна не забавя абсорбцията. Пикови концентрации в кръвта се достигат между един и четири часа след приема и нивата са дозозависими. Ефективни нива персистират в кръвта за повече от 24 часа след терапевтична доза. Стабилни нива при възрастни се достигат за 2-3 дни. Никой от двата компонента няма значителен ефект върху концентрациите, достигани в кръвта от другия.
Триметоприм е слаба база с pKa от 7,4. Той е липофилен. Тъканните нива на триметоприм са по-високи от плазмените; тези в белите дробове и бъбреците показват особено високи концентрации. Триметоприм има по-високи концентрации спрямо плазмените в жлъчката, простатата, слюнката, храчките и вагиналния секрет. Нивата в очната течност, кърмата, цереброспиналната течност, течността на средното ухо, синовиалната течност и червата са адекватни за антибактериална активност. Триметоприм преминава в амниотичната течност и феталните тъкани като достига концентрации, приблизително равни на тези в майчиния серум. Приблизително 50% от триметоприм е свързан с плазмените протеини. Полуживотът му при

хора е от 8,6 до 17 часа при нормална бъбречна функция. Той се увеличава с коефициент от 1,5 до 3,0, когато креатининовият клирънс е под 10 ml/мин. Няма сигнификатна разлика при възрастни в сравнение с млади пациенти.
Основният път за екскреция на триметоприм е чрез бъбреците и около 50% от дозата се екскретира с урината за 24 часа като непроменено лекарство. Няколко метаболита са идентифицирани в урината. Концентрациите на триметоприм в урината варират в широки граници.
Сулфаметоксазол е слаба киселина с pKa от 6,0. Концентрацията на активен сулфаметоксазол в телесните течности е около 20 до 50% от плазмената концентрация.
Около 66% от сулфаметоксазол в плазмата е свързан с протеини и основният път на екскреция е чрез бъбреците. Полуживотът е около 9 до 11 часа при нормална бъбречна функция. Няма промяна в полуживота на активния сулфаметоксазол при редукция на бъбречната функция, но се наблюдава удължаване на полуживота на основния 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 откриват в урината в активна форма. При възрастни пациенти е редуциран бъбречния клирънс на сулфаметоксазол.

Педиатрична популация
Фармакокинетиките са зависими от възрастта при педиатричната популация с нормална бъбречна функция и за двата компонента на Бисептол - триметоприм-сулфаметоксазол. Елиминирането на триметоприм-сулфаметоксазол е редуцирано при новородени през първите два месеца от живота и затова и триметоприм и сулфаметоксазол показват по-високо елиминиране с по-висок телесен клирънс и по-къс елиминационен полуживот. Разликите са по-изявени при малки кърмачета (>1,7 месеца до 24 месеца) и намаляват с увеличаване на възрастта при сравнение между малки деца (1 година до 3,6 години), деца (7,5 години до <10 години) и възрастни (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Репродуктивна токсикология:
При дози, надвишаващи препоръчаната терапевтична доза при хора, триметоприм и сулфаметиксазол могат да причинят дефекти на небцето и други фетални аномалии при плъхове, които са типични за фолатен антагонист. Ефектите на триметоприм могат да се предотвратят чрез прием на фолат. При зайци е наблюдавана загуба на плода при дози, надвишаващи човешката терапевтична доза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Макроголглицеролов хидроксистеарат
Кармелоза натрий
Алуминиево-магнезиев силикат
Лимонена киселина, монохидрат
Динатриев фосфат, додекахидрат
Метил-парахидроксибензоат (Е 218)
Пропил-парахидроксибензоат (Е 216)
Малтитол, течен
Захарин натрий
Пропиленгликол (Е 1520)
Аромат на диви ягоди
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години
Срок на годност след отваряне на флакона – 8 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25ºC.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от тъмно стъкло, съдържащ 80 ml суспензия, заедно с листовка за пациента, опаковани в картонена кутия. В кутията е включена и мерителна лъжичка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Полша

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20050115

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25.02.2005
Дата на последно подновяване: 16.06.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

29.07.2021