

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

BISEPTOL 80 mg/16 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename mililitre sterilaus koncentrato yra 80 mg sulfametoksazolo ir 16 mg trimetoprimo (96 mg kotrimoksazolo).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas: natrio, etanolis, propilenglikolis (E1520).

Kiekviename mililitre koncentrato yra 0,3 mmol (6,9 mg) natrio, 100 mg etanolio 96 % ir 420 mg propilenglikolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui

Bespalvis ar gelsvas skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

BISEPTOL skirtas infekcinių ligų, kurias sukėlė jautrūs mikroorganizmai (žr. 5.1 skyrių), gydymui ar profilaktikai:

- ūminių nekomplikuotų šlapimo takų infekcinių ligų gydymas.
Pirmuosius nekomplikuotus šlapimo takų infekcinių ligų atvejus rekomenduojama gydyti viena antibakterine medžiaga, o ne deriniu, tokiu kaip BISEPTOL;
- *Pneumocystis jiroveci* (anksčiau žinoma kaip *Pneumocystis carinii*) sukeltos pneumonijos (PJP) gydymas ir profilaktika;
- toksoplazmozės gydymas ir profilaktika;
- nokardiozės gydymas.

BISEPTOL skirtas suaugusiesiems, paaugliams, vaikams ir vyresniems kaip 6 savaičių kūdikiams.

Reikia atsižvelgti į oficialias vietines tinkamo antimikrobinių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Iprastinės dozavimo rekomendacijos ūminių infekcinių ligų gydymui

Suaugusiesiems bei vyresniems kaip 12 metų vaikams

2 ampulės (10 ml) (t. y. 960 mg kotrimoksazolo) kas 12 valandų.

Jaunesniems kaip 12 metų vaikams

Rekomenduojama dozė yra apytiksliai 30 mg/kg sulfametoksazolo bei 6 mg/kg kūno svorio trimetoprimo per 24 valandas, padalinta į 2 lygias dozes. Galima remtis žemiau nurodytu dozavimo grafiku ir skiedimo nurodymais.

6 sav. – 5 mėnesių vaikai: 1,25 ml kas 12 valandų.

6 mėnesių – 5 metų vaikai: 2,5 ml kas 12 valandų.

6 – 12 metų vaikai: 5 ml kas 12 valandų.

Jeigu infekcinė liga sunki, dozę galima didinti maždaug 50 %.

Gydymą reikia tęsti tol, kol simptomai pacientui nebepasireiškia dvi paras. Dažniausiai gydymo trukmė yra bent 5 paras.

Senyviems pacientams

Žr. 4.4 skyrių.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Duomenų apie dozavimą pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, nėra.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Suaugusiems žmonėms bei vyresniems kaip 12 metų vaikams (duomenų apie jaunesnius kaip 12 metų vaikus nėra)

<i>Kreatinino klirensas (ml/min.)</i>	<i>Rekomenduojamos dozės</i>
Daugiau kaip 30 ml/min.	Įprastinė dozė
15 - 30 ml/min.	Pusė įprastinės dozės
Mažiau kaip 15 ml/min.	Vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama

Kas 2-3 paras rekomenduojama tirti sulfametoksazolo koncentraciją plazmoje, kraujo mėginį imant praėjus 12 valandų po BISEPTOL vartojimo. Jei bendroji sulfametoksazolo koncentracija būna didesnė kaip 150 mikrogramų/ml, gydymą reikia sustabdyti ir neatnaujinti tol, kol ši koncentracija netaps mažesnė kaip 120 mikrogramų/ml.

Pneumocystis jiroveci sukelta pneumonija (PJP)

Gydymas

100 mg/kg kūno svorio sulfametoksazolo bei 20 mg/kg kūno svorio trimetoprino paras dozė suvartojama per 2 ar daugiau kartų. Gydymą reikia kuo greičiau pakeisti geriamąja vaistinio preparato forma ir tęsti iš viso 2 savaites. Reikia siekti, kad trimetoprino koncentracija plazmoje arba serume būtų 5 mikrogramai/ml arba didesnė (tai nustatyta tiriant pacientus, kuriems BISEPTOL infuzija į veną truko valandą) (žr. 4.8 skyrių).

Profilaktika

Tol, kol išlieka rizika, reikia vartoti įprastinę dozę.

Toksoplazmozė

Vieningos nuomonės apie tinkamą dozavimą, kai šio vaistinio preparato vartojama toksoplazmozės gydymui ar profilaktikai, nėra. Dozė parenkama remiantis klinikine patirtimi. Jei vaistinio preparato vartojama profilaktikai, gali tikt *Pneumocystis jiroveci* sukeltos pneumonijos profilaktikai vartojamos dozės.

Nokardiozė

Vieningos nuomonės apie tinkamą dozavimą nėra. Suaugusiems buvo skiriamos 6-8 tabletės per parą iki 3 mėnesių (vienoje tabletėje yra 400 mg sulfametoksazolo ir 80 mg trimetoprino).

Vartojimo metodas

BISEPTOL skirtas leisti tik į veną ir prieš leidžiant jį būtina atskiesti.

BISEPTOL koncentratas infuziniam tirpalui turi būti vartojamas tik kol pacientas negali vartoti geriamosios formos vaistinio preparato, kai gydymą reikia pradėti skubiai ar šią formą skirti patogu dėl to, kad pacientui jau leidžiami intraveniniai skysčiai. Nors BISEPTOL yra naudingas kritinės būklės pacientams, tačiau greičiausiai neturi terapinio pranašumo, lyginant su geriamosios formos vaistiniu preparatu.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, sulfonamidams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Sunkus kepenų parenchimos pažeidimas.
- Sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas, jei neįmanoma atlikti pakartotinių koncentracijos plazmoje tyrimų.
- Anksčiau buvusi vaistinių preparatų sukelta imuninė trombocitopenija, vartojant trimetoprimą ir (arba) sulfonamidus.
- Ūminė porfirija.
- Jaunesni nei 6 savaičių kūdikiai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Yra pasireiškę mirties atvejų, nors ir labai retų, dėl sunkių reakcijų, įskaitant Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromą, toksinę epidermio nekrolizę, žaibinę kepenų nekrozę, agranulocitozę, aplazinę anemiją, kitas kraujavimo diskrazijas ir padidėjusį kvėpavimo takų jautrumą.

- Yra gauta pranešimų apie gyvybei pavojingas odos reakcijas: Stivenso-Džonsono sindromą (SDS) ir toksinę epidermio nekrolizę (TEN), pasireiškusias BISEPTOL vartojimo metu.
- Pacientus reikia informuoti apie šių reakcijų požymius ir simptomus ir reikia atidžiai stebėti, ar jiems neatsiranda odos reakcijos. Didžiausia SDS ar TEN rizika yra pirmosiomis gydymo savaitėmis.
- Jei pasireiškia SDS ar TEN simptomai ar požymiai (pvz., progresuojantis odos išbėrimas, dažnai su pūslėmis ar gleivinės pažeidimu), BISEPTOL vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).
- Geriausi rezultatai gydant SDS ir TEN buvo anksti nustatius diagnozę ir nedelsiant nutraukus bet kokio įtarimą keliančio vaistinio preparato vartojimą. Anksti nutraukus vartojimą, prognozė yra geresnė.
- Jeigu vartojant BISEPTOL pacientui pasireiškė SDS ar TEN, BISEPTOL pacientui daugiau niekada negalima skirti.

Gali pasireikšti skysčių perteklius organizme, ypač kai širdies ar plaučių ligomis sergančiam pacientui leidžiama labai didelė dozė.

Visuomet būtina palaikyti pakankamą šlapimo išsiskyrimą. *In vivo* kristalurija pasireiškia retai, tačiau atvėsintame gydytų pacientų šlapime buvo rasta sulfonamidų kristalų. Jei paciento mityba nėra pakankama, tokia rizika gali padidėti.

Pacientams, kuriems nustatytas inkstų funkcijos sutrikimas, būtina imtis specialių priemonių (žr. 4.2 skyrių).

Jei BISEPTOL gydoma ilgai, paciento organizme trūksta folatų arba pacientas yra senyvas, rekomenduojama kas mėnesį tirti kraujo ląstelių skaičių, nes dėl galimos folatų stokos gali atsirasti besimptomų kraujo tyrimų rodmenų pokyčių. Gydomo metu galima apsvarstyti papildymą foline rūgštimi, tačiau tai turėtų būti pradėta atsargiai dėl galimo antibiotiko veiksmingumo sumažėjimo (žr. 4.5 skyrių).

Ypač atsargiai vaistinio preparato reikia vartoti senyviems žmonėms, kadangi jie yra jautresni nepageidaujamos reakcijos, todėl kyla didesnė sunkaus nepageidaujamo poveikio rizika, ypač jei yra rizikos veiksnių, pvz., inkstų funkcijos sutrikimas, kepenų funkcijos sutrikimas ir (arba) vartojama kitokių vaistinių preparatų.

Jei organizme trūksta gliukozės-6-fosfato dehidrogenazės (G-6-FD), gali atsirasti hemolizė.

BISEPTOL būtina atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra sunki atopija arba kurie serga astma.

BISEPTOL negalima gydyti A grupės beta-hemolizinio streptokoko sukkelto faringito. Šių mikroorganizmų šalinimas iš burnos ir ryklės yra mažiau veiksmingas nei penicilinais.

Nustatyta, kad trimetoprimas slopina fenilalanino metabolizmą, tačiau fenilketonurija sergantiems ir tinkamos dietos besilaikantiems pacientams toks poveikis nereikšmingas.

BISEPTOL reikia vengti skirti pacientams, kuriems yra arba įtariama, kad yra ūminės porfirijos rizika. Ir trimetoprimas, ir sulfonamidai (nors ne sulfametoksazolis specifiskai) buvo susiję su klinikinio porfirijos paūmėjimu.

Jei yra hiperkalemijos ar hiponatremijos rizika, būtina atidžiai stebėti kalio ir natrio koncentraciją kraujo serume.

Kotrimoksazolas buvo susijęs su metaboline acidoze, kai kitos galimos priežastys buvo ekskliuduotos. Visada patariama atidžiai stebėti, kai įtariama metabolinė acidozė.

Pacientams, turintiems sunkių hematologinių sutrikimų, BISEPTOL skirti negalima, nebent atidžiai prižiūrint (žr. 4.8 skyrių). Kotrimoksazolo buvo skiriama pacientams, kuriems taikomas citotoksinis gydymas, ir poveikio kaulų čiulpams ar periferiniam kraujui nebuvo arba jis buvo nereikšmingas.

BISEPTOL sudėtyje esančią antibiotikų kombinaciją reikėtų vartoti tik tais atvejais, kai gydymo nauda persveria bet kokią galimą riziką. Reikėtų apsvarstyti skirti vieną veiksmingą antibakterinę medžiagą.

Toksinis poveikis kvėpavimo sistemai

Taikant gydymą kotrimoksazolu, labai retai gauta pranešimų apie sunkius toksinio poveikio kvėpavimo sistemai, kartais progresuojančio į ūminį kvėpavimo sutrikimo sindromą (ŪKSS), atvejus. Atsiradę plaučių veiklos sutrikimo požymiai, kaip antai kosulys, karščiavimas ir dispnėja, kartu nustatyti radiologiniai plaučių infiltratų požymiai, taip pat pablogėjusi plaučių funkcija gali būti išankstiniai ŪKSS požymiai. Tokiomis aplinkybėmis turi būti nutrauktas kotrimoksazolo vartojimas ir taikomas reikiamas gydymas.

Hemofagocitinė limfocitocitozė (HLH)

Labai retai gauta pranešimų apie HLH atvejus, pasireiškusius kotrimoksazolu gydomiems pacientams. HLH yra gyvybei pavojingas patologinio imuninės sistemos suaktyvėjimo sindromas, kuris pasireiškia klinikiniais stipraus sisteminio uždegimo požymiais ir simptomais (pvz., karščiavimu, hepatomegalija su splenomegalija, hipertrigliceridemija, hipofibrinogenemija, padidėjusiu feritino kiekiu serume, citopenija ir hemofagocitoze). Turi būti nedelsiant atliktas pacientų, kuriems išsivysto ankstyvųjų patologinio imuninės sistemos suaktyvėjimo apraiškų, būklės įvertinimas. Jeigu nustatyta HLH diagnozė, gydymas kotrimoksazolu turi būti nutrauktas.

Šio vaistinio preparato 5 ml tirpalo yra 34,5 mg natrio, tai atitinka 1,73 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

Prieš vartojimą vaistinį preparatą reikia praskiesti (žr. 6.6 skyrių).

Apskaičiuojant bendrą natrio kiekį praskiestame tirpale, turėtų būti atsižvelgta į bet kokį natrio kiekį skiediklyje. Išsami informacija apie natrio kiekį skiediklyje pateikta gamintojo pateiktoje produkto informacijoje.

Šio vaistinio preparato 5 ml yra 500 mg alkoholio (etanolio). Toks 5 ml vaisto esantis alkoholio kiekis atitinka 11,88 ml alaus ar 4,95 ml vyno.

Šio vaisto 1,9 ml dozė vartojama 6 sav. vaikui, sveriančiam 5 kg sukeltų 38 mg/kg etanolio suvartojimą. Tai gali padidinti alkoholio koncentraciją kraujyje (AKK) apytikriai iki 6,3 mg/100 ml.

Šio vaisto 15 ml dozė, vartojama suaugusiojo, sveriančio 70 kg sukeltų 21,4 mg/kg etanolio suvartojimą. Tai gali padidinti alkoholio koncentraciją kraujyje (AKK) apytikriai iki 3,6 mg/100 ml.

Palyginimui, suaugusiojo, išgėrusio taurę vyno arba 500 ml alaus, AKK reikšmė būna apytikriai 50 mg/100 ml.

Vartojimas su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra propilenglikolio arba etanolio, gali sukelti etanolio kaupimąsi ir nepageidaujamas reakcijas, ypač mažiems vaikams, kurių metabolinė sistema yra nepakankamai susiformavusi.

Jeigu dozė vartojama ilgai, pvz., lėtos kelias valandas trunkančios infuzijos būdu, AKK padidėjimas būna mažesnis, dėl to etanolio poveikis gali būti silpnesnis.

Kiekviename šio vaistinio preparato mililitre yra 420 mg propilenglikolio, tai atitinka 2100 mg/5 ml. Vartojimas su bet koku alkoholdehidrogenazės substratu, pavyzdžiui, etanoliumi, jaunesniam kaip 5 metų vaikui gali sukelti sunkų nepageidaujamą poveikį.

Nors neįrodyta, kad propilenglikolis sukelia toksinį poveikį gyvūnų ar žmonių reprodukcijai ar vystymuisi, jis gali daryti įtaką vaisiui ir yra aptiktas piene. Taigi, propilenglikolio vartojimas nėščiai pacientei ar žindyvei turi būti apgalvotas kiekvienu konkrečiu atveju. Žr. taip pat 4.6 skyrių.

Medicininis stebėjimas reikalingas pacientams, kurių sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija, kadangi gauta pranešimų apie propilenglikoliui priskirtus įvairius nepageidaujamus reiškinius, tokius kaip inkstų funkcijos sutrikimas (ūminė kanalėlių nekrozė), ūminis inkstų nepakankamumas ir kepenų funkcijos sutrikimas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika su laboratoriniais tyrimais

Trimetoprimas gali trukdyti nustatyti kreatinino koncentraciją serume ar plazmoje, jei naudojama šarminė priktrato reakcija. Dėl to kreatinino koncentracijos serume ar plazmoje rezultatai gali padidėti 10 %. Kreatinino klirensas sumažėja: inkstų kanalėlių kreatinino sekrecija sumažėja nuo 23 % iki 9 %, o glomerulų filtracija išlieka nepakitusi.

Zidovudinas

Kai kuriais atvejais kartu vartojamas zidovudinas gali padidinti kotrimoksazolo sukeltamų nepageidaujamų kraujo reakcijų riziką. Jei šiais vaistiniais preparatais kartu gydyti būtina, reikia apsvarstyti, ar nėra tikslinga stebėti kraujo rodiklių.

Ciklosporinas

Pacientams, po inkstų transplantacijos vartojusiems kotrimoksazolo ir ciklosporino, pastebėti grįžtami inkstų funkcijos pablogėjimo atvejai.

Rifampicinas

Nustatyta, kad vartojant kotrimoksazolo su rifampicinu, maždaug po savaitės sutrumpėja trimetoprimo pusinės eliminacijos iš plazmos laikas. Manoma, kad toks poveikis kliniškai nereikšmingas.

Jeigu trimetoprimo vartojama kartu su vaistiniais preparatais, kurie tuo atveju, jeigu pH yra fiziologinis, atpalaiduoja katijonus bei iš dalies šalinami vykstant aktyviai sekrecijai inkstuose, pvz.,

prokainamidu, amantadinu, gali pasireikšti konkurencinis šio proceso slopinimas ir padidėti vieno ar abiejų vaistinių preparatų koncentracija serume.

Diuretikai (tiazidai)

Jei senyvi pacientai kartu vartoja diuretikų, daugiausia tiazidų, padidėja trombocitopenijos (su purpura arba be jos) pavojus.

Pirimetaminas

Remiantis pavieniais pranešimais, jeigu pacientams, maliarijos profilaktikai vartojantiems didesnes nei 25 mg pirimetamino dozes per savaitę, kartu skiriama kotrimoksazolo, gali pasireikšti megaloblastinė anemija.

Varfarinas

Nustatyta, kad kotrimoksazolas stiprina koaguliaciją slopinantį varfarino poveikį, nes stereoselektyviai slopina jo metabolizmą. Sulfametoksazolas *in vitro* varfariną gali išstumti iš prisijungimo prie plazmos baltymų-albuminų vietos. Gydytojas BISEPTOL laikotarpiu rekomenduojama atidžiai kontroliuoti kraujo krešėjimą slopinantį gydymą.

Fenitoinas

Kotrimoksazolas ilgina fenitoino pusinės eliminacijos laiką, todėl, jei minėtų vaistinių preparatų skiriama kartu, skiriantis gydytojas turėtų būti atsargus dėl pernelyg didelio fenitoino poveikio. Rekomenduojama atidžiai stebėti paciento būklę ir tirti fenitoino koncentraciją serume.

Digoksinas

Jeigu senyvi pacientai kartu vartoja trimetoprino ir digoksino, proporcingai padidėja digoksino koncentracija plazmoje.

Metotreksatas

Kotrimoksazolas gali didinti laisvo metotreksato koncentraciją plazmoje. Jeigu pacientą reikia gydyti kotrimoksazolu ir jis vartoja kitokių folatų poveikį slopinančių vaistinių preparatų, pvz., metotreksato, patariama apsvarstyti, ar nevertėtų skirti folatų papildų (žr. 4.4 skyrių).

Trimetoprimas trikdo metotreksato koncentracijos serume tyrimą, jei tyrimui naudojama dihidrofolatų reduktazė, gauta iš *Lactobacillus casei*. Jei metotreksatas nustatomas radioimuniniu metodu, trikdžių nėra.

Lamivudinas

Lamivudinas nekeičia trimetoprino ar sulfametoksazolo farmakokinetikos.

Trimetoprimas ir sulfametoksazolas 16 mg/80 mg (kotrimoksazolas) 40 % padidina lamivudino ekspoziciją (tokį poveikį lemia trimetoprimas).

Sulfonilo šlapalo hipoglikeminės medžiagos

Sąveika su sulfonilo šlapalo hipoglikeminėmis medžiagomis pasireiškia nedažnai, tačiau yra panešimų apie sustiprėjusį jų poveikį.

Hiperkalemija

Kartu vartoti kitokių hiperkalemiją sukeliančių vaistinių preparatų, pvz., AKF inhibitorių, angiotenzino receptorių blokatorių ir kalį organizme sulaikančių diuretikų, tokių kaip spironolaktonas, reikia atsargiai. Kartu vartojant trimetoprino ir sulfametoksazolą (kotrimoksazolą), gali atsirasti kliniškai reikšminga hiperkalemija.

Repaglinidas

Trimetoprimas gali padidinti repaglinido ekspoziciją, dėl kurios gali pasireikšti hipoglikemija.

Folinė rūgštis

Buvo pastebėta, kad folinės rūgšties papildai gali trikdyti trimetoprino-sulfametoksazolo antimikrobinį veiksmingumą. Tai buvo pastebėta vartojant vaistinio preparato *Pneumocystis jirovecii* pneumonijos gydymui ir profilaktikai.

Kontraceptikai

Buvo pranešimų apie geriamųjų kontraceptikų veiksmingumo sumažėjimą vartojant juos su antibiotikais. Šio poveikio mechanizmas nebuvo išaiškintas. Moterims, gydomoms antibiotikais, be geriamųjų kontraceptikų laikinai reikia naudoti barjerinį arba pasirinkti kitą kontracepcijos metodą.

Azatioprinas

Buvo prieštaringų pranešimų apie sąveiką tarp azatioprino ir trimetoprino-sulfametoksazolo, dėl kurios atsiranda sunkių hematologinių sutrikimų.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Trimetoprimas ir sulfametoksazolas praeina pro placentą ir jų saugumas nėščioms moterims nenustatytas. Atvejo kontrolės tyrimų metu nustatyta, kad gali būti ryšys tarp folatų antagonistų ekspozicijos ir apsigimimų žmonėms.

Trimetoprimas yra folatų antagonistas, be to, tyrimų su gyvūnais metu abi veikliosios medžiagos sukėlė vaisiaus sklaidos defektų (žr. 5.3 skyrių).

BISEPTOL nėštumo laikotarpiu, ypač pirmąjį trimestrą, vartoti negalima, nebent akivaizdžiai būtina. Jei nėščiai moteriai skiriama BISEPTOL, būtina apsvarstyti, ar jai nereikia vartoti folatų papildų.

Sulfametoksazolas konkuruoja su bilirubinu dėl prisijungimo prie plazmos albuminų. Jei moteris iki gimdymo likus nedaug laiko vartojo BISEPTOL, naujagimio kraujyje kelias dienas išlieka reikšminga jo koncentracija, gauta iš motinos, todėl kyla naujagimių hiperbilirubinemijos atsiradimo ar paūmėjimo bei (teoriškai) branduolinės geltos rizika. Ši teorinė rizika ypač svarbi naujagimiams, kuriems yra padidėjusi hiperbilirubinemijos rizika, t. y. neišnešiotiems bei tiems, kurių organizme trūksta gliukozės-6-fosfato dehidrogenazės.

Žindymas

BISEPTOL sudėtinės medžiagos (trimetoprimas ir sulfametoksazolas) išsiskiria su motinos pienu. Vėlyvuojų nėštumo bei žindymo laikotarpiu vartoti BISEPTOL reikia vengti tuo atveju, jei moteriai ar naujagimiui yra hiperbilirubinemija ar padidėjusi jos atsiradimo rizika.

Be to, atsižvelgiant į naujagimių polinkį hiperbilirubinemijai, BISEPTOL reikia vengti vartoti jaunesniems kaip aštuonių savaičių naujagimiams.

Daugiau informacijos apie etanolio kiekį vaistinio preparato sudėtyje žr. 4.4 skyriuje.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nebuvo atlikta jokių tyrimų, vertinančių kotrimoksazolo poveikį vairavimo kokybei ar gebėjimui valdyti mechanizmus. Be to, iš šio vaistinio preparato farmakologijos negalima numatyti neigiamo poveikio tokiai veiklai. Nepaisant to, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir trimoksazolo bendrą nepageidaujamų reiškinių santrauką, kai svarstomas paciento gebėjimas valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Kotrimoksazolo sudėtyje yra trimetoprino ir sulfonamido, todėl manoma, kad nepageidaujamų reakcijų pobūdis ir dažnis atitiks turimus gausius istorinius duomenis.

Labai dažnų, dažnų, nedažnų ir retų nepageidaujamų reiškinių dažnio nustatymui panaudoti didelių paskelbtų klinikinių tyrimų metu gauti duomenys. Duomenų apie labai retus nepageidaujamus poveikius gauta po vaistinio preparato pasirodymo rinkoje, todėl jie labiau atspindi pranešimų, o ne realų dažnį. Be to, nepageidaujamų poveikių dažnis gali skirtis priklausomai nuo indikacijos.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Infekcijos ir infestacijos

Dažni: mieliagrybių kiekio padidėjimas.

Labai reti: pseudomembraninis kolitas.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Labai reti: leukopenija, neutropenija, trombocitopenija, agranulocitozė, megaloblastinė anemija, aplazinė anemija, hemolizinė anemija, methemoglobinemija, eozinofilija, purpura, hemolizė (jautriems pacientams, kurių organizme trūksta G-6-FD).

Imuninės sistemos sutrikimai

Labai reti: seruminė liga, anafilaksinės reakcijos, alerginis miokarditas, padidėjusio jautrumo vaskulitas, primenantis *Henoch-Schoenlein* purpurą, mazginis periarteriitas, sisteminė raudonoji vilkligė.

Sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, susijusios su PJP *, išbėrimas, piroksija, neutropenija, trombocitopenija, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, hiperkalemija, hiponatremija, rbdomiolizė.

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni: hiperkalemija.

Labai reti: hipoglikemija, hiponatremija, sumažėjęs apetitas, metabolinė acidozė.

Psichikos sutrikimai

Labai reti: depresija, haliucinacijos.

Nežinomas: psichozinis sutrikimas.

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos skausmas.

Labai reti: aseptinis meningitas*, traukuliai, periferinė neuropatija, ataksija, galvos svaigimas.

Akių sutrikimai

Labai reti: uveitas.

Ausų ir labirintų sutrikimai

Labai reti: svaigulys, spengimas ausyse.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Labai reti: kosulys*, dispnėja*, plaučių infiltracija.

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: pykinimas, viduriavimas.

Nedažni: vėmimas.

Labai reti: glositas, stomatitas, pankreatitas.

Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai

Labai reti: cholestazinė gelta*, kepenų nekrozė*, transaminazių kiekio padidėjimas, bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: išbėrimai.

Labai reti: padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos, eksfoliacinis dermatitas, angioneurozinė edema, nekintantis vaistinio preparato sukeltas išbėrimas, daugiaformė eritema, Stivenso-Džonsono sindromas (SDS)* ir toksinė epidermio nekrolizė (TEN)*.

Dažnis nežinomas: ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė (Svyto (*Sweet*) sindromas).

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Labai reti: artralgija, mialgija.

Inkštų ir šlapimo takų sutrikimai

Labai reti: inkštų sutrikimas (buvo inkštų funkcijos nepakankamumo atveju), tubulointerstinio nefrito ir uveito sindromas, inkštų kanalėlių acidozė.

* žr. atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymą

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Aseptinis meningitas

Nutraukus vaistinio preparato vartojimą, aseptinis meningitas greitai praeidavo, tačiau vėl pradėjus vartoti kotrimoksazolo ar vien trimetoprimo, vėl atsirasdavo.

Padidėjusio plaučių jautrumo reakcijos

Kosulys, dusulys, infiltratai plaučiuose gali būti ankstyvieji padidėjusio plaučių jautrumo požymiai (nors ir labai retas, toks poveikis yra sukėlęs mirtį).

Kepenų ir tulžies pūslės sutrikimai

Cholestazinė gelta ir kepenų nekrozė gali sukelti mirtį.

Sunki odos nepageidaujamos reakcijos (SONR)

Buvo pranešimų apie Stivenso-Džonsono sindromą (SDS)* ir toksinę epidermio nekrolizę (TEN)* (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamas poveikis, susijęs su *Pneumocystis jiroveci* pneumonito (PJP) gydymu

Labai reti: sunki padidėjusio jautrumo reakcija, išbėrimas, pireksija, neutropenija, trombocitopenija, kepenų fermentų kiekio padidėjimas, hiperkalemija, hiponatremija, rbdomiolizė.

Pacientams, kurie PJP gydymui vartojo didelę dozę, buvo sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, dėl kurių reikėjo nutraukti vaistinio preparato vartojimą, atveju. PJP sergantiems pacientams, kurie pakartotinai (kartais po kelių dienų pertraukos) pradėjo vartoti kotrimoksazolo, buvo sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų atveju. Buvo pranešimų apie rbdomiolizę ŽIV infekuotiems pacientams, trimetoprimo ir sulfametoksazolo vartojusiems PJP gydymui ar profilaktikai.

Padidėjus jautrumo reakcijų, susijusių su kotrimoksazolo vartojimu, gydymas kartu vartojant intraveninę difenhidraminą gali leisti tęsti infuziją, kai trimoksazolas vartojamas PJP gydymui.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>).

4.9 Perdozavimas

Simptomai ir požymiai

Didžiausia toleruojama vaistinio preparato dozė žmonėms nenustatyta.

Tikėtini perdozavimo simptomai yra pykinimas, vėmimas, galvos svaigimas ir sumišimas. Ūminio trimetoprimo apsinuodijimo metu buvo pranešimų apie kaulų čiulpų slopinimo atvejus.

Gydymas

Jei šlapimo išsiskyrimas sumažėjęs, atsižvelgiant į inkstų funkciją reikia skirti skysčių.

Ir trimetoprimas, ir sulfametoksazolas gali būti šalinami inkstų dialize. Peritoninė dializė neveiksminga.

Jei yra žinomas, įtariamasis ar atsitiktinis perdozavimas, gydymą kotrimoksazolu reikia nutraukti.

Šlapimo rūgštinimas padidina trimetoprimo pašalinimą. Sukeliant diurezę ir kartu šarminant šlapimą, sulfametoksazolo eliminacija padidėja. Šarminimas sumažina trimetoprimo eliminacijos greitį. Kalcio folinatas pakeičia bet kokį trimetoprimo sukeliama folatų trūkumo poveikį kaulų čiulpams, jei tai pasireiškia. Perdozavimo atveju rekomenduojamos bendrosios pagalbos priemonės.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminiai antibakteriniai vaistiniai preparatai; sulfonamidų ir trimetoprimo deriniai, įskaitant darinius, ATC kodas – J01EE01

Veikimo mechanizmas

BISEPTOL yra antimikrobinio poveikio vaistinis preparatas, kuriame yra dvi veikliosios medžiagos - sulfametoksazolas ir trimetoprimas. Sulfametoksazolas yra konkurencinis fermento dihidropteroato sintetazės inhibitorius. Bakteriostatinis poveikis pasireiškia dėl to, kad bakterijos ląstelėje sulfametoksazolas konkurenciniu būdu slopina paraaminobenzoinės rūgšties (PABR) naudojimą dihidrofolatų sintezei.

Trimetoprimas laikinai slopina bakterijų dihidrofolio rūgšties reduktazę (DHFR), fermentą, veikiantį folio rūgšties metabolizmo kelią, konvertuojant dihidrofolio rūgštį į tetrahidrofolio rūgštį.

Priklausomai nuo sąlygų, poveikis gali būti baktericidinis.

Trimetoprimas ir sulfametoksazolas blokuoja du viena po kito sekančius purinų ir nukleorūgščių biosintezės etapus, labai svarbius daugeliui bakterijų. *In vitro* toks poveikis reikšmingai sustiprina abiejų medžiagų aktyvumą.

Trimetoprimas jungiasi prie plazmodijų dihidrofolio rūgšties reduktazės (DHFR), bet silpniau, negu prie bakterijų fermentų. Jo trauka žinduolių DHFR yra 50000 kartų silpnesnė, negu atitinkamam bakterijų fermentui.

Atsparumas

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad sulfametoksazolo ir trimetoprimo deriniui bakterijų atsparumas pasireiškia lėčiau negu tuo atveju, jei vartojamas tik vienas iš jų.

Bakterijų atsparumas sulfametoksazolo poveikiui gali pasireikšti skirtingais mechanizmais. Bakterijų mutacijos sukelia padidėjusią PABR koncentraciją ir tokiu būdu konkuruoja su sulfametoksazolu, ko pasekmė – sumažėjęs slopinamasis poveikis fermentui dihidropteroato sintetazei. Kitas atsparumo

mechanizmas yra sukeltas plazmidžių ir atsiranda dėl pakitusio fermento dihidropteroato sintetazės, kurio trauka, lyginant su *wild* tipo fermentu, sulfametoksazolui yra sumažėjusi, gamybos.

Atsparumas trimetoprimui pasireiškia dėl plazmidžių sukeltos mutacijos, dėl kurios gaminamas pakitęs fermentas dihidrofolato reduktazė, kurio trauka, lyginant su *wild* tipo fermentu, trimetoprimui yra sumažėjusi.

Dauguma paplitusių patogeninių bakterijų *in vitro* yra jautrios trimetoprimui ir sulfametoksazolui, kai koncentracija būna gerokai mažesnė už esančią kraujyje, audinių skysčiuose ir šlapime po rekomenduojamų dozių pavartojimo. Vis dėlto, kaip ir vartojant kitokius antibiotikus, aktyvumas *in vitro* nebūtinai atitinka nustatomą klinikinį poveikį, be to, jautrumo tyrimai būna tikslūs tik tuo atveju, kai naudojama rekomenduojama terpė, kurioje nėra slopinamųjų medžiagų, ypač timidino ir timino.

Jautrumo tyrimų ribinės reikšmės

Europos antimikrobinio jautrumo tyrimo komiteto (EUCAST) duomenys

Enterobacteriaceae: S ≤ 2 R > 4

S.maltophilia: S ≤ 4 R > 4

Acinetobacter: S ≤ 2 R > 4

Staphylococcus: S ≤ 2 R > 4

Enterococcus: S ≤ 0,032 R > 1

Streptococcus ABCG: S ≤ 1 R > 2

Streptococcus pneumoniae: S ≤ 1 R > 2

Haemophilus influenza: S ≤ 0,5 R > 1

Moraxella catarrhalis: S ≤ 0,5 R > 1

Pseudomonas aeruginosa ir kiti mikroorganizmai, nepriklausantys *Enterobacteriaceae* klasei S ≤ 2*
R > 4*

S – jautrūs, R – atsparūs, * Tai yra Klinikinių laboratorinių standartų instituto (CLSI) pateikti mikrobu jautrumo duomenys, kadangi EUCAST duomenų šiems mikroorganizmams nėra.

Trimetoprino ir sulfametoksazolo santykis yra 1:19. Jautrumo kriterijai yra išreiškiami trimetoprino koncentracija.

Antibakterinis spektras

Atspariais tapusių mikroorganizmų kiekis, priklausomai nuo geografinės vietos ir laiko, gali skirtis, todėl reikia susipažinti su vietine informacija apie atsparumą, ypač gydant sunkias užkrečiamąsias ligas. Jeigu vietinis mikroorganizmų atsparumas yra toks, kad vaistinio preparato veiksmingumas kurių nors užkrečiamųjų ligų atveju yra abejotinas, prirėikus galima kreiptis į specialistą patarimo. Toliau pateikta informacija suteikia tik apytikrę galimybę sužinoti, ar mikroorganizmai gali būti jautrūs trimetoprino ir sulfametoksazolo deriniui.

Kai kurių bakterijų jautrumas trimetoprino ir sulfametoksazolo deriniui pateiktas lentelėje žemiau.

Dažniausiai jautrios rūšys
Gramteigiami aerobai <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
Gramneigiami aerobai <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>

<i>Salmonella</i> padermė <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Yersinia</i> padermė
Padermės, kurių įgytas atsparumas gali kelti problemų
Gramteigiami aerobai <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Nocardia</i> padermė <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gramneigiami aerobai <i>Citrobacter</i> padermė <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencis</i> padermė <i>Serratia marcesans</i>
Iš prigimties atsparūs mikroorganizmai
Gramneigiami aerobai <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Shigella</i> padermė <i>Vibrio cholera</i>

Daugelis *Bacteroides fragilis* padermių yra jautrios. Kai kurios *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* ir *Chlamydia* padermės yra jautrios be sinergijos įrodymų. Kai kurios ne tuberkuliozės mikobakterijų rūšys jautriai reaguoja į sulfametoksazolą, bet ne į trimetoprimą. *Mycoplasma*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium tuberculosis* ir *Treponema pallidum* yra nejautrios. Tinkamas jautrumo tyrimas atliekamas tik rekomenduojamoje terpėje be inhibitorių, ypač timidino ir timino.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Didžiausia trimetoprimo ir sulfametoksazolo koncentracija plazmoje yra didesnė ir greičiau pasiekama po vieną valandą trukusios intraveninės kotrimoksazolo 80 mg/16 mg/ml infuzijos nei išgėrus atitinkamą vaistinio preparato dozę. Koncentracija plazmoje, pusinės eliminacijos laikas ir šalinimas su šlapimu, išgėrus ar skyrus intraveninę infuziją, nesiskiria.

Pasiskirstymas

Apie 50 % trimetoprimo susijungia su kraujo plazmos baltymais. Trimetoprimo koncentracija audiniuose paprastai būna didesnė nei kraujo plazmoje, ypač didelė koncentracija yra plaučiuose ir inkstuose. Trimetoprimo koncentracija tulžyje, prostatos skystyje ir audinyje, seilėse ir makšties išskyrose yra didesnė nei plazmoje. Koncentracija akies skystyje, motinos piene, smegenų skystyje, vidurinės ausies skystyje, sinoviniame skystyje ir audinių (intersticiniame) skystyje yra pakankama norimam antibakteriniam poveikiui sukelti. Trimetoprimas patenka į amniono skystį ir vaisiaus audinius, o juose pasiekama koncentracija atitinka koncentraciją motinos serume.

Apie 66 % sulfametoksazolo susijungia su kraujo plazmos baltymais.

Aktyvaus sulfametoksazolo koncentracija amniono skystyje, akies skystyje, tulžyje, smegenų skystyje, vidurinės ausies skystyje, seilėse, sinoviniame skystyje ir audinių (intersticiniame) skystyje atitinka 20-50 % koncentracijos plazmoje.

Biotransformacija

Trimetoprimas nesukelia savojo metabolizmo, todėl ilgalaikio gydymo metu jo dozės keisti nereikia.

Eliminacija

Vyrams, kurių inkstų funkcija normali, trimetoprimo pusinės eliminacijos laikas yra 8,6-17 valandų. Kai kreatinino klirensas yra mažesnis nei 10 ml/min., jis pailgėja nuo 1,5 iki 3 kartų. Reikšmingo skirtumo tarp senyvo amžiaus asmenų ir jaunesnių pacientų nepastebėta.

Pagrindinis trimetoprimo šalinimo kelias yra per inkstus, ir per 24 valandas kartu su šlapimu pašalinama apytiksliai 50 % dozės nepakitusia forma. Šlapime nustatyta keletas metabolitų. Trimetoprimo koncentracija šlapime yra labai kintanti.

Vyrams, kurių inkstų funkcija normali, sulfametoksazolo pusinės eliminacijos laikas yra 9-11 valandų. Jei yra sumažėjusi inkstų funkcija, aktyvaus sulfametoksazolo pusinės eliminacijos laikas nekinta, tačiau, jei kreatinino klirensas yra mažesnis nei 25 ml/min., pailgėja pagrindinio jo acetilinto metabolito pusinės eliminacijos laikas.

Pagrindinis sulfametoksazolo šalinimo kelias yra per inkstus. Šlapime nustatoma apie 15-30 % aktyvaus vaistinio preparato. Senesniems pacientams sulfametoksazolo inkstų klirensas yra sumažėjęs.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Trimetoprimo pusinės eliminacijos laikas padidėja 1,5-3 kartus, kai kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 10 ml/min. Kai kreatinino klirensas nukrenta žemiau 30 ml/min., kotrimoksazolo dozė turi būti sumažinta (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Gydant pacientus, kuriems yra sunkus kepenų parenchimos pažeidimas, reikia elgtis atsargiai, nes gali pasikeisti trimetoprimo ir sulfametoksazolo absorbcija ir biotransformacija.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams buvo pastebėtas šiek tiek mažesnis sulfametoksazolo, bet ne trimetoprimo inkstų klirensas.

Vaikų populiacija

Vaikų su normalia inkstų funkcija populiacijoje abiejų BISEPTOL veikliųjų medžiagų – trimetoprimo ir sulfametoksazolo – farmakokinetika priklauso nuo dozės. Trimetoprimo ir sulfametoksazolo eliminacija naujagimiams pirmuosius du gyvenimo mėnesius yra sumažėjusi. Vėliau ir trimetoprimas, ir sulfametoksazolas šalinamas greičiau, padidėja organizmo klirensas ir sutrumpėja pusinės eliminacijos laikas. Skirtumai ryškiausi mažiems kūdikiams (nuo 1,7 mėnesio iki 24 mėnesių) ir mažėja, didėjant amžiui, palyginus su mažais vaikais (nuo 1 metų iki 3,6 metų), vaikais (nuo 7,5 metų iki 10 metų) ir suaugusiaisiais (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Gauta duomenų, kad vartojant didesnes nei žmogui rekomenduojamos gydomosios dozės, trimetoprimas ir sulfametoksazolas žiurkėms sukelia gomurio nesuaugimą bei kitokių vaisiaus sklaidos defektų, būdingų folatų antagonistams. Trimetoprimo poveikio galima išvengti vartojant

folatų. Triušiams, vartojusiems dozę, didesnę nei žmonėms skiriama gydomoji, buvo vaisiaus žūties atvejų.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Propilenglikolis (E1520)

Etanolis (96 %)

Natrio hidroksidas

Etanolaminas

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Vaistinis preparatas nesuderinamas su tirpalais, kuriuose yra bikarbonatų.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių

Tinkamumo laikas po praskiedimo

Cheminis ir fizinis tirpalo stabilumas po praskiedimo 25 °C temperatūroje išlieka 6 valandas (žr.

6.6 skyrių). Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinis preparatas turi būti suvartotas nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevartojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę prieš vartojimą yra atsakingas vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Ampules laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Dėžutė, kurioje yra dešimt 5 ml bespalvio skaidraus pirmos hidrolitinės klasės stiklo ampulių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Šį vaistinį preparatą galima leisti tik į veną ir prieš pat vartojimą jį reikia atskiesti. Paruoštą infuzinį tirpalą būtina gerai sumaišyti ir infuzuoti nedelsiant. Jei bet kuriuo infuzijos metu infuzinis tirpalas tampa drumstas ar jame atsiranda kristalų, infuzinį tirpalą reikia išmesti. Sterilus koncentratas skiedžiamas tokiu skiediklio kiekiu:

- 1 ampulė (5 ml) – 125 ml skiediklio;
- 2 ampulės (10 ml) – 250 ml skiediklio;
- 3 ampulės (15 ml) – 500 ml skiediklio.

Jei naudojama anksčiau nurodyta skiedimo schema, BISEPTOL yra suderinamas su:

- 5 % bei 10 % gliukozės tirpalu;
- 0,9 % natrio chlorido tirpalu;
- Ringerio tirpalu;
- 0,45 % natrio chlorido ir 2,5 % gliukozės tirpalu.

Kitokio skiediklio vartoti negalima. BISEPTOL negalima maišyti su kitomis medžiagomis.

Infuzijos trukmė yra apytiksliai nuo pusės iki vienos valandos, tačiau reikia atkreipti dėmesį į individualų paciento skysčių poreikį.

Jei pacientas negali vartoti daug skysčių, tinka ir didesnės koncentracijos kotrimoksazolas. Tokiu atveju 5 ml sterilaus koncentrato skiedžiami 75 ml 5 % gliukozės tirpalo.

Tinkamumo laikas po praskiedimo – žr. 6.3 skyrių.

Šį vaistinį preparatą greitai leisti į veną draudžiama.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

LT/1/94/1531/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1995 m. balandžio 05 d.

Paskutinio perregistravimo data 2009 m. balandžio 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2024 m. kovo 1 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>