

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Biseptol 100 mg/20 mg tablety

Biseptol 400 mg/80 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Biseptol 100 mg/20 mg

Jedna tableta obsahuje 100 mg sulfamethoxazolu, 20 mg trimethoprimu.

Biseptol 400 mg /80 mg

Jedna tableta obsahuje 400 mg sulfamethoxazolu, 80 mg trimethoprimu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Biseptol 100 mg/20 mg

Téměř bílé, kulaté ploché tablety se zkosenými hranami, s vyraženými písmeny „Bs“ na jedné straně, o průměru 7,8 – 8,3 mm.

Biseptol 400 mg/80 mg

Téměř bílé, kulaté, ploché tablety, se zkosenými hranami, s vyraženou půlicí rýhou a písmeny “Bs“ na jedné straně, o průměru 12,8 – 13,4 mm.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

- Léčba infekcí močových cest
- Léčba otitis media acuta
- Léčba exacerbace chronické bronchitidy
- Léčba pneumonie vyvolané patogenem *Pneumocystis jirovecii* (mikrobiologicky potvrzeno) a profylaxe infekce tímto patogenem u pacientů s rizikovými faktory (např. s AIDS)
- Léčba nokardiózy
- Infekce GIT, včetně tyfu a průjmu cestovatelů

Přípravek se podává dospělým, dospívajícím a dětem od 3 let.

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení, týkající se správného použití antibakteriálních látek.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající starší 12 let

Dvě tablety přípravku Biseptol 400 mg/80 mg každých 12 hodin. U těžkých infekcí může být dávka zvýšena na 3 tablety přípravku Biseptol 400 mg/80 mg podávaných každých 12 hodin.

Při dlouhodobé léčbě (po dobu delší než 14 dní) se podává 1 tableta 400 mg/80 mg každých 12 hodin.

Pediatrická populace (3 roky až 12 let)

Doporučená dávka je přibližně 30 mg sulfamethoxazolu a 6 mg trimethoprimu/kg těl.hm./den rozdělených do 2 dílčích dávek po 12 hodinách.

Starší pacienti

U starších pacientů s normální funkcí ledvin se mají užívat stejné dávky, jaké jsou doporučeny pro dospělé.

Pneumonie vyvolaná patogenem *Pneumocystis jirovecii*

Terapeutická dávka nemá překročit dávku sulfamethoxazolu 100 mg/kg/den a trimethoprimu 20 mg/kg/den podávanou v dílčích dávkách každých 6 hodin po dobu 14 dnů.

Tabulka 1. Maximální dávky přípravku Biseptol podle tělesné hmotnosti u pacientů s pneumonií vyvolanou patogenem *Pneumocystis jirovecii*.

Tělesná hmotnost [kg]	Dávka podávaná každých 6 hodin [mg sulfamethoxazolu / mg trimethoprimu]*
16	400/80
24	600/120
32	800/160
40	1000/200
48	1200/240
64	1600/320
80	2000/400

* k dispozici jsou přípravky Biseptol 100 mg/20 mg nebo Biseptol 400 mg/80 mg.

K profylaxi pneumonie způsobené patogenem *Pneumocystis jirovecii* je doporučené dávkování pro dospělé a dospívající: 2 tablety přípravku Biseptol 400 mg/80 mg jedenkrát denně. Výsledky studie s pacienty s infekcí HIV naznačují i účinnost podání 1 tablety přípravku Biseptol 400 mg/80 mg jedenkrát denně.

U dětí je k profylaxi doporučena dávka sulfamethoxazolu 750 mg/m²/den a trimethoprimu 150 mg/m²/den rozdělená do dvou stejných dávek po 12 hodinách, podávaná 3 po sobě jdoucí dny v týdnu. Celková denní dávka nemá překročit 1600 mg sulfamethoxazolu a 320 mg trimethoprimu.

Tabulka 2. Doporučené dávky přípravku Biseptol k profylaxi pneumonie způsobené patogenem *Pneumocystis jirovecii* u dětí.

Plocha tělesného povrchu	Dávka každých 12 hodin
--------------------------	------------------------

[m ²]	[mg sulfamethoxazolu/mg trimethoprimu]*
0,53	200/40
1,07	400/80

* k dispozici jsou přípravky Biseptol 100 mg/20 mg nebo Biseptol 400 mg/80 mg.

Dávkování při poruchách funkce ledvin

U pacientů s clearance kreatininu 15 – 30 ml/min musí být dávkování sníženo na polovinu obvyklých dávek nebo prodloužen dávkovací interval na 24–18 hodin. Dávkování trimethoprimu/sulfamethoxazolu u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin se má řídit funkcí ledvin. Při clearance kreatininu nižší než 15 ml/min je použití Biseptolu kontraindikováno (viz 4.3).

Dávkování u dialyzovaných osob

Hemodialyzovaní pacienti by měli zpočátku dostávat běžnou zavaděcí dávku Biseptolu, po které má následovat další polovina dávky po každém hemodialyzačním sezení.

Peritoneální dialýza způsobuje pouze minimální eliminaci sulfamethoxazolu/trimethoprimu. Biseptol se nedoporučuje používat u pacientů na peritoneální dialýze.

Dávkování při poruchách funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je použití Biseptolu kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pacienti s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater mohou používat stejné dávky, jaké jsou určeny pro běžnou populaci.

Délka léčby

U akutních infekcí má být Biseptol podáván po dobu nejméně 5 dnů nebo dokud pacient již nevykazuje známky infekce po dobu nejméně 2 dnů. Pokud po 7 dnech léčby nedojde ke klinickému zlepšení, má být pacient znovu vyšetřen.

Způsob podání

Tablety mají být užívány během jídla nebo brzy po jídle a zapíjeny velkým objemem tekutiny. Tablety mohou být užívány celé nebo rozlomeny v půlci rýze a mohou být užívány i po rozdrcení. Během léčby má pacient pít hodně tekutin.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na sulfonamidy, trimethoprim nebo pomocné látky přípravku (viz bod 6.1).

Těžká porucha funkce jater.

Porucha funkce ledvin s clearance kreatininu nižší než 15 ml/min.

Megaloblastická anémie vyvolaná deficitem kyseliny listové.

Současné užívání dofetilidu.

Kotrimoxazol nesmí být podáván novorozencům a kojencům během prvních 6 týdnů života.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k lékové formě nemá být Biseptol podáván dětem do 3 let.

Existuje zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků a je vyžadována zvýšená opatrnost:

- U starších pacientů
- U pacientů s poruchami funkce jater nebo ledvin, u pacientů s deficitem kyseliny listové, porfyrií, poruchou štítné žlázy, u pacientů s těžkými alergickými projevy a u pacientů s bronchiálním astmatem
- Při současném užívání jiných léčivých přípravků (viz bod 4.5)

Závažné kožní reakce

U pacientů léčených sulfamethoxazolem/trimethoprimem byly hlášeny velmi vzácné případy závažných, život ohrožujících nebo fatálních kožních reakcí, včetně Stevensonova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP). Pacienti mají být upozorněni na známky a příznaky těchto závažných kožních reakcí a mají být důkladně sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Nejvyšší riziko rozvoje SJS nebo TEN je v prvních týdnech léčby. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující některou z těchto závažných kožních reakcí, léčba sulfamethoxazolem/trimethoprimem má být přerušena a zvážena alternativní terapie. Časně vysazení léčby zlepšuje prognózu. Pokud se u pacienta v souvislosti s podáváním sulfamethoxazolu/trimethoprimu v minulosti vyskytla závažná kožní reakce, jako např. SJS, TEN, DRESS nebo AGEP, pak nesmí být Biseptol nikdy znovu nasazen.

Hyperkalemie a hyponatremie

Biseptol může způsobit hyperkalemii nebo hyponatremii u pacientů užívajících vysoké dávky. Hyperkalemie se může také objevit u pacientů s poruchou metabolismu draslíku (např. chronická renální insuficience), pacientů s pneumonií vyvolanou patogenem *Pneumocystis jirovecii* nebo u pacientů, kteří současně užívají léky zvyšující hladinu draslíku (viz bod 4.5.) U těchto pacientů je doporučeno pečlivé sledování hodnot sérového draslíku.

Funkce ledvin

Biseptol může zvyšovat diurézu, zejména u pacientů se srdečním edémem.

Při snížené funkci ledvin se dávkování upravuje (viz bod 4.2).

Pečlivé sledování renálních funkcí je doporučeno při dlouhodobém používání, u pacientů s poruchou metabolismu draslíku nebo se sníženou funkcí ledvin, u pacientů užívajících vysoké dávky, s pneumonií vyvolanou patogenem *Pneumocystis jirovecii* nebo u pacientů, kteří současně užívají léky zvyšující hladinu draslíku (viz bod 4.5).

Starší pacienti

U velmi starých pacientů je zvýšeno riziko vzniku závažných nežádoucích účinků, včetně poškození ledvin nebo jater. Nejčastějšími nežádoucími účinky kotrimoxazolu u velmi starých pacientů jsou závažné kožní reakce, útlum kostní dřeně a trombocytopenie s purpurou anebo bez ní. Současné užívání diuretik zvyšuje riziko vzniku purpury.

Deficit kyseliny listové

U starších pacientů a u pacientů se stávajícím nedostatkem kyseliny listové se mohou vyskytnout hemopoetické nežádoucí účinky, které jsou charakteristické pro nedostatek kyseliny listové. U starších pacientů a také u jiných pacientů, u kterých je pravděpodobnost nedostatku kyseliny listové (chronický alkoholismus, pacienti léčení antikonvulziv, stavy podvýživy a/nebo malabsorpce, renální insuficience), je proto během léčby potřeba zvážit suplementaci kyseliny folinové.

Pacienti s infekcí HIV a patogenem *Pneumocystis jirovecii*

U pacientů s AIDS léčených kotrimoxazolem pro infekci patogenem *Pneumocystis jirovecii* se vyskytují častěji nežádoucí účinky, a to zvláště vyrážky, horečka, leukopenie, zvýšení hladin aminotransferáz v séru, hyperkalemie a hyponatremie.

Pacienti s cystickou fibrózou

U pacientů s cystickou fibrózou může dojít ke zvýšení celkové plazmatické clearance a zkrácení eliminačního poločasu kotrimoxazolu.

Krystalurie

Pacienti mají být poučeni o nutnosti dostatečného příjmu tekutin jako prevenci krystalurie a tvorby ledvinových kamenů.

Respirační toxicita

Během léčby kotrimoxazolem byly hlášeny velmi vzácně závažné případy respirační toxicity, které se někdy rozvinuly do syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Známkou předcházející syndromu akutní respirační tísně může být nástup plicních příznaků, jako jsou kašel, horečka a dyspnoe, ve spojení s radiologickými známkami plicních infiltrátů a zhoršením funkce plic. V takovém případě je třeba léčbu kotrimoxazolem přerušit a podat odpovídající léčbu.

Hemofagocytární lymfohistiocytóza

U pacientů léčených kotrimoxazolem byly velmi vzácně hlášeny případy hemofagocytární lymfohistiocytózy. Hemofagocytární lymfohistiocytóza je život ohrožující syndrom patologické imunitní aktivity, který je charakterizován klinickými známkami a příznaky rozsáhlého systémového zánětu (jako jsou horečka, hepatosplenomegalie, hypertriacylglycerolemie, hypofibrinogenemie, vysoká hladina feritinu v séru, cytopenie a hemofagocytóza). Pacienty, u nichž se objeví časné projevy patologické imunitní aktivity, je třeba okamžitě vyšetřit. Je-li diagnostikována hemofagocytární lymfohistiocytóza, je třeba léčbu kotrimoxazolem ukončit.

Další upozornění

Jako obecné bezpečnostní opatření mají být u pacientů léčených sulfonamidy prováděny časté kontroly krevního obrazu.

U pacientů s deficitem glukózo-6-fosfátdehydrogenázy může kotrimoxazol vyvolat hemolýzu.

Pacienti patřící do skupiny "pomalých acetylátorů" mohou být náchylní k idiosynkratickým reakcím na sulfonamidy.

Sulfonamidy jsou chemicky podobné některým antityreoidálním látkám, diuretikům (acetazolamidu a thiazidům) a perorálním antidiabetikům, což může podmiňovat zkříženou alergii.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčiva interagující s OCT2, cytochromem CYP2C8 a CYP2C9

Trimethoprim je inhibítozem transportéru organických kationtů 2 (organic cation transporter 2, OCT2) a slabým inhibítozem cytochromu CYP2C8. Sulfamethoxazol je slabým inhibítozem cytochromu CYP2C9.

Systémová hladina látky přenášené prostřednictvím OCT2 může být zvýšena, pokud je látka současně podávána s kotrimoxazolem. Systémová hladina látky metabolizované primárně prostřednictvím CYP2C8 může být zvýšena, pokud je látka současně podávána s kotrimoxazolem. Systémová hladina látky metabolizované primárně prostřednictvím CYP2C9 může být zvýšena, pokud je látka současně podávána s kotrimoxazolem.

Léčivé látky přenášené OCT2: příklady zahrnují dofetilid, amantadin, memantin a lamivudin.

Léčivé látky metabolizované primárně cytochromem CYP2C8: příklady zahrnují paklitaxel, amiodaron, dapson, repaglinid, rosiglitazon a pioglitazon.

Léčivé látky metabolizované primárně cytochromem CYP2C9: příklady zahrnují kumariny (warfarin, acenokumarol, fenprokumon), fenytoin, antihyperglykemika (deriváty sulfonylurey – glibenklamid, gliklazid, glipizid, chlorpropamid, tolbutamid) a digoxin.

Nesteroidní antirevmatika a látky zvyšující aciditu moči

Současné podávání nesteroidních antirevmatik a látek zvyšujících aciditu moči vede ke vzniku krystalurie.

Diuretika

Současné užívání kotrimoxazolu a diuretik, a to zvláště thiazidových, zvyšuje u velmi starých pacientů riziko vzniku trombocytopenie.

Antikoagulancia

Kotrimoxazol může potencovat účinky antikoagulancií natolik, že mohou způsobit životu nebezpečné krvácení. Proto může být nutné snížení jejich dávkování.

Perorální antidiabetika

Současné užívání kotrimoxazolu zvyšuje účinek perorálních antidiabetik (derivátů sulfonylurey) a zvyšuje tak riziko hypoglykemie.

Fenytoin

Kotrimoxazol inhibuje metabolismus fenytoinu; u osob užívajících obě léčiva je poločas fenytoinu prodloužen o cca 39 % a clearance fenytoinu je snížena o cca 27 %, což by mohlo vést k toxicitě fenytoinu. Jsou-li tato dvě léčiva podávána současně, doporučuje se pečlivé monitorování klinických symptomů a hladin fenytoinu v krvi.

Methotrexát

Kotrimoxazol vytěšňuje methotrexát z vazby na proteiny plazmy a zvyšuje tak koncentraci volného methotrexátu v séru. Trimethoprim může modifikovat výsledky stanovení koncentrace methotrexátu v séru (viz níže sekce Vliv na výsledky laboratorních testů).

Klozapin

Je třeba se vyhnout současnému podávání s klozapinem, lékem, který může způsobit agranulocytózu.

Draslík šetřící léčivé látky (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, blokátory angiotenzinových receptorů)

Vzhledem k draslík šetřícímu účinku kotrimoxazolu je třeba dbát opatrnosti při podávání kotrimoxazolu v kombinaci s jinými léčivými přípravky, které zvyšují hladinu draslíku v séru, např. inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátory angiotenzinových receptorů, draslík šetřící diuretika (spironolakton) a prednisolon.

Azathioprin

Na základě dostupných údajů je při současné léčbě azathioprinem a kotrimoxazolem možný vznik závažných hematologických abnormalit, doporučuje se monitorování pacienta.

Kyselina folinová

Suplementace kyselinou folinovou může ovlivnit účinnost kotrimoxazolu při profylaxi a léčbě pneumonie způsobené patogenem *Pneumocystis jirovecii*.

Rifampicin

Při současném užívání kotrimoxazolu a rifampicinu může dojít ke zvýšení koncentrace rifampicinu v séru. Dále bylo pozorováno snížení koncentrace kotrimoxazolu v séru, což může vést ke snížení účinnosti antibiotické terapie.

Zidovudin

V některých případech může současná léčba zidovudinem zvýšit riziko nežádoucích hematologických účinků. Je-li současná léčba nezbytná, je třeba sledovat hematologické parametry. Biseptol může snížit renální clearance zidovudinu a jeho metabolitu. Toto je důležité především v případě snížené funkce jater u pacienta nebo pokud pacient užívá jiné léky ovlivňující funkci jater.

Cyklosporin

Současné podávání kotrimoxazolu s cyklosporinem může zesílit nefrotoxický efekt cyclosporinu, zároveň může být sérová koncentrace cyklosporinu snížena.

Vliv na výsledky laboratorních testů

Trimethoprim může modifikovat výsledky stanovení koncentrace methotrexátu v séru při použití enzymatické metody, ale neovlivní výsledky při použití radioimunologické metody. Kotrimoxazol může zvýšit o cca 10 % výsledky stanovení kreatininu Jaffého alkalickou pikrátovou metodou.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Riziko malformací plodu nebylo u žen léčených kotrimoxazolem v časném těhotenství jednoznačně prokázáno. Dvě rozsáhlé observační studie prokázaly 2 až 3,5násobné zvýšení rizika spontánního potratu u žen, které dostávaly trimethoprim samotný nebo v kombinaci se sulfamethoxazolem během prvního trimestru těhotenství, ve srovnání s ženami, které antibiotika nedostávaly nebo dostávaly peniciliny. Studie na zvířatech naznačují, že velmi vysoké dávky kotrimoxazolu způsobují malformace plodu typické pro antagonisty kyseliny listové.

Vzhledem k tomu, že trimethoprim i sulfamethoxazol procházejí placentární bariérou a mohou ovlivnit metabolismus kyseliny listové, lze o použití přípravku Biseptol během těhotenství uvažovat pouze v případě, že očekávaný přínos léčby převáží potenciální rizika pro plod. V takovém případě se pacientkám, které jsou těhotné nebo plánují otěhotnět během léčby přípravkem Biseptol, doporučuje užívat 5 mg kyseliny listové denně. Pokud je to možné, je třeba se vyhnout užívání přípravku Biseptol v posledním období těhotenství vzhledem k riziku kernikteru u novorozence.

Kojení

Trimethoprim i sulfamethoxazol se vylučují do mateřského mléka. Přestože množství obou látek, které přijímá dítě s mateřským mlékem, je malé, je s ohledem na možné riziko hemolýzy při kojení předčasně narozených dětí nebo novorozenců a kojenců do 6 týdnů věku vhodné zvolit jiné antibiotikum. Podávání Biseptolu matce, která kojí dítě s deficitem G6PD, není vhodné.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu na fertilitu.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly prováděny žádné klinické studie, které by sledovaly účinnost přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

V doporučených dávkách je Biseptol obvykle dobře snášen. Nejčastěji se vyskytují gastrointestinální obtíže (nauzea, zvracení, nechutenství) a kožní změny (rash, kopřivka).

Níže uvedené nežádoucí účinky jsou rozděleny podle následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (frekvenci nelze na základě dostupných údajů určit).

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: většina pozorovaných hematologických změn probíhá mírně, bez příznaků a ustupuje po vysazení léku. Nejčastěji pozorovanými změnami byly leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, granulocytopenie.

Velmi vzácné: agranulocytóza, anémie aplastická, hemolytická nebo megaloblastická, methemoglobinémie, eozinofilie, pancytopenie

Není známo: hypoprotrombinémie

Poruchy imunitního systému

Časté: alergické vyrážky

Velmi vzácné: syndrom sérové nemoci, anafylaktické reakce, léková horečka, angioneurotický edém, alergická myokarditida, Henoch-Schoenleinova purpura, periarteriitis nodosa, syndrom podobný lupusu, projevy hypersenzitivity s postižením dýchacího ústrojí

Není známo: třesavka, překrvení spojivky a skléry

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: kožní reakce, jejichž projevy jsou v celku nevelké intenzity a rychle ustupují po vysazení léku (např. vyrážka, kopřivka, svědění kůže)

Velmi vzácné: fotosenzitivita, seboroická dermatitida, multifonní erytém, závažné kožní nežádoucí účinky Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (viz bod 4.4)

Není známo: akutní febrilní neutrofilní dermatóza (Sweetův syndrom), vaskulitida vč. nekrotizující vaskulitidy a vaskulitidy s granulomatózou, nodulární arteritida

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi vzácné: hyperkalemie, hyponatremie, hypoglykemie, nechutenství

Psychiatrické poruchy

Velmi vzácné: deprese, halucinace

Poruchy nervového systému

Časté: bolesti hlavy

Velmi vzácné: závratě, aseptická meningitida, třes, periferní polyneuritida, ataxie, tinitus

Není známo: apatie, nervozita, mozková vaskulitida

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: dušnost, kašel, plicní infiltráty

Není známo: plicní vaskulitida

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea, zvracení

Vzácné: průjem, glositida, stomatitida

Velmi vzácné: pseudomembranózní enterokolitida, pankreatitida

Není známo: bolesti břicha

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: zvýšená hladina bilirubinu

Velmi vzácné: zvýšení sérových hladin aminotransferáz, hepatitida, občas s cholestatickou žloutenkou nebo nekrózou jater

Není známo: syndrom mizejících žlučovodů

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi vzácné: bolest kloubů, bolest svalů, rhabdomyolýza

Poruchy ledvin a močových cest

Časté: zvýšení sérových hladin močoviny

Velmi vzácné: krystalurie, selhání ledvin, intersticiální nefritida, zvýšení sérových hladin kreatininu, zvýšená diuréza

Není známo: toxický nefrotický syndrom s oligurií nebo anurií

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Není známo: slabost, únava, insomnie

Poruchy oka

Velmi vzácné: uveitida

Není známo: vaskulitida sítnice

Cévní poruchy

Vzácné: bolest žil a zánět žil

Není známo: oběhový šok

Infekce a infestace

Méně časté: kandidóza

Popis vybraných nežádoucích účinků

Jako u každého léku se u pacientů s přecitlivělostí na složky léčivého přípravku mohou objevit alergické reakce. Nejčastější kožní reakce pozorované u přípravku Biseptol byly obecně mírné a rychle reverzibilní po vysazení léku.

Plicní infiltráty pozorované v souvislosti s eozinofilní nebo alergickou pneumonitidou se mohou projevit jako kašel a dyspnoe (viz bod 4.4).

Vysoké dávky trimethoprimu používané k léčbě pneumonie způsobené patogenem *Pneumocystis jirovecii* vyvolávají progresivní, ale reverzibilní zvýšení sérového draslíku u významného počtu pacientů. K tomu může docházet i po použití standardních dávek, především u pacientů s poruchou metabolismu draslíku, se selháním ledvin nebo u pacientů užívajících léčivé přípravky zvyšující hladiny draslíku (viz bod 4.4).

Hypoglykémie byla hlášena u nediabetických jedinců léčených kotrimoxazolem, obvykle po několika dnech léčby. Zvláště ohroženi jsou pacienti s poruchou funkce ledvin, jaterními poruchami, podvýživou nebo ti, kteří dostávají vysoké dávky kotrimoxazolu.

Někteří pacienti s akutní pankreatitidou měli závažné poruchy, včetně AIDS.

Oběhový šok

V souvislosti se sulfamethoxazolem a trimethoprimem byly hlášeny případy oběhového šoku, často doprovázeného horečkou a nereagujícího na standardní léčbu hypersenzitivity, a to zejména u imunokompromitovaných pacientů.

Bezpečnost u HIV pozitivních pacientů

Typy nežádoucích účinků v této skupině pacientů jsou podobné těm v celkové populaci pacientů léčených přípravkem Biseptol. Některé nežádoucí účinky však mohou být častější a mohou mít odlišný klinický obraz.

Tyto rozdíly se týkají následujících tříd orgánových systémů:

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	leukopenie, granulocytopenie, trombocytopenie	
Gastrointestinální poruchy	anorexie, nauzea, zvracení, průjem	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	horečka (obvykle spojená s výskytem makulopapulózní vyrážky)	
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšené hladiny aminotransferáz	
Vyšetření	hyperkalemie	hyponatremie
Poruchy metabolismu a výživy		hypoglykemie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	makulopapulózní vyrážka, pruritus	

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9. Předávkování

Příznaky

Příznaky akutního předávkování zahrnují nauzeu, zvracení, průjem, bolest hlavy, závratě, duševní a zrakové poruchy; v závažných případech se může objevit krystalurie, hematurie a anurie.

Při chronickém předávkování může dojít k myelosupresi, která se projevuje trombocytopenií nebo leukopenií spolu s dalšími krevními dyskrasiemi vyplývajícími z nedostatku kyseliny listové.

Léčba

Léčba je symptomatická a její součástí může být výplach žaludku anebo vyvolání zvracení. Při normální funkci ledvin může být exkrece podpořena forsírovanou diurézou (perorálním nebo parenterálním podáním tekutin). Alkalizace moči může pomoci k minimalizaci rizika tvorby krystalů sulfamethoxazolu. Při poruše funkce ledvin mohou být sulfamethoxazol i trimethoprim odstraněny z krve dialýzou (peritoneální dialýza je však neúčinná). Není známo antidotum intoxikace sulfonamidy; avšak kalcium-folinát (3 až 6 mg intramuskulárně po 6 až 7 dnů) může být užitečným antidotem proti nežádoucím hematologickým účinkům trimethoprimu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci; kombinace sulfonamidů a trimethoprimu, včetně derivátů

ATC kód: J01EE01

Biseptol je chemoterapeutikum s baktericidním účinkem. Obsahuje kotrimoxazol, standardní kombinaci trimethoprimu a sulfamethoxazolu v poměru 1:5 v jedné dávce. Léčivé látky přípravku blokují dva následné stupně biosyntézy nukleových kyselin, které jsou esenciální pro mnoho bakterií. Sulfamethoxazol kompetuje s para-aminobenzoovou kyselinou o enzym dihydropterát-syntetázu a brání tak tvorbě dihydropteroové kyseliny. Trimethoprim kompetitivně inhibuje enzym dihydrofolát-reduktázu a brání tvorbě tetrahydrolistové kyseliny. Tímto působením léčivých látek dochází k depleci esenciálního kofaktoru biosyntézy nukleových kyselin. Cílem kombinovaného zásahu sulfamethoxazolu a trimethoprimu je snížení rizika vzniku rezistentních kmenů a dosažení synergického antimikrobního účinku vůči řadě grampozitivních i gramnegativních kmenů.

In vivo působí kotrimoxazol proti *E. coli* (včetně enteropatogenních kmenů), indol-pozitivním kmenům *Proteus* sp. (včetně *P. vulgaris*), *Morganella morganii*, *Klebsiella* sp., *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* sp., *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*.

Citlivost ke kotrimoxazolu lze stanovit standardizovanými metodami, jako je disková difuzní metoda a diluční metoda doporučená Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST). Kritéria citlivosti doporučená CHMP/CMDh (za konzultace s EUCAST) je možné nalézt na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) pod uvedeným odkazem:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Obě léčivé látky přípravku se dobře vstřebávají z gastrointestinálního traktu a dosahují maximálních koncentrací v séru během 1-4 hodin po perorálním podání.

Distribuce

Na proteiny v séru se trimethoprim váže ze 70 % a sulfamethoxazol ze 44 – 62 %. Distribuce obou účinných složek je rozdílná; sulfamethoxazol se distribuuje pouze v extracelulárním kompartmentu, zatímco trimethoprim je distribuován ve vodě celého těla. Vysokých koncentrací dosahuje trimethoprim v sekretu bronchiálních žlázek, v prostatě a ve žluči. Hladiny sulfamethoxazolu v tělesných tekutinách jsou nižší. Obě složky dosahují účinných koncentrací ve sputu, vaginálním sekretu a v tekutině středního ucha. Distribuční objem sulfamethoxazolu je 0,36 l/kg a trimethoprimu 2,0 l/kg.

Sulfamethoxazol i trimethoprim přestupují do mateřského mléka i do krevního oběhu plodu.

Biotransformace

Obě složky jsou metabolizovány v játrech, sulfamethoxazol hlavně acetylací a konjugací s kyselinou glukuronovou, trimethoprim oxidací a hydroxylací.

Eliminace

Obě složky jsou vylučovány hlavně ledvinami, a to filtrací i aktivní tubulární sekrecí. Koncentrace aktivních složek v moči je významně vyšší než jejich koncentrace v krvi. Během 72 hodin se močí vyloučí 84,5 % podaného sulfamethoxazolu a 66,8 % podaného trimethoprimu.

Sérový poločas je 10 hodin pro sulfamethoxazol a 8 – 10 hodin pro trimethoprim. Při selhání ledvin je poločas obou složek prodloužen natolik, že to vyžaduje úpravu dávkování.

Trimethoprim a sulfamethoxazol jsou významně eliminovány hemodialýzou a hemofiltrací.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Farmakokinetika obou léčivých látek přípravku Biseptol, trimethoprimu a sulfamethoxazolu, je u pediatrické populace s normální funkcí ledvin závislá na věku. Eliminace trimethoprimu a sulfamethoxazolu je snížena u novorozenců a během prvních dvou měsíců života, poté obě látky, trimethoprim a sulfamethoxazol, vykazují vyšší eliminaci s vyšší tělesnou clearance a kratším eliminačním poločasem. Rozdíly jsou nejvýraznější u malých dětí (> 1,7 měsíce až 24 měsíců) a klesají s přibývajícím věkem v porovnání s malými dětmi (1 rok až 3,6 let), většími dětmi (7,5 roků až < 10 let) a dospělými (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Vzhledem k významu renální clearance v procesu eliminace trimethoprimu a skutečnosti, že clearance kreatininu přirozeně klesá s věkem, očekává se, že renální clearance a celková clearance trimethoprimu budou s věkem klesat. Věk má na farmakokinetiku sulfamethoxazolu menší vliv, protože jeho renální clearance tvoří pouze 20 % celkové clearance.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15 – 30 ml/min) je eliminační poločas obou složek prodloužen, a proto je třeba upravit dávkovací režim. Intermitentní nebo kontinuální ambulantní peritoneální dialýza nemá významný vliv na eliminaci kotrimoxazolu (trimethoprim-sulfamethoxazol).

Trimethoprim a sulfamethoxazol jsou významně eliminovány hemodialýzou a hemofiltrací. Doporučuje se zvýšit dávku trimethoprimu a sulfamethoxazolu o 50 % po každém hemodialyzačním sezení. U dětských pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je clearance trimethoprimu snížena a poločas eliminace prodloužen. Dávkování trimethoprimu-sulfamethoxazolu u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin se má řídit funkcí ledvin (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Farmakokinetika trimethoprimu a sulfamethoxazolu není významně ovlivněna poruchou funkce jater. Vzhledem k metabolickým procesům probíhajícím v játrech je při těžké poruše funkce jater použití Biseptolu kontraindikováno (viz bod 4.3) a v případě použití u pacientů s poruchami funkce jater je doporučena opatrnost (viz bod 4.4).

Pacienti s cystickou fibrózou

Renální clearance trimethoprimu a metabolická clearance sulfamethoxazolu jsou u pacientů s cystickou fibrózou zvýšené. V důsledku toho se zvyšuje celková plazmatická clearance a zkracuje se eliminační poločas obou léčiv.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bezpečnost přípravku byla prokázána jeho dlouhodobým používáním v klinické praxi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Bramborový škrob, mastek, magnesium-stearát, polyvinylalkohol.

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

5 let.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním obalu, aby byl léčivý přípravek chráněn před světlem.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Biseptol 100 mg/20 mg

Blistr (červený PVC/Al), krabička.

Skleněná lahvička, PE zátka, krabička.

Velikost balení: 20 tablet.

Biseptol 400 mg/80 mg

Blistr (červený PVC/Al), krabička.

Velikost balení: 20 nebo 28 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Biseptol 100/20: 42/074/91-A/C

Biseptol 400/80: 42/074/91-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11.10.1991

Datum posledního prodloužení registrace: 2.1.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 9. 2025