

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Biseptol, (200 mg + 40 mg)/5 ml, zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml zawiesiny zawiera 200 mg sulfametoksazolu (*Sulfamethoxazolum*) i 40 mg trimetoprimu (*Trimethoprimum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

5 ml zawiesiny zawiera: 2,42 g maltitolu (E 965), 7,5 mg metylu parahydroksybenzoesanu (E 218), 2,5 mg propylu parahydroksybenzoesanu, 142,72 mg glikolu propylenowego (E 1520), 14 mg makrogloglicerolu hydroksystearynianu, 38 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Biseptol można zastosować po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka w porównaniu z innymi dostępnymi produktami leczniczymi, sprawdzeniu danych epidemiologicznych i oporności bakterii. Wskazania lecznicze są ograniczone do zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na kotrimoksazol (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Biseptol jest przeznaczony do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku powyżej 6 tygodni.

- Zakażenia dróg oddechowych - nagłe zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, jeśli są powody przemawiające za zastosowaniem sulfametoksazolu i trimetoprimu zamiast jednoskładnikowego antybiotyku.
- Zapalenie zatok, ostre zapalenie ucha środkowego - wyłącznie po badaniu bakteriologicznym.
- Ostre i przewlekłe zakażenia układu moczowego i gruczołu krokowego.
- Zakażenia przenoszone drogą płciową: wrzód miękki.
- Zakażenia przewodu pokarmowego: dur brzuszny i paradury, czerwotka bakteryjna, cholera (jako leczenie wspomagające obok uzupełniania płynów i elektrolitów), biegunka podróżnych wywołana przez enterotoksyczne szczepy *E. coli*.
- Inne zakażenia bakteryjne (leczenie możliwie w połączeniu z innymi antybiotykami), na przykład nokardioza.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci i młodzież

Zwykle stosuje się 6 mg trimetoprimu i 30 mg sulfametoksazolu na kilogram masy ciała na dobę. W leczeniu szczególnie ciężkich zakażeń u dzieci dawki można zwiększyć o 50%.

Poniżej w tabeli podano dawkowanie dla dzieci i młodzieży uwzględniające wiek:

Standardowe dawkowanie	
Wiek	Objętość zawiesiny oraz częstość podawania
poniżej 6 tygodni	stosowanie jest przeciwwskazane
od 6 tygodni do 5 miesięcy	2,5 ml zawiesiny co 12 godzin
od 6 miesięcy do 5 lat	5 ml zawiesiny co 12 godzin
od 6 lat do 12 lat	10 ml zawiesiny co 12 godzin
powyżej 12 lat	20 ml zawiesiny co 12 godzin

Dorośli

Zwykle stosuje się 20 ml zawiesiny co 12 godzin.

U dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat dawka minimalna i do długotrwałego leczenia (powyżej 14 dni) – 10 ml zawiesiny co 12 godzin.

W leczeniu szczególnie ciężkich zakażeń – 30 ml zawiesiny co 12 godzin.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz też punkt 4.4)

Dawkę należy zmodyfikować w zależności od stopnia niewydolności nerek:

- klirens kreatyniny powyżej 30 ml/min – stosuje się zwykłą dawkę,
- klirens kreatyniny od 15 do 30 ml/min – zaleca się stosowanie ½ zwykłej dawki,
- klirens kreatyniny poniżej 15 ml/min – nie należy stosować.

Czas trwania leczenia

W leczeniu ostrych zakażeń produkt należy podawać jeszcze przez 2 dni po ustąpieniu objawów choroby, co najmniej 5 dni.

W zakażeniu płuc wywołanym przez *Pneumocystis jirovecii* – do 100 mg/kg mc. na dobę sulfametoksazolu i 20 mg/kg mc. na dobę trimetoprimu, w 4 dawkach podzielonych podawanych co 6 godzin przez 14 dni.

Sposób podawania

Produkt leczniczy podaje się doustnie, podczas lub bezpośrednio po posiłku, z dużą ilością płynu.

Do opakowania dołączona jest łyżeczka miarowa.

Przed użyciem wstrząsnąć do uzyskania jednorodnej zawiesiny.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu nie należy stosować:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancje czynne, sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby;
- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 15 ml/min);
- u pacjentów ze stwierdzonymi zmianami w obrazie morfologicznym krwi;

- w końcowym okresie ciąży i w okresie karmienia piersią;
- w leczeniu anginy paciorkowcowej;
- u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G-6-PD).

Produktu leczniczego Biseptol nie należy stosować u niemowląt podczas pierwszych 6 tygodni życia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bardzo rzadko zdarzał się zgon pacjenta w wyniku ciężkich działań niepożądanych, takich jak ostra martwica wątroby, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna i inne zaburzenia układu krwiotwórczego i krwi, reakcje nadwrażliwości oddechowej.

Po zastosowaniu sulfametoksazolu obserwowano występowanie zagrażających życiu reakcji skórnych: zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) oraz toksycznej nekrolizy naskórka (TEN). Należy poinformować pacjenta, jakie mogą być objawy tych reakcji skórnych i że należy obserwować, czy się nie pojawiają. Największe ryzyko wystąpienia zmian skórnych związanych z SJS i TEN występuje podczas pierwszych tygodni stosowania produktu. Jeśli pojawią się takie objawy skórne, jak postępująca wysypka, często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Biseptol.

Najlepsze wyniki leczenia w przypadku wystąpienia SJS lub TEN uzyskuje się, jeśli szybko postawi się rozpoznanie i natychmiast zaprzestanie stosowania wszelkich produktów podejrzewanych o wywołanie tych objawów. Wczesne rozpoznanie wiąże się z lepszym rokowaniem.

Jeśli u pacjenta rozpoznano SJS lub TEN w wyniku stosowania produktu leczniczego Biseptol, nie może on nigdy ponownie przyjmować sulfametoksazolu.

Produkt leczniczy Biseptol należy odstawić po wystąpieniu pierwszych objawów wysypki.

Większość leków przeciwbakteryjnych może wywoływać rzekomobłoniaste zapalenie jelit - jest to skutek zmiany fizjologicznej flory bakteryjnej w okrężnicy i nadmiernego namnożenia się *Clostridium difficile*. Tego działania niepożądanego nie można wykluczyć również po zastosowaniu kotrimoksazolu (produktu złożonego z trimetoprimu z sulfametoksazolem). Jeżeli u pacjenta leczonego kotrimoksazolem wystąpi biegunka, produkt należy odstawić. Jeśli stwierdzi się zakażenie *Clostridium difficile*, należy wdrożyć odpowiednie leczenie. W postaci rzekomobłoniastego zapalenia jelit o lekkim przebiegu wystarcza odstawienie produktu; jeśli nasilenie choroby jest średnie lub ciężkie, konieczne jest podawanie płynów i elektrolitów, uzupełnianie białek oraz zastosowanie leków przeciwbakteryjnych, działających na *Clostridium difficile* (doustne podawanie metronidazolu lub wankomycyny). Nie należy stosować produktów leczniczych hamujących perystaltykę ani innych działających zapierająco.

Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek, niedoborem kwasu foliowego (np. w podeszłym wieku, uzależnionych od alkoholu, leczonych lekami przeciwdrgawkowymi oraz z zespołem złego wchłaniania), u osób z ciężkimi objawami alergii, u chorych na astmę oskrzelową.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku, gdyż w tej grupie występuje zwiększone ryzyko ciężkich reakcji niepożądanych, w tym niewydolności nerek lub wątroby, reakcji skórnych, zahamowania czynności szpiku oraz małopłytkowości.

U chorych na AIDS leczonych kotrimoksazolem z powodu zakażenia *Pneumocystis jirovecii* częściej występują działania niepożądane, jak: wysypka, gorączka, leukopenia, zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, hiperkaliemia i hiponatremia.

Jeśli produkt stosuje się dłużej niż 14 dni w dużych dawkach, konieczna jest okresowa kontrola obrazu krwi. W przypadku stwierdzenia zmian w obrazie krwi, należy rozważyć podanie kwasu foliowego. Stosowanie produktu należy przerwać, gdy pojawi się znamienne zmniejszenie liczby komórek krwi.

Produktu nie należy stosować u pacjentów z poważnymi chorobami hematologicznymi, z wyjątkiem szczególnych przypadków.

Kotrimoksazol stosowany u pacjentów poddawanych terapii cytostatykami nie wpływał lub wpływał nieznacznie na szpik kostny lub krew obwodową.

Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia potasu i sodu u pacjentów z ryzykiem hiperkaliemii i hiponatremii.

Jednoczesne stosowanie kotrimoksazolu, który powoduje hiperkaliemię, ze spironolaktonem może prowadzić do ciężkiej hiperkaliemii (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się stosowania produktu osobom ze stwierdzoną lub podejrzaną porfirią – sulfonamidy i trimetoprim mogą pogarszać stan pacjentów z porfirią.

U pacjentów leczonych przewlekłe, w szczególności u pacjentów z niewydolnością nerek, należy regularnie kontrolować diurezę i parametry czynności nerek. W trakcie leczenia należy zwrócić uwagę, by pacjent otrzymywał i wydalał odpowiednią ilość płynów, w celu zapobiegania powstawaniu kryształów w moczu. Występowanie kryształów w świeżym moczu stwierdzano rzadko, ale obserwowane były w schłodzonym moczu pacjentów poddawanych terapii. U pacjentów z hipoalbuminemią ryzyko powstawania kryształów może wzrosnąć.

Działanie toksyczne na układ oddechowy

W trakcie leczenia kotrimoksazolem bardzo rzadko występowały przypadki ciężkiego działania toksycznego na układ oddechowy, czasami przekształcającego się w zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS). Pierwszymi objawami ARDS mogą być takie objawy ze strony płuc, jak kaszel, gorączka i duszności, z jednoczesnymi objawami radiologicznymi wskazującymi na nacieki płucne oraz osłabieniem czynności płuc. W takich okolicznościach należy przerwać leczenie kotrimoksazolem i zastosować odpowiednią terapię.

Limfohistiocytoza hemofagocytowa

Bardzo rzadko u pacjentów leczonych kotrimoksazolem występowały przypadki limfohistiocytozy hemofagocytowej (ang. haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH). Jest to zagrażający życiu zespół nieprawidłowej aktywacji immunologicznej, charakteryzujący się występowaniem takich klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych, jak nasilone zapalenie uogólnione (np. gorączka, hepatosplenomegalia, hipertriglicerydemia, hipofibrynogenemia, duże stężenie ferrytyny w surowicy, cytopenie i hemofagocytoza). Pacjentów z wczesnymi objawami nieprawidłowej aktywacji immunologicznej należy niezwłocznie zdiagnozować. Jeśli rozpozna się HLH, należy przerwać leczenie kotrimoksazolem.

Dzieci

Kotrimoksazol jest przeciwwskazany u niemowląt w wieku poniżej 6 tygodni (patrz punkt 4.3). Ponadto należy unikać podawania go niemowlętom w wieku poniżej 8 tygodni w związku z predyspozycją młodych niemowląt do hiperbilirubinemii.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera makroglicerol hydroksystearynian, który może powodować niestrawność i biegunkę.

Produkt leczniczy zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E 218) oraz propylu parahydroksybenzoesan i dlatego może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Produkt leczniczy zawiera maltitol (E 965) i dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Przy zastosowaniu dawki powyżej 20 ml, produkt leczniczy może mieć lekkie działanie przeczyszczające. Wartość kaloryczna maltitolu: 2,3 kcal/g.

Produkt leczniczy zawiera 142,72 mg glikolu propylenowego (E 1520) w każdych 5 ml zawiesiny doustnej.

Przy stosowaniu dawek większy niż 1,75 ml (14 mg trimetoprimu i 70 mg sulfametoksazolu) na kg masy ciała na dobę należy wziąć pod uwagę następujące ostrzeżenia dotyczące glikolu propylenowego:

- jednoczesne podawanie produktu leczniczego Biseptol z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takimi jak etanol może powodować działania niepożądane u dzieci w wieku poniżej 5 lat;
- chociaż nie wykazano toksycznego wpływu glikolu propylenowego na rozród i rozwój potomstwa, może on przenikać do płodu i do mleka matki. Dlatego też podanie glikolu propylenowego pacjentce w ciąży lub karmiącej piersią należy rozważyć w każdym przypadku indywidualnie;
- pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby powinni pozostawać pod kontrolą lekarza z powodu różnych działań niepożądanych przypisywanych glikolowi propylenowemu, takich jak zaburzenia czynności nerek (ostra martwica kanalików nerkowych), ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności wątroby.

Produkt leczniczy Biseptol zawiera 38 mg sodu w 5 ml co odpowiada 1,9% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Dobowa dawka tego produktu 60 ml odpowiada 22,8% maksymalnego dziennego spożycia sodu zaleconego przez WHO. Produkt leczniczy Biseptol należy uznać za produkt z wysoką zawartością sodu, zwłaszcza w przypadku jego stosowania przez długi czas (powyżej 1 miesiąca). Należy to wziąć pod uwagę szczególnie u pacjentów będących na diecie z niską zawartością sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów w podeszłym wieku, otrzymujących równocześnie leki moczopędne, zwłaszcza z grupy tiazydów, dochodzi do nasilenia częstości występowania małopłytkowości ze skazą krwotoczną.

Sulfametoksazol może wypierać warfarynę z albumin osocza i przedłużać czas protrombinowy u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe. Należy o tym pamiętać stosując produkt w tej grupie pacjentów i oceniać u nich aktualny czas krzepnięcia.

Kotrimoksazol wydłuża okres półtrwania fenytoiny – jednoczesne podanie obu leków wiąże się z ryzykiem nasilenia działania fenytoiny. Wskazane jest ściśle kontrolowanie stanu pacjenta i stężenia fenytoiny w osoczu.

Sulfonamidy wypierają metotreksat z połączeń z białkami, przez co zwiększają zawartość wolnej frakcji metotreksatu w surowicy.

Jeśli leczenie kotrimoksazolem jest uznane za właściwe u pacjentów otrzymujących inne produkty działające antagonistycznie w stosunku do kwasu foliowego, jak metotreksat, należy rozważyć podawanie suplementów kwasu foliowego.

Produkt nasila działanie leków przeciwcukrzycowych pochodnych sulfonilomocznika i może powodować hipoglikemię.

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących inne produkty, które mogą powodować hiperkaliemię. Jednoczesne stosowanie trimetoprimu w skojarzeniu z sulfametoksazolem (kotrimoksazol) ze spironolaktonem może prowadzić do istotnej klinicznie hiperkaliemii.

U pacjentów leczonych kotrimoksazolem i przyjmujących zapobiegawczo pirymetaminę (lek przeciwmalaryczny) w dawkach większych niż 25 mg na tydzień, może dojść do wystąpienia niedokrwistości megaloblastycznej.

U pacjentów po przeszczepieniu nerki, leczonych kotrimoksazolem i cyklosporyną, obserwuje się przemijające zaburzenia czynności przeszczepionej nerki, objawiające się zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy. Jest to prawdopodobnie wywołane działaniem trimetoprimu.

U pacjentów otrzymujących indometacynę, równoczesne stosowanie kotrimoksazolu może powodować zwiększenie stężenia sulfametoksazolu we krwi.

Odnotowano, że podczas jednoczesnego stosowania kotrimoksazolu i ryfampicyny przez tydzień, następuje skrócenie okresu półtrwania trimetoprimu. Nie ma to jednak znaczenia klinicznego.

Trimetoprim może hamować wydalanie i zwiększać stężenia w surowicy produktów, które w fizjologicznym pH występują w postaci kationu i są częściowo wydalone przez nerki (np. prokainamid, amantadyna); w takich warunkach zwiększone może być także stężenie trimetoprimu.

U pacjentów w podeszłym wieku przyjmujących jednocześnie trimetoprim i digoksynę może wystąpić zwiększenie stężenia digoksyny w surowicy.

Podczas jednoczesnego stosowania kotrimoksazolu i zydowudyny może wzrastać ryzyko zaburzeń hematologicznych. Jeżeli konieczne jest zastosowanie kotrimoksazolu i zydowudyny, należy kontrolować obraz krwi.

Podanie kotrimoksazolu w dawce 160 mg trimetoprimu i 800 mg sulfametoksazolu powoduje zwiększenie stopnia narażenia na lamiwudynę o 40% (z powodu trimetoprimu). Lamiwudyna nie wpływa na farmakokinetykę trimetoprimu oraz sulfametoksazolu.

Skuteczność trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych może się zmniejszać podczas podawania z kotrimoksazolem.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Kotrimoksazol może wpływać na wyniki oznaczania stopnia konkurencyjnego wiązania się metotreksatu z białkami osocza, gdy jako białka do badań używa się bakteryjnej reduktazy dihydrofoliowej. Nie odnotowuje się wpływu na wyniki, gdy metotreksat jest oznaczany za pomocą testu radioimmunologicznego.

Kotrimoksazol może zaburzać wyniki oznaczania kreatyniny za pomocą zasadowego pikrynianu Jaffe'go (zawyża stężenie kreatyniny o ok. 10%). Zaburzenia funkcjonalne wydzielania kanalikowego kreatyniny mogą powodować fałszywy spadek szacowanego poziomu klirensu kreatyniny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża (patrz też punkt 4.4)

Trimetoprim i sulfametoksazol przenikają przez łożysko, a ich bezpieczeństwo stosowania u kobiet w ciąży nie zostało określone.

Trimetoprim jest antagonistą kwasu foliowego, a badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że obie substancje czynne powodowały występowanie nieprawidłowości u płodu (patrz punkt 5.3). Badania kliniczno-kontrolne wykazały, że może istnieć związek między narażeniem na działanie antagonistów kwasu foliowego i występowaniem wad rozwojowych u ludzi. Dlatego należy unikać stosowania kotrimoksazolu w ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze, chyba że oczekiwany efekt leczniczy

u matki przewyższa ryzyko dla płodu. Jeśli produkt leczniczy Biseptol stosuje się w okresie ciąży, należy rozważyć podawanie kwasu foliowego.

Stosowanie w końcowym okresie ciąży jest przeciwwskazane.

Sulfametoksazol konkuruje z bilirubiną o wiązanie się z albuminami osocza. Ze względu na to, że znaczące ilości leku przenikają od matki do płodu i utrzymują się przez kilka dni u noworodka, możliwe jest u noworodków wystąpienie i zaostrzenie hiperbilirubinemii oraz związane z tym ryzyko żółtaczki jąder podkorowych mózgu, jeśli produkt leczniczy Biseptol jest podawany matce w okresie przed porodem. To teoretyczne ryzyko jest szczególnie istotne u noworodków ze zwiększonym ryzykiem hiperbilirubinemii, czyli u urodzonych przed terminem lub z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G-6-PD).

Karmienie piersią (patrz też punkt 4.4)

Trimetoprim i sulfametoksazol przenikają do mleka ludzkiego. Nie należy podawać produktu leczniczego Biseptol kobietom karmiącym piersią. Jeśli konieczne jest zastosowanie tego leku, kobieta powinna zaprzestać karmienia piersią w okresie leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, chyba że występują takie objawy niepożądane, jak zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

W związku z tym, że kotrimoksazol zawiera trimetoprim i sulfonamid, należy się spodziewać, że rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych związanych z tymi składnikami będzie zgodny z dotychczasowym szerokim doświadczeniem z ich stosowania.

Wyniki z dużej liczby opublikowanych badań klinicznych zostały użyte do określenia zakresu częstości występowania działań niepożądanych – od bardzo częstych do rzadkich. Bardzo rzadkie działania niepożądane to przede wszystkim działania zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu i dlatego odnoszą się bardziej do liczby zgłoszeń niż do „prawdziwej” częstości występowania. Ponadto, działania niepożądane mogą się różnić w zależności od wskazania.

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: kandydoza.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: leukopenia, neutropenia, trombocytopenia, agranulocytoza, niedokrwistość megaloblastyczna, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, methemoglobinemia, eozynofilia, płamica, hemoliza u pacjentów z niedoborem G-6-PD.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: zespół choroby posurowiczej, anafilaksja, alergiczne zapalenie mięśnia sercowego, obrzęk naczynioruchowy, gorączka polekowa, alergiczne zapalenie naczyń, choroba Schoenleina-Henocha, guzkowe zapalenie tętnic, toczeń rumieniowaty układowy.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: hiperkaliemia.

Bardzo rzadko: hipoglikemia, hiponatremia, jadłowstręt.

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko: depresja, omamy.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy.

Bardzo rzadko: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, drgawki, zapalenie nerwów obwodowych, ataksja, zaburzenia równowagi, szumy uszne, zawroty głowy.

Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ustępowało szybko po odstawieniu leku, ale w wielu przypadkach powracało, jeśli pacjent ponownie otrzymał kotrimoksazol lub sam trimetoprim.

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: wstrząs krążeniowy (patrz poniżej – „opis wybranych działań niepożądanych”).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: kaszel, skrócony oddech, nacieki płucne.

Mogą być one wczesnym wskaźnikiem nadwrażliwości oddechowej, która bardzo rzadko może być śmiertelna.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, biegunka.

Niezbędnie często: wymioty.

Bardzo rzadko: zapalenie błony śluzowej języka, jamy ustnej, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, zapalenie trzustki.

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko: zapalenie błony naczyniowej oka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: żółtaczka, martwica wątroby, podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny.

Żółtaczka i martwica wątroby mogą być śmiertelne.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka.

Bardzo rzadko: nadwrażliwość na światło, złuszczone zapalenie skóry, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, ciężkie reakcje skórne, jak zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka (patrz punkt 4.4).

Częstość nieznana: ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa (zespół Sweeta).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko: bóle stawów, bóle mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: zaburzenie czynności nerek (czasami raportowane jako niewydolność nerek), śródmiąższowe zapalenie nerek.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wstrząs krążeniowy

W związku ze stosowaniem sulfametoksazolu z trimetoprimem - zwłaszcza u pacjentów z osłabioną odpornością - występowały przypadki wstrząsu krążeniowego, często z jednoczesną gorączką, niereagującego na standardowe leczenie nadwrażliwości.

Działania niepożądane związane z zakażeniem *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*) wywołującym pneumocystozowe zapalenie płuc (PJP)

Bardzo rzadko: ciężkie reakcje nadwrażliwości, wysypka, gorączka, neutropenia, trombocytopenia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, rabdomioliza, hiperkaliemia, hiponatremia. Obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości po podaniu dużych dawek, stosowanych w leczeniu PJP i wówczas konieczne jest przerwanie stosowania leku. Jeśli wystąpią objawy zahamowania czynności szpiku kostnego, należy podać pacjentowi folinian wapnia (5-10 mg/dobę). Ciężkie reakcje nadwrażliwości obserwowano u pacjentów z PJP, którzy ponownie byli leczeni trimetoprimem z sulfametoksazolem, czasami po kilkudniowej przerwie w stosowaniu. Rabdomiolizę obserwowano u pacjentów z pozytywnym mianem HIV, otrzymujących kotrimoksazol zapobiegawczo lub w leczeniu PJP.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po ostrym przedawkowaniu produktu mogą pojawić się takie objawy, jak: nudności, wymioty, kolka, bóle i zawroty głowy, senność, utrata przytomności, gorączka, zaburzenia widzenia, dezorientacja; w ciężkich przypadkach występuje hematuria, krystaluria i bezmocz. Zaburzenia w składzie krwi i żółtaczka mogą wystąpić jako późny objaw przedawkowania.

Przedawkowanie przewlekłe: stosowanie w dużych dawkach i (lub) przez dłuższy czas może prowadzić do zahamowania czynności szpiku objawiającego się małopłytkowością, leukopenią, niedokrwistością megaloblastyczną, a także innymi nieprawidłowościami w obrazie krwi, wynikającymi z niedoboru kwasu foliowego.

W zależności od objawów, rozważa się następujące metody leczenia: sprowokowanie wymiotów lub płukanie żołądka, dożylnie podawanie płynów, jeżeli wydalanie moczu jest małe a czynność nerek normalna (alkalizacja moczu zwiększa wydalanie sulfametoksazolu), hemodializę (dializa otrzewnowa nie jest skuteczna). Zaleca się badanie obrazu krwi i oznaczanie elektrolitów.

Jeżeli wystąpią objawy zahamowania czynności szpiku, należy podawać 5 do 15 mg folinianu wapnia na dobę, aż do przywrócenia prawidłowej hematopoezy.

Należy także stosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnoustrojowego; mieszaniny sulfonamidów z trimetoprimem, w tym pochodne,
kod ATC: J01EE01

Produkt o działaniu przeciwbakteryjnym, mieszanina sulfonamidu – sulfametoksazolu z pochodną diaminopirymidyny – trimetoprimem w stosunku 5:1 (kotrimoksazol). Skojarzenie składników pozwoliło na uzyskanie, oprócz działania bakteriostatycznego, także działania bakteriobójczego. Każdy składnik działa w innym punkcie uchwytu na biosyntezę kwasu foliowego. Sulfametoksazol blokuje syntezę kwasu dihydrofoliowego (konkurując z kwasem p-aminobenzoowym), a trimetoprim blokuje przemianę kwasu dihydrofoliowego w kwas tetrahydrofoliowy (hamując reduktazę kwasu dihydrofoliowego).

W efekcie prowadzi to do zahamowania syntezy puryn, DNA i RNA. Kotrimoksazol działa również na bakterie odporne na jeden ze składników stosowany oddzielnie. Wykazuje szerokie spektrum działania, rzadko też powstają odporne szczepy bakteryjne. Hamuje *in vitro* rozwój bakterii Gram-dodatnich, m.in.: paciorkowców (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans*), gronkowców (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*) oraz bakterii Gram-ujemnych, m.in.: większości pałeczek *Enterobacteriaceae* (rodzaje *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Escherichia coli*), *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Morganella morganii*, *Yersinia spp.*, *Brucella spp.*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Vibrio cholerae*, *Nocardia asteroides*, a także *Pneumocystis jirovecii* (dawniej *Pneumocystis carinii*), *Chlamydia trachomatis*.

Nie działa na prątki, wirusy, większość bakterii beztlenowych i grzyby.

Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie oznaczenia wrażliwości *in vitro*.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kotrimoksazol podany doustnie w dawce leczniczej szybko i niemal całkowicie wchłania się w górnym odcinku jelita cienkiego. Po 60 minutach występuje lecznicze stężenie we krwi i tkankach, utrzymujące się ok. 12 godzin. Maksymalne stężenie we krwi występuje po 1-4 godzinach.

Dystrybucja

Z białkami osocza krwi sulfametoksazol wiąże się w ok. 60%, trimetoprim w ok. 45%. Oba składniki przenikają do tkanek i płynów ustrojowych, m.in. do płuc, migdałków podniebiennych, płynu mózgowo-rdzeniowego, gruczołu krokowego i nerek, płynu ucha środkowego, wydzieliny oskrzeli i pochwy, a także do mleka i przez barierę łożyska.

Metabolizm

Oba związki są metabolizowane w wątrobie do nieczynnych pochodnych: sulfametoksazol w 20%, trimetoprim w 20-25%.

Eliminacja

Oba związki wydalone są głównie z moczem: 20% sulfametoksazolu i ok. 60% trimetoprimu w postaci niezmienionej, pozostała część w postaci metabolitów.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka obu składników produktu leczniczego Biseptol, trimetoprimu i sulfametoksazolu u dzieci i młodzieży z prawidłową czynnością nerek zależy od wieku. Eliminacja trimetoprimu i sulfametoksazolu jest zmniejszona u noworodków, podczas pierwszych dwóch miesięcy życia, w okresie późniejszym zarówno trimetoprim, jak i sulfametoksazol charakteryzują się większą eliminacją z większym klirensiem i krótszym okresem półtrwania w fazie eliminacji. Różnice są największe u młodszych niemowląt (>1,7 miesięcy do 24 miesięcy) i zmniejszają się wraz z wiekiem, w porównaniu do małych dzieci (od 1 roku do 3,6 lat), dzieci (7,5 lat do <10 lat) oraz dorosłych (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Po podaniu w dawkach przekraczających zalecane dawki terapeutyczne, trimetoprim i sulfametoksazol powodowały rozszczep podniebienia i inne wady płodu u szczurów (typowe dla działania antagonisty kwasu foliowego). Tym skutkom działania trimetoprimu można było zapobiegać, podając jednocześnie foliany w diecie.

U królików niedobory kwasu foliowego obserwowano w wyniku podawania dawek przekraczających dawki terapeutyczne stosowane u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogloglicerolu hydroksystearynian

Glinu magnezu krzemian

Karmeloza sodowa

Kwas cytrynowy jednowodny

Disodu fosforan dwunastowodny

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)

Propylu parahydroksybenzoesan

Maltitol (E 965)

Sacharyna sodowa

Glikol propylenowy (E 1520)

Aromat poziomkowy

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Rozpoczęte opakowanie należy zużyć w ciągu 8 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła brązowego oraz łyżeczka miarowa, w tekturowym pudełku.

100 ml zawiesiny.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1178

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.05.1986 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.03.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO