

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Biseptol 120, 100 mg + 20 mg tabletki

Biseptol 480, 400 mg + 80 mg tabletki

Biseptol 960, 800 mg + 160 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka Biseptol 120 zawiera 100 mg sulfametoksazolu (*Sulfamethoxazolum*) i 20 mg trimetoprimu (*Trimethoprimum*)

1 tabletka Biseptol 480 zawiera 400 mg sulfametoksazolu (*Sulfamethoxazolum*) i 80 mg trimetoprimu (*Trimethoprimum*)

1 tabletka Biseptol 960 zawiera 800 mg sulfametoksazolu (*Sulfamethoxazolum*) i 160 mg trimetoprimu (*Trimethoprimum*)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Biseptol 120 – tabletki barwy białej o żółtawym odcieniu, okrągłe, obustronnie płaskie z fazą, jednostronnie grawerowane literami "Bs".

Biseptol 480 – tabletki barwy białej o żółtawym odcieniu, okrągłe, obustronnie płaskie z fazą, jednostronnie grawerowane znakiem „-„, nad którym znajdują się litery „Bs”,

Biseptol 960 – tabletki barwy białej o żółtawym odcieniu, okrągłe, obustronnie płaskie, jednostronnie grawerowane znakiem „-„.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Biseptol 120 jest przeznaczony do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat.

Biseptol 480 jest przeznaczony do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat.

Biseptol 960 jest przeznaczony do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat.

Przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia produktem Biseptol należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

Produkt leczniczy Biseptol stosowany jest w leczeniu następujących zakażeń bakteryjnych:

- Zakażenia dróg moczowych powodowane przez wrażliwe szczepy *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* i *Proteus vulgaris*.

Uwaga: Niepowikłane zakażenia dróg moczowych w pierwszej kolejności należy leczyć pojedynczym lekiem przeciwbakteryjnym.

- Ostre zapalenie ucha środkowego, powodowane przez wrażliwe szczepy *S. pneumoniae* i *H. influenzae*, jeśli w opinii lekarza stosowanie kotrimoksazolu jest bardziej celowe niż podanie pojedynczego antybiotyku.
- Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, powodowane przez wrażliwe szczepy *Streptococcus pneumoniae* lub *H. influenzae*, jeśli w opinii lekarza zastosowanie leku złożonego jest korzystniejsze od monoterapii.
- Zakażenie przewodu pokarmowego pałeczkami *Shigella*.
- Mikrobiologicznie potwierdzone zapalenie płuc powodowane przez *Pneumocystis jirovecii* i zapobieganie zakażeniom tym drobnoustrojem w szczególności u pacjentów ze zmniejszoną odpornością (np. AIDS).
- Biegunka podróżnych u dorosłych wywołana przez enteropatogenne szczepy *E. coli*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dzieci w wieku poniżej 6 lat: nie zaleca się stosowania tabletek ze względu na ryzyko zachłyśnięcia; dla młodszych dzieci, w wieku poniżej 6 lat, dostępne są produkty lecznicze w postaci zawiesiny.

Zakażenie dróg moczowych, zakażenie przewodu pokarmowego pałeczkami *Shigella* oraz zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli u dorosłych i młodzieży (powyżej 12 lat):

Zwykle podaje się doustnie 960 mg kotrimoksazolu (8 tabletek Biseptol 120 lub 2 tabletki Biseptol 480 lub 1 tabletka Biseptol 960) 2 razy na dobę; w zakażeniach dróg moczowych lek stosuje się zwykle przez 10-14 dni, w zaostrzeniu przewlekłego zapalenia oskrzeli – przez 14 dni, w zakażeniu przewodu pokarmowego pałeczkami *Shigella* – przez 5 dni.

Zakażenia dróg moczowych, zakażenie przewodu pokarmowego pałeczkami *Shigella* i ostre zapalenie ucha środkowego u dzieci:

Zwykle stosuje się 6 mg trimetoprimu i 30 mg sulfametoksazolu/kg mc./dobę w 2 dawkach podzielonych co 12 godzin.

Przeciętna dawka dla dzieci w wieku 6-12 lat wynosi 480 mg kotrimoksazolu co 12 godzin.

Nie należy podawać dawki większej niż stosowana u dorosłych.

W zakażeniach dróg moczowych oraz w ostrym zapaleniu ucha środkowego produkt leczniczy stosuje się zwykle przez 10 dni, w zakażeniu pałeczkami *Shigella* – przez 5 dni.

Zapalenie płuc powodowane przez *Pneumocystis jirovecii* u dorosłych i dzieci:

Dawka zalecana u osób z udokumentowanym zakażeniem wynosi 90-120 mg kotrimoksazolu/kg mc./dobę w dawkach podzielonych podawanych co 6 godzin przez 21 dni.

Tabela 1. Maksymalne dawki produktu Biseptol w zależności od masy ciała pacjentów z zapaleniem płuc wywołanym przez *Pneumocystis jirovecii*.

Masa ciała [kg]	Dawka podawana co 6 godzin [mg kotrimoksazolu]
16	480
24	720
32	960
40	1200
48	1440
64	1920
80	2400

Zapobieganie zakażeniom *Pneumocystis jirovecii*:

Dorośli i młodzież: 960 mg kotrimoksazolu (8 tabletek Biseptol 120 lub 2 tabletki Biseptol 480 lub 1 tabletka Biseptol 960) raz na dobę, przez 7 dni. W przypadku słabej tolerancji leku można rozważyć zmniejszenie dawki dobowej do 480 mg. Wyniki badania przeprowadzonego u pacjentów zakażonych wirusem HIV wskazują również na skuteczność zastosowania 480 mg kotrimoksazolu raz na dobę.

Dzieci: 900 mg kotrimoksazolu/m² pc. na dobę w 2 równych dawkach podzielonych co 12 godzin przez kolejne 3 dni tygodnia.

Tabela 2. Dawki produktu Biseptol zalecane u dzieci w profilaktyce zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii*

Powierzchnia ciała [m ²]	Dawka podawana co 12 godzin [mg kotrimoksazolu]
0,53	240
1,06	480

Maksymalna dawka dobową wynosi 1920 mg kotrimoksazolu (4 tabletki Biseptol 480 lub 2 tabletki Biseptol 960).

Leczenie dawką pojedynczą w niepowikłanym, ostrym zapaleniu dróg moczowych

1920 mg do 2880 mg (4 do 6 tabletek Biseptol 480 lub 2 do 3 tabletek Biseptol 960) kotrimoksazolu stosowanych jednorazowo, przyjmowanych w miarę możliwości wieczorem po kolacji lub przed snem.

Biegunka podróżnych u dorosłych wywołana przez enteropatogenne szczepy *E. coli*:

Zalecana dawka wynosi 960 mg (8 tabletek Biseptol 120 lub 2 tabletki Biseptol 480 lub 1 tabletka Biseptol 960) co 12 godzin.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek:

U pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 30 mL/min można stosować standardowe dawkowanie, natomiast u pacjentów z klirensiem kreatyniny 15-30 mL/min dawkę należy zmniejszyć o połowę; jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 15 mL/min nie zaleca się stosowania kotrimoksazolu.

Dawkowanie u osób poddawanych dializom

Pacjenci poddawani hemodializom powinni początkowo otrzymywać normalną dawkę nasycającą kotrimoksazolu, a następnie dodatkowo połowę dawki po każdej hemodializie.

Dializa otrzewnowa powoduje minimalną eliminację kotrimoksazolu. Nie zaleca się stosowania kotrimoksazolu u pacjentów poddawanych dializom otrzewnowym.

Dawkowanie u osób w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek należy stosować takie dawki, jak zalecane u dorosłych.

Sposób podawania:

Tabletek nie należy dzielić.

Lek podaje się doustnie w czasie jedzenia lub tuż po posiłku. W czasie stosowania leku pacjent powinien pić dużo płynów.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany, jeśli u pacjenta stwierdzono:

- nadwrażliwość na kotrimoksazol (sulfametoksazol z trimetoprimem), którykolwiek składnik pomocniczy, sulfonamidy lub trimetoprim,
- rozpoznane uszkodzenie mięśnia wątroby,
- ciężką niewydolność nerek – klirens kreatyniny <15 mL/min (patrz punkt 4.2), gdy nie ma możliwości oznaczania stężenia leku w osoczu,
- niedokrwistość megaloblastyczną spowodowaną przez niedobór kwasu foliowego,

Kotrimoksazolu nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy.

Kotrimoksazolu nie należy stosować w skojarzeniu z dofetylidenem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeśli w przebiegu leczenia kotrimoksazolem wystąpią: wysypka, ból gardła, gorączka, ból stawów, kaszel, duszność lub żółtaczkę, może to wskazywać na występujące bardzo rzadko, ale potencjalnie niebezpieczne działania niepożądane i powinno stać się sygnałem do natychmiastowego odstawienia leku.

Kotrimoksazol należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz: punkt 4.2), z niedoborem kwasu foliowego (np. w wieku podeszłym, u osób uzależnionych od alkoholu, leczonych lekami przeciwdrgawkowymi, u osób z zespołem złego wchłaniania oraz niedożywionych), u osób z ciężkimi objawami alergicznymi lub chorych na astmę oskrzelową.

Stosowanie kotrimoksazolu w paciorkowcowym zapaleniu gardła w stosunkowo dużym odsetku kończy się niepowodzeniem, ponieważ nie udaje się uzyskać eliminacji bakterii. Kotrimoksazol nie nadaje się do leczenia paciorkowcowego zapalenia gardła i migdałków.

Ciężkie działania niepożądane

Opisano rzadkie przypadki groźnych dla życia powikłań związanych ze stosowaniem sulfonamidów, w tym ostrej martwicy wątroby, niedokrwistości aplastycznej, agranulocytozy, innych zaburzeń składu krwi i ciężka postać wysiękowa rumienia wielopostaciowego – zespół Stevensa-Johnsona, (ang. SJS – Stevens-Johnson Syndrome), toksyczna nekroliza naskórka (ang. TEN – Toxic Epidermal Necrolysis), wysypka polekowa, której towarzyszy zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych we krwi oraz objawy ogólnoustrojowe (ang. DRESS – Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

- Należy poinformować pacjentów o objawach podmiotowych i przedmiotowych reakcji skórnych oraz konieczności dokładnego ich monitorowania. Największe ryzyko rozwinięcia SJS, TEN lub DRESS występuje w ciągu pierwszych tygodni leczenia.
- Należy przerwać leczenie produktem Biseptol, jeżeli pojawią się objawy przedmiotowe lub podmiotowe SJS, TEN lub DRESS (na przykład postępująca wysypka skórna często z pęcherzami lub pojawienie się zmian na błonach śluzowych).
- Najlepsze wyniki w leczeniu SJS, TEN i DRESS uzyskuje się przez wczesne ich rozpoznanie i natychmiastowe odstawienie leku, który je mógł wywołać. Wczesne odstawienie leku wiąże się z lepszym rokowaniem.
- Jeśli podczas leczenia produktem Biseptol wystąpił u pacjenta zespół Stevensa-Johnsona lub toksycznej nekrolizy naskórka, nie należy w przyszłości wznawiać leczenia tym produktem leczniczym.

Wpływ na nerki

Sulfonamidy, w tym kotrimoksazol, mogą powodować zwiększoną diurezę, w szczególności u pacjentów z obrzękami pochodzenia sercowego.

Należy dokładnie monitorować stężenie potasu w surowicy krwi oraz czynność nerek u pacjentów przyjmujących duże dawki kotrimoksazolu, stosowane u pacjentów z zapaleniem płuc wywołanym przez *Pneumocystis jirovecii*, lub u pacjentów przyjmujących standardową dawkę kotrimoksazolu, u których występują zaburzenia metabolizmu potasu lub niewydolność nerek. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych powodujących hiperkaliemię w skojarzeniu ze spironolaktonem może prowadzić do ciężkiej hiperkaliemii (patrz punkt 4.5).

Szczególne populacje pacjentów

W przypadku niewydolności nerek dawkę należy odpowiednio dostosować (patrz punkt 4.2). Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (tj. z klirensiem kreatyniny 15-30 mL/min) przyjmujący kotrimoksazol powinni być dokładnie monitorowani z powodu możliwości wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności, takich jak mdłości, wymioty i hiperkaliemia.

U pacjentów w podeszłym wieku występuje zwiększone ryzyko ciężkich reakcji niepożądanych na kotrimoksazol, w tym niewydolności nerek lub wątroby. Najczęściej opisywanymi ciężkimi objawami

niepożądanymi w podeszłym wieku są ciężkie reakcje skórne, zahamowanie czynności szpiku oraz trombocytopenia z płamicą lub bez. Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych zwiększa ryzyko płamicy.

U chorych na AIDS leczonych kotrimoksazolem z powodu zakażenia *Pneumocystis jirovecii* częściej występują objawy niepożądane, zwłaszcza wysypki, gorączka, leukopenia, zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, hiperkaliemia i hiponatremia.

Leczenie długotrwałe

Należy wykonywać regularne badania krwi u pacjentów poddawanych przedłużonemu leczeniu kotrimoksazolem. W przypadku znaczącego zmniejszenia się wartości któregośkolwiek z elementów krwi, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Biseptol.

Poza wyjątkowymi sytuacjami, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Biseptol u pacjentów z poważnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Odnotowano przypadki pancytopenii u pacjentów, którzy przyjmowali kotrimoksazol (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Hematologiczne objawy niepożądane związane z niedoborem kwasu foliowego mogą wystąpić u osób w podeszłym wieku, u pacjentów z wcześniej istniejącym niedoborem kwasu foliowego lub u pacjentów z niewydolnością nerek. Objawy te ustępują po podaniu kwasu foliowego.

Podczas długotrwałego leczenia kotrimoksazolem (szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek) należy regularnie wykonywać badania moczu oraz czynności nerek. Podczas leczenia należy zapewnić odpowiednią podaż płynów oraz diurezę, aby zapobiec krystalurii.

W związku z możliwością wystąpienia hemolizy, nie należy stosować produktu leczniczego Biseptol u pacjentów z niedoborem G6PD, z wyjątkiem absolutnej konieczności. W takim wypadku należy podawać wyłącznie minimalne dawki leku.

Podobnie jak w przypadku innych leków zawierających sulfonamidy zaleca się ostrożność podczas leczenia pacjentów z porfirią i zaburzeniami czynności tarczycy.

Pacjenci należący do grupy „osób wolno acetylujących” mogą mieć większą skłonność do indywidualnej odczynowości na sulfonamidy (zjawisko idiosynkrazji).

W czasie podawania kotrimoksazolu (podobnie, jak w czasie podawania innych środków przeciwbakteryjnych) może wystąpić rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy. Przebieg choroby może mieć charakter od łagodnego do zagrażającego życiu. Dlatego ważne jest właściwe rozpoznanie tej choroby u pacjentów, u których w trakcie stosowania leku przeciwbakteryjnego wystąpiła biegunka. Leczenie środkami przeciwbakteryjnymi wpływa na zmianę fizjologicznej flory okrężnicy i może spowodować nadmierne zwiększenie ilości laseczek beztlenowych. Toksyny wytwarzane przez *Clostridioides difficile* są jedną z głównych przyczyn zapalenia okrężnicy. W łagodnych przypadkach rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy wystarcza zwykle przerwanie podawania leku. W przypadkach średnio ciężkich i ciężkich należy podawać pacjentom płyny, elektrolity, białko oraz środki przeciwbakteryjne działające na *Clostridioides difficile* (metronidazol lub wankomycyna). Nie należy podawać leków hamujących perystaltykę ani innych działających zapierająco.

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.

Produkt leczniczy Biseptol 960 zawiera sód.

Produkt Biseptol 960 zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Leki transportowane przez OCT2

Trimetoprim jest inhibitorem organicznego transportera kationów 2 (ang. Organic Cation Transporter 2, OCT2) i słabym inhibitorem CYP2C8. Sulfametoksazol jest słabym inhibitorem CYP2C9.

Ogólnoustrojowa ekspozycja na leki transportowane przez OCT2 może wzrastać, gdy są podawane jednocześnie z kotrimoksazolem. Przykłady obejmują dofetylid, amantadynę, memantynę oraz lamiwudynę.

Dofetylid

TMP-SMZ nie należy podawać w skojarzeniu z dofetylidem (patrz punkt 4.3).

Udowodniono, że trimetoprim, hamuje nerkowe wydzielanie dofetylidu. Skojarzenie trimetoprimu (160 mg) z sulfametoksazolem (800 mg) podawane dwa razy na dobę razem z dofetylidem w dawce 500 µg podawanej dwa razy na dobę przez 4 dni powodowało zwiększenie pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (ang. AUC od Area Under the Curve) dofetylidu o 103% oraz zwiększenie wartości maksymalnego stężenia (C_{max}) o 93%. Dofetylid może powodować ciężkie arytmie komorowe związane z wydłużeniem odstępu QT, w tym *torsades de pointes*, które bezpośrednio związane są ze stężeniem dofetylidu w osoczu krwi.

Amantadyna i memantyna

Pacjenci przyjmujące amantadynę lub memantynę mogą być narażeni na zwiększone ryzyko niepożądanych zdarzeń neurologicznych, np. majaczenie (delirium) i mioklonie.

Leki metabolizowane głównie przez CYP2C8

Ogólnoustrojowa ekspozycja na leki metabolizowane głównie przez CYP2C8 może się zwiększać przy jednoczesnym podawaniu z kotrimoksazolem. Przykłady obejmują paklitaksel, amiodaron, dapson, repaglinid, rosiglitazon oraz pioglitazon.

Paklitaksel i amiodaron mają wąski indeks terapeutyczny. W związku z tym nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania z kotrimoksazolem.

Dapson

Zarówno dapson jak i kotrimoksazol mogą powodować methemoglobinemię, skąd wynika możliwość interakcji zarówno farmakokinetycznych, jak i farmakodynamicznych. Pacjentów otrzymujących dapson i kotrimoksazol należy kontrolować w kierunku methemoglobinemii. Jeśli możliwe, należy rozważyć alternatywne terapie.

Repaglinid, rosiglitazon, pioglitazon

Pacjentów otrzymujących repaglinid, rozyglitazon lub pioglitazon należy regularnie kontrolować w kierunku hipoglikemii.

Leki metabolizowane głównie przez CYP2C9

Ogólnoustrojowa ekspozycja na leki metabolizowane głównie przez CYP2C9 może wzrastać przy jednoczesnym podawaniu z kotrimoksazolem. Przykłady obejmują kumaryny (warfarynę, acenokumarol, fenpropakumon), fenytoinę oraz pochodne sulfonilomocznika (glibenklamid, gliklazyd, glipizyd, chlorpropamid oraz tolbutamid).

Kumaryny

Kotrimoksazol może nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych w stopniu wymagającym modyfikacji dawkowania. U pacjentów otrzymujących kumaryny należy kontrolować krzepnięcie.

Fenytoina

Kotrimoksazol hamuje metabolizm fenytoiny; u osób zażywających oba leki okres półtrwania fenytoiny wydłuża się o około 39%, zaś klirens fenytoiny zmniejsza się o około 27%.

Pochodne sulfonilomocznika

Kotrimoksazol może zwiększać działanie podawanych jednocześnie leków przeciwcukrzycowych pochodnych sulfonilomocznika (w tym glibenklamid, gliklazyd, glipizyd, chlorpropamid i tolbutamid) i powodować ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Należy regularnie kontrolować w kierunku hipoglikemii.

Digoksyna

Kotrimoksazol może zwiększać stężenie digoksyny w osoczu u niektórych pacjentów w podeszłym wieku. Należy kontrolować stężenie digoksyny w surowicy krwi.

Interakcje farmakodynamiczne oraz interakcje o niezdefiniowanym mechanizmie

Częstość występowania i nasilenie mielosupresyjnych i nefrotoksycznych działań niepożądanych może zwiększyć się, jeśli kotrimoksazol jest podawany jednocześnie z innymi lekami o potwierdzonym działaniu mielosupresyjnym lub nefrotoksycznym, takimi jak analogi nukleozydów, takrolimus, azatiopryna lub merkaptopuryna. Pacjenci przyjmujący kotrimoksazol jednocześnie z tymi lekami powinni być monitorowani z powodu możliwości wystąpienia mielo- i (lub) nefrotoksyczności.

Klozapina

Należy unikać jednoczesnego podawania z klozapiną, lekiem mogącym powodować wystąpienie agranulocytozy.

Tiazydowe leki moczopędne

U pacjentów w podeszłym wieku kojarzenie kotrimoksazolu z niektórymi lekami moczopędnymi, zwłaszcza tiazydowymi, zwiększa ryzyko trombocytopenii. U pacjentów przyjmujących diuretyki należy regularnie kontrolować liczbę płytek.

Metotreksat

Kotrimoksazol zwiększa stężenie wolnej frakcji metotreksatu w surowicy na skutek wypierania z połączeń z białkami zwiększając tym samym całkowity wpływ metotreksatu na organizm. Zgłaszano przypadki pancytopenii u pacjentów przyjmujących jednocześnie trimetoprim i metotreksat (patrz punkt 4.4). Trimetoprim wykazuje niskie powinowactwo do ludzkiej reduktazy dehydrofolianowej, może natomiast zwiększać toksyczność metotreksatu, szczególnie jeśli występują czynniki ryzyka, takie jak: podeszły wiek, hipalbuminemia, nieprawidłowa czynność nerek, zmniejszenie rezerwy szpiku kostnego oraz u pacjentów otrzymujących wysokie dawki metotreksatu. Pacjentów z grupy ryzyka należy leczyć kwasem foliowym lub folinianem wapnia w celu przeciwdziałania niekorzystnemu wpływowi metotreksatu na hemopozę.

Pirymetamina

Kotrimoksazol z pirymetaminą w dawkach przekraczających 25 mg, może wywołać niedokrwistość megaloblastyczną.

Leki oszczędzające potas (inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensynowego)
Wskutek działania oszczędzającego potas przez kotrimoksazol, należy zachować ostrożność, gdy kotrimoksazol jest podawany jednocześnie z innymi lekami, które zwiększają poziom potasu w surowicy, np. inhibitorami konwertazy angiotensyny oraz blokerami receptora angiotensyny, lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas (spironolakton) i prednizolonem. Jednoczesne stosowanie tych leków może prowadzić do istotnej klinicznie hiperkaliemii.

Cyklosporyna

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

Leki hipoglikemizujące

Rzadko może wystąpić ciężka hipoglikemia. Należy ostrzec pacjenta i zalecić częstsze kontrolowanie stężenia glukozy we krwi. Może zaistnieć konieczność zmiany dawki doustnych leków przeciwcukrzycowych w trakcie i po zakończeniu stosowania leku Biseptol.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Kotrimoksazol może zmniejszać skuteczność trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.

Sulfonamidy wykazują podobieństwo chemiczne do niektórych leków przeciwtarczycowych, leków moczopędnych (acetazolamidu i tiazydów) oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych, co może być przyczyną alergii krzyżowej.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych:

- Trimetoprim może modyfikować wyniki oznaczania stężenia metotreksatu w surowicy metodą enzymatyczną, nie wpływa zaś na oznaczenia wykonywane metodami radioimmunologicznymi.
- Kotrimoksazol może zawyżać o około 10% wyniki próby Jaffego z zasadowym pikrynianem na kreatyninę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie wykazano w sposób jednoznaczny ryzyka wystąpienia wad rozwojowych płodu u kobiet leczonych we wczesnym okresie ciąży kotrimoksazolem. Wyniki dwóch dużych badań obserwacyjnych wskazują na zwiększenie ryzyka samoistnego poronienia o 2 do 3,5 razy u kobiet, u których zastosowano trimetoprim w monoterapii lub w skojarzeniu z sulfametoksazolem w pierwszym trymestrze ciąży w porównaniu z kobietami, u których nie zastosowano antybiotyków lub zastosowano penicyliny.

W doświadczeniach na zwierzętach bardzo wysokie dawki kotrimoksazolu powodowały powstawanie wad rozwojowych u płodu, typowych dla substancji antagonistycznych dla kwasu foliowego.

Ponieważ zarówno trimetoprim, jak i sulfametoksazol przenikają barierę łożyska i mogą wpływać na metabolizm kwasu foliowego, produkt Biseptol może być stosowany w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

W takim przypadku pacjentkom w ciąży lub kobietom, które planują zajść w ciążę podczas leczenia produktem Biseptol zaleca się podawanie kwasu foliowego w dawce 5 mg na dobę. W miarę możliwości należy unikać stosowania produktu Biseptol w ostatnim okresie ciąży ze względu na ryzyko wystąpienia żółtaczki jąder podkorowych mózgu u noworodka (patrz punkt 5.2).

Karmienie piersią

Zarówno trimetoprim jak i sulfametoksazol przenikają do mleka ludzkiego. Chociaż ilość leku przyjmowana przez dziecko karmione mlekiem leczonej kotrimoksazolem matki jest niewielka, należy rozważyć ryzyko dla dziecka (żółtaczka jąder podkorowych mózgu, nadwrażliwość) wobec oczekiwanych korzyści terapeutycznych dla matki (patrz punkt 5.2).

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występują dolegliwości ze strony układu pokarmowego (nudności, biegunka, wymioty) oraz zmiany skórne (wysypka, pokrzywka).

Poniżej zastosowano następujące kryteria określające częstość występowania:

Bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ i $< 1/10$, niezbyt często $\geq 1/1000$ i $< 1/100$, rzadko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$, bardzo rzadko $< 1/10\ 000$.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: leukopenia, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość (megaloblastyczna, hemolityczna i (lub) autoimmunologiczna, aplastyczna), agranulocytoza, methemoglobinemia, eozynofilia, plamica, hemoliza u niektórych wrażliwych pacjentów z niedoborem G-6-PD.

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: wysypki alergiczne.

Rzadko: guzkowe zapalenie okołotętnicze.

Bardzo rzadko: zespół choroby posurowiczej, reakcje anafilaktyczne (w tym ciężkie, zagrażające życiu), obrzęk naczynioruchowy, gorączka polekowa, plamica Henocha-Schoenleina, dreszcze, objawy nadwrażliwości ze strony układu oddechowego, przekrwienie spojówki i twardówki oka.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: alergiczne zapalenie mięśnia sercowego.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: hiperkaliemia (w przypadku stosowania dużych dawek).

Rzadko: hipoglikemia.

Bardzo rzadko: hiponatremia, brak łaknienia, kwasica metaboliczna.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko: apatia, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, ataksja, dreszcze, depresja, zmęczenie, omamy, ból głowy, bezsenność, nerwowość, nerwica obwodowa, drgawki, zawroty głowy.

Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo rzadko: szumy uszne i zawroty głowy.

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko: zapalenie błony naczyniowej.

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: wstrząs krążeniowy.

Zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: duszność, kaszel, nacieki w płucach.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, biegunka.

Rzadko: bóle brzucha, wymioty, zapalenie jamy ustnej.

Bardzo rzadko: rzekomobłoniaste zapalenie jelit, zapalenie trzustki, zapalenie głośni.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferaz, zapalenie wątroby niekiedy z żółtaczką cholestatyczną lub martwicą wątroby, hiperbilirubinemia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, pokrzywka.

Rzadko: nadwrażliwość na światło, złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy.

Bardzo rzadko: zgłaszano przypadki zespołu Stevens-Johnsona (ang. SJS), toksycznej nekrolizy naskórki (ang. TEN) i wysypki polekowej, której towarzyszy eozynofilia i objawy ogólnoustrojowe (patrz punkt 4.4).

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko: bóle stawów, bóle mięśni, rhabdomyoliza (głównie u chorych na AIDS), tocząc rumieniowaty systemowy.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: nasilenie diurezy.

Bardzo rzadko: krystaluria, niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, toksyczny zespół nerczycowy z oligurią lub anurią, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

Inne

Oslabienie, uczucie zmęczenia, bezsenność.

Opis wybranych działań niepożądanych

Większość obserwowanych zmian hematologicznych przebiegała łagodnie, bezobjawowo i ustępowała po odstawieniu leku.

Jak w przypadku każdego leku, u pacjentów z nadwrażliwością na składniki leku mogą wystąpić reakcje alergiczne. Najczęstsze reakcje skórne obserwowane podczas stosowania kotrimoksazolu wykazywały na ogół niewielkie nasilenie i szybko ustępowały po odstawieniu leku.

Nacieki płucne obserwowane w związku z eozynofilowym lub alergicznym zapaleniem pęcherzyków płucnych mogą objawiać się kaszlem i dusznością (patrz punkt 4.4).

Duże dawki trimetoprimu, jakie stosuje się w leczeniu zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii*, indukują u znacznej liczby pacjentów postępujące, ale odwracalne zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Nawet po zastosowaniu w standardowych dawkach, trimetoprim może spowodować hiperkaliemię u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu potasu, z niewydolnością nerek lub przyjmujących produkty lecznicze zwiększające stężenie potasu (patrz punkt 4.4).

Notowano przypadki hipoglikemii u osób niechorujących na cukrzycę leczonych kotrimoksazolem, występującej zwykle po kilku dniach leczenia (patrz punkt 4.5). Na szczególne ryzyko narażeni są pacjenci z zaburzoną czynnością nerek, chorobami wątroby, niedożywieni lub otrzymujący duże dawki kotrimoksazolu.

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.

Częstość występowania działań niepożądanych wydaje się być zwiększona u pacjentów z AIDS.

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,
Faks: + 48 22 49 21 309,
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie wiadomo jaka dawka kotrimoksazolu może być groźna dla życia.

Objawy

Po przedawkowaniu sulfonamidów występują: brak łaknienia, bóle o charakterze kolki, nudności, wymioty, zawroty głowy, ból głowy, senność, utrata świadomości. Może wystąpić gorączka, krwimocz i krystaluria.

Po ostrym przedawkowaniu trimetoprimu mogą pojawić się nudności, wymioty, zawroty głowy, ból głowy, depresja, zaburzenia świadomości, zahamowanie czynności szpiku.

W przypadku długotrwałego przedawkowywania trimetoprimu może rozwinąć się zahamowanie czynności szpiku objawiającego się trombocytopenią lub leukopenią, a także innymi nieprawidłowościami w obrazie krwi wynikającymi z niedoboru kwasu foliowego.

Leczenie

Postępowanie polega na usunięciu leku z przewodu pokarmowego (płukanie żołądka lub sprowokowanie wymiotów) oraz podaniu dużych ilości płynów ze środkami moczopędnymi (diureza wymuszona), jeśli diureza jest niedostateczna, a czynność nerek prawidłowa (alkalizacja moczu zwiększa wydalanie sulfametoksazolu). Należy monitorować obraz krwi, skład elektrolitów osocza i inne parametry biochemiczne pacjenta. Jeśli wystąpi uszkodzenie szpiku lub żółtaczka, należy wdrożyć postępowanie typowe w takich przypadkach. Może być wskazane domięśniowe podawanie 3-6 mg folinianu wapnia przez 5-7 dni w celu przeciwdziałania wpływowi trimetoprimu na hemopoezę.

Hemodializa jest umiarkowanie skuteczna, a dializa otrzewnowa jest nieskuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: mieszaniny sulfonamidów i trimetoprimu, w tym pochodne.

Sulfametoksazol i trimetoprim.

Kod ATC: J01EE01

Mechanizm działania

Biseptol jest lekiem przeciwbakteryjnym zawierającym kotrimoksazol, składający się z dwóch substancji czynnych: sulfametoksazolu i trimetoprimu.

Substancje te blokują dwa miejsca w szlaku metabolicznym syntezy kwasu foliowego.

Sulfametoksazol jest kompetencyjnym antagonistą kwasu para-aminobenzoowego przez co hamuje tworzenie kwasu dihydrofoliowego z kwasu para-aminobenzoowego; trimetoprim hamuje redukcję kwasu dihydrofoliowego do tetrahydrofolianu, co powoduje hamowanie kolejno enzymów szlaku kwasu foliowego. Działanie to prowadzi do znaczącego wzajemnego nasilenia aktywności *in vitro* tych dwóch składników.

Mechanizm oporności

Badania przeprowadzone *in vitro* wykazały, że oporność bakterii rozwija się wolniej na sulfametoksazol i trimetoprim w skojarzeniu niż na poszczególne składniki oddzielnie.

U niektórych bakterii występuje zmniejszona przepuszczalność dla trimetoprimu i sulfameoksazolu, lub mają docelowy enzym o zmniejszonym powinowactwie do tych substancji leczniczych. Oporność na sulfametoksazol może powstać w wyniku różnych mechanizmów. Mutacje bakteryjne powodują zwiększenie stężenia PABA i w konsekwencji wykluczenie sulfametoksazolu z konkurowania, czego wynikiem jest zmniejszenie działania hamującego na syntetazę dihydropterynianową. Inny rodzaj mechanizmu oporności przenoszony za pośrednictwem plazmidu, wynika z wytwarzania zmienionego enzymu syntetazy dihydropterynianowej o zmniejszonym powinowactwie do sulfametoksazolu w porównaniu z enzymem typu „dzikiego”. Na przykład oporność *Pneumocystis jirovecii* na sulfametoksazol jest skorelowana z mutacjami genu syntetazy dihydropterynianowej, podczas gdy mutacje genu reduktazy kwasu dihydrofoliowego odpowiadają za wysoki poziom oporności w innych organizmach takich *Enterococcus faecalis* i *Campylobacter jejuni*. Upośledzoną przepuszczalność wykazano u opornych szczepów *Klebsiella pneumoniae* i *Serratia marcescens*.

Naturalnie odporne na sulfametoksazol bakterie (np. *E. faecalis*) są zazwyczaj auktotroficzne dla kwasu foliowego.

Oporność na trimetoprim, przenoszona za pośrednictwem plazmidu, wynika z wytwarzania zmienionego enzymu – reduktazy kwasu dihydrofoliowego (DHFR, ang. dihydrofolate reductase), o zmniejszonym powinowactwie do trimetoprimu w porównaniu z enzymem typu „dzikiego”.

Trimetoprim wiąże się z plazmidowym enzymem DHFR, jednak mniej ściśle niż z enzymem bakteryjnym. Powinowactwo trimetoprimu do DHFR ludzi jest około 100 000 razy mniejsze niż do enzymu bakteryjnego.

Spośród bakterii gram ujemnych enteropatogennych oporność najczęściej wynika z pozyskiwania plazmidów z genami kodującymi enzymy odporne na trimetoprim. Plazmidy te często zawierają geny, które nadają oporność na inne leki przeciwdrobnoustrojowe. Oporność za pośrednictwem genów jest co raz częściej obserwowana u szczepów *Escherichia coli*.

Niektóre bakterie (np. *Pseudomonas aeruginosa*) posiadają mechanizm aktywnego usuwania leków z komórki.

Wiele bakterii chorobotwórczych jest wrażliwych *in vitro* na trimetoprim i sulfametoksazol w stężeniach znacznie niższych od osiąganych we krwi, płynach tkankowych i moczu po podaniu w zalecanych dawkach. Tak jak w przypadku innych leków przeciwbakteryjnych, działanie *in vitro* niekoniecznie świadczy o skuteczności klinicznej i dlatego należy wziąć pod uwagę, że zadowalające testy określające wrażliwość osiąga się tylko po zastosowaniu podłoża bez substancji działających hamująco, szczególnie tymidyny i tyminy.

Wartości graniczne lekowrażliwości

Testowanie wrażliwości na kotrimoksazol przeprowadzono przy użyciu standardowych metod, takich jak metoda dyfuzyjno-krażkowa i metoda rozcieńczeń, zalecanych przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST). Graniczne wartości wrażliwości i oporności według EUCAST (wersja 12.0, 01.01.2022) zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Bakteria	Metoda rozcieńczeń MIC [mg/L]	Zawartość krażka [μg]	Metoda dyfuzyjno- krażkowa Średnica strefy
----------	-------------------------------------	-----------------------------	--

					zahamowania [mm]		
	W≤	O>	ATU		W≥	O<	ATU
<i>Enterobacterales</i>	2	4		1,25-23,75	14	11	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0,001	4		1,25-23,75	50	16	
<i>Acinetobacter spp</i>	2	4		1,25-23,75	14	11	
<i>Staphylococcus spp.</i>	2	4		1,25-23,75	17	14	
<i>Enterococcus spp.</i>	Działanie kotrimoksazolu na enterokoki nie jest pewne i nie można przewidzieć wyniku klinicznego. Epidemiologiczna wartość odcięcia (ECOFF) do kategoryzacji izolatów jako typu dzikiego lub typu nie dzikiego zarówno dla <i>E. faecalis</i> , jak i <i>E. faecium</i> wynosi 1 mg/L, z odpowiednią średnicą strefy ECOFF 23 mm dla kotrimoksazolu.						
<i>Streptococcus</i> grupy A, B, C oraz G	1	2		1,25-23,75	18	15	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	2		1,25-23,75	13	10	
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,5	1		1,25-23,75	23	20	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,5	1		1,25-23,75	18	15	
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,06	0,06		1,25-23,75	29	29	
<i>Pasteurella multocida</i>	0,25	0,25		1,25-23,75	23	23	
<i>Kingella kingae</i>	0,25	0,25		1,25-23,75	28	28	
<i>Aeromonas spp.</i>	2	4		1,25-23,75	19	16	
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	0.001	4		1.25-23,75	50	17	

W – wrażliwe; O – oporne; MIC – minimalne stężenie hamujące

Zawartość krążka: 1,25 µg trimetoprimu i 23,75 µg sulfametoksazolu

Trimetoprim : sulfametoksazol w stosunku 1:19. Wartości graniczne wyrażono jako stężenie trimetoprimu.

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Kotrimoksazol jest skuteczny w zwalczaniu wielu tlenowych bakterii gram dodatnich i gram ujemnych, *P. jirovecii* i niektórych pierwotniaków (patrz tabela poniżej).

Patogeny układu moczowego
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Enterobacter sp.</i>
<i>Morganella morganii</i>
Patogeny układu oddechowego
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pneumocystis jirovecii</i>
Patogeny przewodu pokarmowego
Enterotoksyczne szczepy <i>E. coli</i>
<i>Shigella spp.</i>
<i>Salmonella typhi</i> (oraz inne gatunki)
<i>Vibrio cholerae</i>
<i>Cyclospora</i>
<i>Isospora belli</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>
Inne patogeny
<i>Nocardia spp.</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>

Większość metycylinoopornych *Staphylococcus aureus* jest wrażliwa na kotrimoksazol, w szczególności w zakażeniach pozaszpitalnych.

Niektóre patogeny nabywane szpitalnie i (lub) występujące u pacjentów z obniżoną opornością są często hamowane przez kotrimoksazol. Należą do nich *Burkholderia cepacia* (poprzednio *Pseudomonas cepacia*), *Stenotrophomonas maltophilia* (poprzednio *Xanthomonas maltophilia*), *Serratia marcescens*, *P. jirovecii*, i *Nocardia spp.*

Jednak, wiele patogenów jest zazwyczaj opornych na kotrimoksazol. Zaliczają się do nich: *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis* (i większość innych bakterii beztlenowych), *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*, *Campylobacter*, penicylinooporne *Streptococcus pneumoniae*, i *Rickettsiae*. Ponadto, oporność może się rozwinąć pośród uprzednio wrażliwych bakterii za pomocą mechanizmów opisanych powyżej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Oba składniki leku są szybko wchłaniane z przewodu pokarmowego, a ich biodostępność wynosi około 85%; maksymalne stężenie obu składników w surowicy występuje w ciągu 2-4 godzin po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w surowicy po podaniu sulfametoksazolu i trimetoprimu w dawce 800 mg + 160 mg wynosi odpowiednio 25-60 µg/mL i 1-2 µg/mL. Przy podawaniu powyższych dawek dwa razy dziennie, maksymalne stężenia sulfametoksazolu i trimetoprimu w osoczu wynoszą odpowiednio ~ 40 i 2 µg/mL, co stanowi optymalny stosunek.

Dystrybucja

Trimetoprim wiąże się z białkami osocza w 40%, sulfametoksazol - w 70%. Dystrybucja obu związków jest różna; sulfonamid przenika wyłącznie do kompartmentu pozakomórkowego, trimetoprim zaś ulega rozmieszczeniu we wszystkich płynach organizmu. Duże stężenia trimetoprimu występują m.in. w wydzielinie gruczołów oskrzelowych, gruczołu krokowego i w żółci. Stężenia sulfametoksazolu w płynach ustrojowych są niższe. Oba związki pojawiają się w stężeniach terapeutycznych w płwocinie, wydzielinie pochwy i płynie ucha środkowego. Objętość dystrybucji sulfametoksazolu wynosi 0,2 L/kg, trimetoprimu – 1,6 L/kg co powoduje uzyskiwane stężenia w proporcji 1:2 do 1:10 w tkankach a w płynach pozakomórkowych 1:20. Przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego kotrimoksazolu jest ogólnie dobre, przy stężeniach trimetoprimu wahających się od 20% do 60% wartości w surowicy i stężeniach sulfametoksazolu wahających się od 12% do 50% stężenia w surowicy. Przybliżony stosunek trimetoprimu do sulfametoksazolu w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi 1:15. Stężenie sulfametoksazolu i trimetoprimu jest większe niż minimalne stężenie hamujące w przypadku większości wrażliwych drobnoustrojów. Zarówno sulfametoksazol, jak i trimetoprim przenikają do mleka kobiecego i krwiobiegu płodowego.

Metabolizm

Około 30% dawki trimetoprimu jest metabolizowane. Na podstawie wyników badania *in vitro* z wykorzystaniem ludzkich mikrosomów wątrobowych, nie można wykluczyć udziału CYP3A4, CYP1A2 i CYP2C9 w metabolizmie tlenowym trimetoprimu. Głównymi metabolitami trimetoprimu są 1- i 3-tlenki oraz 3- i 4- wodorotlenki. Niektóre z tych metabolitów są mikrobiologicznie czynne. Około 80% dawki sulfametoksazolu jest metabolizowane w wątrobie, głównie do N₄ acetylopochothanej (około 40% dawki) i w mniejszym stopniu przez sprzężanie z glikozydem kwasu glukuronowego. Sulfametoksazol podlega także metabolizmowi oksydacyjnemu. Pierwszy etap szlaku oksydacyjnego, który prowadzi do tworzenia pochodnej hydroksyloaminowej, jest katalizowany przez CYP2C9.

Eliminacja

Oba związki są wydalone głównie przez nerki, zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Stężenia czynnych związków w moczu są znacznie wyższe niż we krwi. W ciągu 72 godzin z moczem ulega wydaleniu 84,5% podanej dawki sulfonamidu i 66,8% trimetoprimu.

Okresy półtrwania w surowicy wynoszą odpowiednio 10 godzin dla sulfametoksazolu i 8-10 godzin dla trimetoprimu. W niewydolności nerek okresy półtrwania obu związków ulegają przedłużeniu w stopniu uzasadniającym modyfikację dawek.

Farmakokinetyka w specjalnych populacjach

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka obu składników produktu Biseptol 120, Biseptol 480, Biseptol 960, 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).

Osoby w podeszłym wieku

Ze względu na znaczenie klirensu nerkowego w procesie eliminacji trimetoprimu i biorąc pod uwagę, że klirens kreatyniny zmniejsza się fizjologicznie wraz z wiekiem, należy spodziewać się obniżenia klirensu nerkowego i klirensu całkowitego trimetoprimu wraz z wiekiem. Wiek w mniejszym stopniu wpływa na farmakokinetykę sulfametoksazolu, jako że klirens nerkowy sulfametoksazolu stanowi zaledwie 20% klirensu całkowitego sulfametoksazolu.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 15-30 mL/min) okresy półtrwania w fazie eliminacji obu składników są wydłużone, co wymaga dostosowania schematu dawkowania. Przerywana lub ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa nie wpływa w istotny sposób na eliminację kotrimoksazolu. Trimetoprim i sulfametoksazol są usuwane w umiarkowanym stopniu w czasie hemodializy i hemofiltracji. Sugeruje się, aby zwiększyć o 50% dawkę kotrimoksazolu po każdej sesji hemodializy. U dzieci z niewydolnością nerek (CL_{cr} < 30 mL/min) klirens trimetoprimu jest zmniejszony, a połowiczny czas eliminacji wydłużony. Dawkowanie kotrimoksazolu u pacjentów pediatrycznych z niewydolnością nerek powinno zależeć od czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Farmakokinetyka trimetoprimu i sulfametoksazolu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby nie różni się w sposób znamieny od obserwowanej u zdrowych osób.

Pacjenci z mukowiscydozą

U pacjentów z mukowiscydozą klirens nerkowy trimetoprimu oraz metaboliczny klirens sulfametoksazolu są zwiększone. W konsekwencji w przypadku obu leków całkowity klirens w osoczu jest zwiększony, a okres półtrwania w fazie eliminacji skrócony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, właściwości toksycznych po podaniu wielokrotnym, genotoksycznych, embriotoksycznych i teratogennych oraz potencjalnych właściwości rakotwórczych, nie wskazują na wystąpienie szczególnego ryzyka u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Biseptol 120

Skrobia ziemniaczana

Talk

Magnezu stearynian

Alkohol poliwinylowy

Biseptol 480

Skrobia ziemniaczana

Talk
Magnezu stearynian
Alkohol poliwinylowy

Biseptol 960
Skrobia ziemniaczana
Talk
Magnezu stearynian
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Alkohol poliwinylowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biseptol 120
Blister z folii PCV/Aluminium lub fiolka szklana zamykana zatyczką, w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 20 tabletek w jednym blistrze lub w fiolce.

Biseptol 480
Blister z folii PCV/Aluminium, w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 20 tabletek w jednym blistrze.

Biseptol 960
Blister z folii PCV/Aluminium lub pojemnik polietylenowy zamykany zatyczką, w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 10 tabletek w jednym blistrze lub w pojemniku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biseptol 120
Pozwolenie nr R/1175
Biseptol 480

Pozwolenie nr R/1176

Biseptol 960

Pozwolenie nr R/1177

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

Biseptol 120

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.10.1972r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.12.2008r.

Biseptol 480

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.01.1972r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.12.2008r.

Biseptol 960

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.02.1992r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.12.2008r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO