

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BISEPTOL 80 mg/ml + 16 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

BISEPTOL obsahuje sulfamethoxazolum 80 mg a trimethoprimum 16 mg, tj. co-trimoxazolum 96 mg v 1 ml koncentrátu.

Jedna 5 ml ampulka obsahuje sulfamethoxazolum 400 mg a trimethoprimum 80 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: sodík, ethanol, propylenglykol

0,3 mmol (6,9 mg) sodíku, 100 mg ethanolu 96% a 420 mg propylenglykolu v 1 ml koncentrátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Bezbarvý nebo slabě nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Biseptol je indikován k léčbě infekcí vyvolaných citlivými organismy (viz bod 5.1).

Biseptol je indikován k léčbě dospělých, dospívajících, dětí a kojenců od 6 týdnů věku.

- Akutní nekomplikované infekce močových cest.
U počátečních epizod nekomplikovaných infekcí močových cest se raději doporučuje použití jednotlivých účinných antibakteriálních léčiv než kombinovaná léčba, například přípravkem Biseptol.
- Léčba a profylaxe pneumonie vyvolané patogenem *Pneumocystis jiroveci* (PJP).
- Léčba a profylaxe toxoplazmózy.
- Léčba nokardiózy.

Indikace použití přípravku Biseptol jsou obecně stejné jako u přípravku určeného k perorálnímu podání.

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

4.2. Dávkování a způsob podání

Přípravek Biseptol je určen k intravenóznímu podání po předchozím naředění.

Pokyny pro rekonstituci produktu před podáním viz bod 6.6.

Dávkování

Standardní doporučené dávkování u akutních infekcí

Dospělí:

2 ampulky (10 ml) každých 12 hodin.

Pediatrická populace:

Doporučená dávka je přibližně 30 mg sulfamethoxazolu a 6 mg trimethoprimu/kg těl.hm./den rozdělených do 2 stejně velkých dávek.

Dávky pro děti jsou stanoveny podle věku dítěte:

Od 6 týdnů do 5 měsíců: 1,25 ml každých 12 hodin.

Od 6 měsíců do 5 let: 2,5 ml každých 12 hodin.

Od 6 do 12 let: 5,0 ml každých 12 hodin.

Dospívající nad 12 let: 2 ampulky (10 ml) každých 12 hodin.

V případě zvláště těžkých infekcí ve všech věkových skupinách je možno zvýšit dávky o 50 %.

Léčba musí pokračovat ještě 2 dny po ústupu příznaků nemoci; délka léčby u většiny pacientů bude nejméně 5 dnů.

Starší pacienti:

Viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

Porucha funkce jater:

Pro pacienty s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje týkající se dávkování.

Zvláštní doporučení pro dávkování

Pokud není uvedeno jinak, použijte standardní dávku.

Porucha funkce ledvin:

Dospělí a děti starší 12 let (pro děti mladší 12 let nejsou k dispozici žádné informace).

Clearance kreatininu (ml/min)	Doporučené dávkování
Více než 30	Standardní dávka
15 - 30	½ standardní dávky
Méně než 15	Nedoporučuje se

Doporučuje se měření hladin sulfamethoxazolu v plasmě ve 2 - 3denních intervalech ze vzorků odebraných 12 hodin po podání přípravku Biseptol. Pokud celková koncentrace sulfamethoxazolu překročí 150 µg/ml, léčbu je nutno přerušit, dokud hodnota neklesne pod 120 µg/ml.

Pneumonie vyvolaná patogenem *Pneumocystis jiroveci*

Léčba

100 mg sulfamethoxazolu a 20 mg trimethoprimu/kg těl. hm./den ve 2 nebo více dílčích dávkách.

Léčba má být co nejdříve změněna na perorální a má celkově trvat dva týdny. Cílem je dosažení maximální koncentrace trimethoprimu v plasmě nebo séru ≥ 5 µg/ml (ověřené u pacientů u kterých byl přípravek Biseptol 480 aplikován v intravenózní infuzi po dobu 1 hodiny, viz bod 4.8).

Profylaxe

Standardní dávkování po celou dobu trvání rizika.

Nokardióza

Ohledně vhodného dávkování při léčbě nebo profylaxi tohoto onemocnění neexistuje žádné jednoznačné doporučení pro lékaře, konsenzus. Rozhodnutí musí být založeno na zkušenostech lékaře a klinickém stavu pacienta.

Toxoplazmóza

Vhodné dávkování při léčbě nebo profylaxi tohoto onemocnění není pevně stanoveno. Rozhodnutí musí být založeno na klinických zkušenostech. V profylaxi však může být vhodná stejná dávka jako u profylaxe pneumonie vyvolené patogenem *Pneumocystis jiroveci*.

Způsob podání

Biseptol, koncentrát pro infuzní roztok je určen pouze k intravenóznímu podání a před aplikací se musí naředit.

Biseptol se má používat pouze po dobu, po kterou pacient není schopen přijímat terapii perorálně, v případě nutnosti urgentního zahájení léčby nebo pro usnadnění v případě, že pacient již dostává intravenózně tekutiny a podání kotrimoxazolu intravenózně je výhodné. I když se Biseptol používá u kriticky nemocných pacientů, nemusí mít oproti perorálním přípravkům žádnou terapeutickou výhodu.

Infuze má být podána během 60-90 minut, přičemž se má přihlídnout ke stupni hydratace pacienta. Informace o ředění přípravku před podáním jsou uvedeny v bodu 6.6.

4.3. Kontraindikace

- Hypersenzitivita na sulfonamidy, trimethoprim, kotrimoxazol nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodu 6.1.
- Závažné poškození jaterního parenchymu.
- Těžká porucha funkce ledvin, kdy nelze provádět opakovaná měření plazmatické koncentrace.
- Anamnéza imunitní trombocytopenie indukované léky s obsahem trimethoprimu a/nebo sulfonamidů.
- Akutní porfyrie.
- Novorozenci a kojenci během prvních 6 týdnů života.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vyskytly se velmi vzácné fatální příhody vyvolané závažnými reakcemi včetně Stevens-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy, fulminantní nekrózy jater, agranulocytózy, aplastické anémie, jinými krevními dyskrasiami a hypersenzitivitou respiračního traktu.

Po použití kotrimoxazolu byly hlášeny život ohrožující kožní reakce, Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN).

Pacienti musí být upozorněni na známky a příznaky a pečlivě sledováni kvůli výskytu kožních reakcí. Nejvyšší riziko výskytu SJS nebo TEN je u pacientů v prvních týdnech léčby.

Pokud se objeví známky a příznaky SJS nebo TEN (např. progresivní kožní vyrážka, často s puchýři nebo kožními lézemi), musí být léčba přípravkem Biseptol přerušena (viz bod 4.8).

Nejlepších výsledků při zvládnutí SJS a TEN je možné dosáhnout včasným stanovením diagnózy a okamžitým vysazením suspektních léčivých přípravků. Časné přerušení léčby je spojeno s lepší prognózou.

Pokud došlo u pacienta při použití přípravku Biseptol ke vzniku SJS nebo TEN, nesmí se u tohoto pacienta již znovu podávat Biseptol zahajovat.

U pacientů s kardiopulmonálním onemocněním může dojít k nadměrné retenci tekutin, zvláště po podání vysokých dávek.

Po celou dobu je třeba udržovat dostatečnou diurézu. Případy krystalurie *in vivo* jsou vzácné, nicméně byly nalezeny krystaly sulfonamidů v ochlazené moči pacientů léčených těmito přípravky. U podvyživených osob může být toto riziko větší.

U pacientů s potvrzenými poruchami funkce ledvin je třeba přijmout zvláštní opatření (viz bod 4.2.).

Pokud je Biseptol podáván po dlouhou dobu nebo u pacientů s deficitem folátů nebo u starších pacientů, je doporučeno provádět pravidelné kontroly krevního obrazu, protože existuje možnost asymptomatických změn hematologických laboratorních ukazatelů vzhledem k nedostatku dostupného folátu. Při léčbě je možné zvážit doplňování s kyselinou folinovou, ale má být zahájeno s opatrností vzhledem k možné interferenci s antimikrobiální účinností (viz bod 4.5).

Zvláštní péče je vždy během léčení pacientů ve vyšším věku, neboť je to skupina náchylnější ke vzniku nežádoucích účinků a je u nich větší pravděpodobnost závažných nežádoucích účinků, zvláště za situací komplikujících zdravotní stav, například při poruše funkce ledvin a/nebo jater a/nebo při současném užívání jiných léků.

U pacientů s deficitem glukózo-6-fosfátdehydrogenázy (G-6-PD) může dojít k hemolýze.

Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Biseptol pacientům s těžkou alergií nebo bronchiálním astmatem.

Přípravek Biseptol se nepodává při léčbě faryngitidy vyvolané beta-hemolytickými streptokoky skupiny A. Likvidace těchto bakterií z nosohltanu je méně účinná než při použití penicilinu.

Bylo zaznamenáno, že trimethoprim narušuje metabolismus fenylalaninu, což však není významné u pacientů s fenylketonurií, dodržujících správně dietní zásady.

Přípravek Biseptol se nemá podávat pacientům se známým nebo suspektním rizikem akutní potvrzenou porfyrií, nebo ohrožených vznikem těžké porfyrie. Trimethoprim stejně jako sulfonamidy jsou spojovány se stavy nového vzplanutí zhoršení porfyrie (ačkoli to není specifické jen pro sulfamethoxazol).

U pacientů s rizikem vzniku hyperkalemie a hyponatremie se mají pečlivě sledovat hladiny draslíku a sodíku v séru.

Kotrimoxazol souvisel s metabolickou acidózou, pokud byly vyloučeny jiné možné příčiny. Při podezření na metabolickou acidózu se vždy doporučuje pečlivé sledování.

S výjimkou podávání za pečlivého dohledu nemá být léčivý přípravek podáván pacientům se závažnými hematologickými poruchami (viz bod 4.8). Kotrimoxazol byl podáván pacientům, kteří dostávali cytotoxickou léčbu s malým nebo žádným dodatečným účinkem na kostní dřeň nebo periferní krev.

Kombinace antibiotik v přípravku Biseptol má být použita pouze tehdy, pokud podle názoru lékaře přínos léčby převažuje nad možnými riziky; je třeba zvážit použití jedné účinné antibakteriální látky.

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, hypertriglycerolemie, 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.

Tento léčivý přípravek obsahuje 34,5 mg sodíku v 5 ml, což odpovídá 1,73 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek musí být před podáním naředěn (viz bod 6.6). Při výpočtu celkového obsahu sodíku v připraveném ředění je třeba zvážit jakýkoli sodík přítomný v rozpouštědle. Podrobné informace o obsahu sodíku v rozpouštědle naleznete v informacích o přípravku poskytnutých výrobcem.

Tento léčivý přípravek obsahuje 12,4 obj. % alkoholu (ethanolu), tj. do 500 mg v jedné dávce (5 ml), což odpovídá 11,88 ml piva, 4,95 ml vína v jedné dávce (5 ml). Je škodlivý pro alkoholiky. Toto je nutno vzít v úvahu u těhotných a kojících žen, dětí a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s jaterním onemocněním nebo epilepsií.

Tento léčivý přípravek obsahuje 420 mg propylenglykolu v jednom mililitru, což odpovídá 2 100 mg/5 ml. Současné podávání s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy, jako je ethanol, může vyvolat závažné nežádoucí účinky u novorozenců.

I když nebylo prokázáno, že propylenglykol způsobuje reprodukční nebo vývojovou toxicitu u zvířat nebo lidí, může se dostat do plodu a byl nalezen v mléce. V důsledku toho má být podávání propylenglykolu těhotným nebo kojícím pacientkám posuzováno individuálně. Viz také bod 4.6.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater se vyžaduje klinické sledování, protože byly hlášeny různé nežádoucí účinky připisované propylenglykolu, jako jsou např. renální dysfunkce (akutní tubulární nekróza), akutní selhání ledvin a jaterní dysfunkce.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce s laboratorními testy

Trimethoprim může interferovat s odhadem koncentrace kreatininu v plasmě/séru při reakci s kyselinou pikrovou v alkalickém prostředí. Může to mít za následek přecenění koncentrace kreatininu v séru/plasmě v řádech desítek procent. Clearance kreatininu je snížena: renální tubulární sekrece kreatininu je snížena od 23 % do 9 %, zatímco glomerulární filtrace se nemění.

Zidovudin

Současná léčba zidovudinem může v některých situacích zvýšit riziko hematologických nežádoucích účinků vyvolaných kotrimoxazolem. Pokud je současné používání kotrimoxazolu se zidovudinem nevyhnutelné, je nutné kontrolovat hematologické parametry.

Cyklosporin

U pacientů léčených kotrimoxazolem a cyklosporinem po transplantaci ledvin bylo pozorováno reverzibilní zhoršení funkce ledvin.

Rifampicin

Současné použití kotrimoxazolu a rifampicinu má asi po jednom týdnu za následek zkrácení poločasu trimethoprimu v plasmě. Má se za to, že tento efekt nemá klinický význam.

Je-li trimethoprim podáván současně s léky, které při fyziologickém pH vytvářejí kationty a které jsou rovněž částečně vylučovány aktivní renální sekrecí (například prokainamid, amantadin), může dojít k inhibici tohoto procesu, což může vést ke zvýšení koncentrace jednoho nebo obou léků v plasmě.

Diuretika (thiazidy)

U starších pacientů dostávajících současně diuretika, hlavně thiazidová, se zdá být zvýšené riziko trombocytopenie s purpurou či bez ní.

Pyrimethamin

Ze sporadických hlášení vyplývá, že u pacientů dostávajících jako profylaxi malárie pyrimethamin v dávkách přesahujících 25 mg týdně se v případě současného předepsání kotrimoxazolu může objevit megaloblastová anémie.

Warfarin

Bylo prokázáno, že kotrimoxazol potencuje antikoagulační účinek warfarinu prostřednictvím stereoselektivní inhibice jeho metabolismu. Sulfamethoxazol může vytěsnit warfarin z vazebných míst na plasmatických albuminech *in vitro*. Doporučuje se proto během léčby přípravkem Biseptol pečlivě monitorovat antikoagulační terapii.

Fenytoin

Kotrimoxazol prodlužuje poločas fenytoinu a má-li být podáván současně, lékař má dát pozor na nadměrný účinek fenytoinu. Doporučuje se pečlivé monitorování pacientova stavu a hladin fenytoinu v séru.

Digoxin

Bylo prokázáno, že současné použití trimethoprimu s digoxinem zvyšuje u části starších pacientů hladiny digoxinu v plasmě.

Methotrexát

Kotrimoxazol může zvýšit hladinu volného methotrexátu v plasmě. Pokud je léčba kotrimoxazolem považována za vhodnou u pacientů užívajících jiné léky účinkující proti folátu, jako je methotrexát, má se zvážit doplnění folátu (viz bod 4.4).

Trimethoprim interferuje s analýzou methotrexátu v séru při analytickém použití dihydrofolát-reduktázy z *Lactobacillus casei*. Měří-li se methotrexát radioimunologicky, k interferenci nedochází.

Lamivudin

Podání trimethoprimu/sulfamethoxazolu 160 mg/800 mg (kotrimoxazol) způsobuje kvůli trimethoprimu 40% zvýšení expozice lamivudinu v důsledku obsahu trimethoprimu. Lamivudin nepůsobí na farmakokinetiku trimethoprimu ani sulfamethoxazolu.

Deriváty sulfonylurey

Interakce s hypoglykemiky ze skupiny derivátů sulfonylurey není známa, ale byla hlášena potenciace.

Hyperkalemie

Opatrnosti je třeba u pacientů užívajících jiné léky, které mohou vyvolat hyperkalemii, například ACE inhibitory, blokátory receptoru pro angiotenzin a kalium šetřící diuretika, jako je spironolakton. Souběžné podávání trimethoprimu/sulfamethoxazolu (kotrimoxazol) může vést ke klinicky významné hyperkalemii.

Repaglinid

Trimethoprim může zvyšovat expozici repaglinidu, což může vést k hypoglykémii.

Kyselina folinová

Ukázalo se, že suplementace kyselinou folinovou interferuje s antimikrobiální účinností trimethoprimu/sulfamethoxazolu. To bylo pozorováno při profylaxi a léčbě pneumonie vyvolané patogenem *Pneumocystis jirovecii*.

Azathioprin

Existují protichůdné klinické zprávy o interakcích mezi azathioprinem a trimethoprimem/sulfamethoxazolem, které vedly k závažným hematologickým abnormalitám.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Trimethoprim a sulfamethoxazol přechází do placenty a jejich bezpečnost u těhotných žen nebyla stanovena. Případové studie prokázaly, že může existovat spojitost mezi expozicí antagonistům folátů a vrozenými vadami u člověka.

Trimethoprim je antagonist folátů a při studiích na zvířatech obě sloučeniny prokazatelně vyvolávaly abnormality plodu (viz bod 5.3).

Biseptol nemá být během těhotenství použit, zejména v prvním trimestru, pokud není jeho použití zcela nutné. Při použití přípravku Biseptol během těhotenství je třeba zvážit doplňkové podávání folátů.

Sulfamethoxazol soupeří s bilirubinem o vazebná místa na albuminech plazmy. Pokud je lék podáván matce těsně před porodem, významná koncentrace léku z matčina organismu se udržuje po několik dní u novorozence a existuje riziko zesílení novorozenecké hyperbilirubinemie, teoreticky s možností vzniku jádrového ikteru. Toto teoretické riziko je obzvláště závažné u kojenců se zvýšeným rizikem výskytu hyperbilirubinemie, například u předčasně narozených dětí a dětí s deficitem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy.

Kojení

Složky přípravku Biseptol (trimethoprim i sulfamethoxazol) přecházejí do mateřského mléka. Matkám v pozdní fázi těhotenství a při kojení nemá být Biseptol podáván, zvláště pokud je u matky nebo novorozence vyšší riziko vzniku hyperbilirubinemie. Podávání přípravku Biseptol je dále třeba se vyhnout u kojenců mladších osmi týdnů kvůli predispozici malých kojenců k hyperbilirubinemii.

Pro více informací o obsahu ethanolu v tomto přípravku viz také bod 4.4.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily účinek kotrimoxazolu na schopnost řídit vozidla nebo obsluhovat stroje. Nežádoucí účinek na tyto aktivity nelze na základě farmakologie léčiva předpovědět. Nicméně je třeba vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků kotrimoxazolu při zvažování schopnosti pacienta obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Vzhledem k tomu, že kotrimoxazol obsahuje trimethoprim a sulfonamid, očekává se, že typ a frekvence nežádoucích účinků spojených s takovými látkami budou odpovídat široké historické zkušenosti.

Ke stanovení frekvence velmi častých až vzácných nežádoucích účinků byly použity údaje z velkých publikovaných klinických hodnocení.

Velmi vzácné nežádoucí účinky byly primárně stanoveny z postmarketingových údajů, a proto se vztahují spíše k četnosti hlášení než „skutečné“ frekvenci. Nežádoucí účinky se kromě toho mohou lišit ve své incidenci v závislosti na indikaci.

Pro klasifikaci četnosti výskytu nežádoucích účinků se používá následující konvence: velmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$, vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$, velmi vzácné $< 1/10\,000$, není známo – z dostupných údajů nelze určit.

Infekce a infestace:

Časté: přerůstání houbové infekce.

Velmi vzácné: pseudomembranózní kolitida.

Poruchy krve a lymfatického systému:

Velmi vzácné: leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, agranulocytóza, megaloblastová anemie, aplastická anemie, hemolytická anemie, methemoglobinemie, eozinofilie, purpura, hemolýza u hypersenzitivních pacientů s deficitem glukózo-6-fosfátdehydrogenázy.

Poruchy imunitního systému:

Velmi vzácné: sérová nemoc, anafylaxe, alergická myokarditida, angioedém, poléková horečka, alergická vaskulitida připomínající Schönlein-Henochovu chorobu, periarteritis nodosa, systémový lupus erythematoses.

Závažné hypersenzitivní reakce spojené s PJP*, vyrážka, pyrexie, neutropenie, trombocytopenie, zvýšení hladin jaterních enzymů hyperkalemie, hyponatremie, rhabdomyolýza.

Poruchy metabolismu a výživy:

Velmi časté: hyperkalemie.

Velmi vzácné: hypoglykemie, hyponatremie, anorexie.

Psychiatrické poruchy:

Velmi vzácné: deprese, halucinace.

Není známo: psychotické poruchy.

Poruchy nervového systému:

Časté: bolest hlavy.

Velmi vzácné: aseptická meningitida*, křeče, periferní neuropatie, ataxie, závratě.

Porucha ucha a labyrintu

Velmi vzácné: vertigo, tinitus.

Poruchy oka

Velmi vzácné: uveitida.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Velmi vzácné: kašel*, dyspnoe, plicní infiltráty*.

Gastrointestinální poruchy:

Časté: nauzea, průjem.

Méně časté: zvracení.

Velmi vzácné: glositida, stomatitida, pankreatitida.

Poruchy jater a žlučových cest:

Velmi vzácné: cholestatický ikterus*, nekróza jater*, zvýšení hodnot aminotransferáz, zvýšení hladin bilirubinu v krvi.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:*

Časté: vyrážka.

Velmi vzácné: fotosenzitivní reakce, exfoliativní dermatitida, angioedém, fixní léková erupce, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom (SJS)*, toxická epidermální nekrolýza (TEN)*.

Není známo: akutní febrilní neutrofilní dermatóza (Sweetův syndrom).

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Velmi vzácné: artralgie, myalgie.

Poruchy ledvin a močových cest:

Velmi vzácné: poruchy funkce ledvin (někdy hlášeny jako renální selhání), tubulointersticiální nefritida a syndrom uveitidy, renální tubulární acidóza.

* viz popis vybraných nežádoucích účinků

Popis vybraných nežádoucích účinků

Aseptická meningitida

Aseptická meningitida byla po vysazení léku rychle reverzibilní, ale v řadě případů se objevila po opětovné expozici buď trimethoprimu/sulfamethoxazolu nebo samotnému trimethoprimu.

Plicní hypersenzitivní reakce

Kašel, dušnost a plicní infiltrace mohou být včasným indikátorem respirační hypersenzitivity, která, i když velmi vzácná, byla fatální.

Poruchy jater a žlučových cest

Cholestatický ikterus a nekróza jater mohou být fatální.

Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR)

Byl hlášen syndrom Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) (viz bod 4.4).

*Důsledky vyplývající z léčby pneumonie vyvolané patogenem *Pneumocystis jiroveci*:*

Velmi vzácné: těžké hypersenzitivní reakce, exantém, horečka, neutropenie, trombocytopenie, zvýšení hladin jaterních enzymů, hyperkalemie, hyponatremie, rhabdomyolýza.

Po použití vysokých dávek při léčbě PCP byly zaznamenány hypersenzitivní reakce s těžkým průběhem vyžadující ukončení léčby přípravkem. Hypersenzitivní reakce s těžkým průběhem byly hlášeny při léčbě PJP u pacientů po opakovaném použití kotrimoxazolu, někdy po přerušení podávání trvajícím několik dní. Rhabdomyolýza byla hlášena u HIV pozitivních pacientů dostávajících kotrimoxazol jako profylaxi nebo léčbu PCP.

Pro léčbu hypersenzitivních reakcí souvisejících s terapií kotrimoxazolem může současné intravenózní podávání difenhydraminu dovést pokračující infuzi, pokud se kotrimoxazol používá k léčbě PJP.

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Příznaky a známky

Maximální člověkem tolerovaná dávka není známa.

Pravděpodobnými projevy předávkování jsou nauzea, zvracení, závratě, bolest hlavy a stav zmatenosti. Při těžkém předávkování trimethoprimem byla zaznamenána myelosuprese.

Léčba

Je-li produkce moči nízká, doporučuje se podávání tekutin podle stavu ledvinných funkcí. Trimethoprim stejně jako aktivní sulfamethoxazol je možno odstranit z organismu hemodialýzou. Peritoneální dialýza není účinná. V případě prokázaného nebo náhodného předávkování nebo podezření na něj léčbu ukončete.

Acidifikace moči zvýší eliminaci trimethoprimu. Indukční diuréza plus alkalizace moči zlepší vylučování sulfamethoxazolu. Alkalinizace sníží rychlost eliminace trimethoprimu. Kalcium-folinát v případě výskytu, zvrátí účinek trimethoprimu na kostní dřeň způsobený deficitem folátů. Doporučují se všeobecná podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci; kombinace sulfonamidů a trimethoprimu, včetně derivátů.
ATC kód: J01EE01

Mechanismus účinku

Biseptol je antibakteriální léčivo složené ze dvou léčivých látek, sulfamethoxazolu a trimethoprimu. Sulfamethoxazol kompetitivně inhibuje využití paraaminobenzoové kyseliny (PABA) při syntéze dihydrofolátu bakteriální buňkou, což má za následek bakterioostázu. Trimethoprim se váže na bakteriální dihydrofolát reduktázu (DHFR), reverzibilně ji inhibuje a blokuje tvorbu tetrahydrofolátu. V závislosti na podmínkách může působit baktericidně. Tímto způsobem trimethoprim a sulfamethoxazol blokují dva po sobě následující kroky v biosyntéze purinů a následně nukleových kyselin nezbytných pro mnoho bakterií. Toto působení vede ke značnému vzájemnému zesílení účinku *in vitro* těchto dvou složek.

Trimethoprim se váže na plasmodiální DHFR, ale méně pevně než na bakteriální enzym. Afinita trimethoprimu k DHFR savců je asi 50 000krát menší v porovnání s odpovídajícím enzymem bakteriálním.

Rezistence

In vitro studie prokázaly, že bakteriální rezistence se u sulfamethoxazolu a trimethoprimu v kombinaci může vyvinout pomaleji, než u sulfamethoxazolu a trimethoprimu samotného.

Rezistence na sulfamethoxazol může vznikat různými mechanismy. Bakteriální mutace vyvolávají růst koncentrace PABA, a tím vytlačují sulfamethoxazol, což má za následek snížení inhibičního účinku na enzym dihydropteroát syntetázu. Dalším druhem rezistence je rezistence zprostředkovaná plasmidy, která je důsledkem tvorby změněného enzymu dihydropteroát syntetázy, se sníženou afinitou vůči sulfamethoxazolu oproti divokému typu enzymu.

Rezistence na trimethoprim vzniká mutací zprostředkovanou plasmidy, v jejímž důsledku se vytváří změněný enzym dihydrofolát reduktáza se sníženou afinitou k trimethoprimu oproti divokému typu enzymu.

Mnohé patogenní bakterie jsou *in vitro* citlivé na trimethoprim a sulfamethoxazol v koncentracích značně nižších, než kterých je dosahováno v krvi, tkáních, tekutinách a moči po podání doporučených dávek. Stejně jako v případě jiných antibiotik, účinnost *in vitro* však nemusí nutně svědčit o klinické

účinnosti, a proto je třeba vzít v úvahu, že uspokojivých testů na citlivost lze dosáhnout jen při použití doporučených živných půd bez přítomnosti substancí působících inhibičně, zvláště thymidinu a thyminu.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

Hraniční hodnoty dle EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Enterobacteriaceae: $S \leq 2$ $R > 4$

S. maltophilia: $S \leq 4$ $R > 4$

Acinetobacter: $S \leq 2$ $R > 4$

Staphylococcus: $S \leq 2$ $R > 4$

Enterococcus: $S \leq 0,032$ $R > 1$

Streptococcus ABCG: $S \leq 1$ $R > 2$

Streptococcus pneumoniae: $S \leq 1$ $R > 2$

Haemophilus influenzae: $S \leq 0,5$ $R > 1$

Moraxella catarrhalis: $S \leq 0,5$ $R > 1$

Pseudomonas aeruginosa a další non-enterobacteriaceae: $S \leq 2^*$ $R > 4^*$

S = citlivý, R = rezistentní. *Jedná se o hraniční hodnoty CLSI, protože pro dané organismy nejsou hraniční hodnoty EUCAST v současné době k dispozici.

Trimethoprim: sulfamethoxazol v poměru 1:19. Hraniční hodnoty jsou vyjádřeny jako koncentrace trimethoprimu.

Antibakteriální spektrum

Prevalence rezistence se může lišit geograficky a v čase a je žádoucí znát u vybraných druhů místní informace o rezistenci, zejména při léčbě těžkých infekcí. Pokud je místní prevalence rezistence taková, že použitelnost látky je alespoň u některých typů infekcí sporná, je žádoucí se poradit s odborníkem.

Tyto informace poskytují pouze přibližné vodítko týkající se pravděpodobné citlivosti mikroorganismu na trimethoprim/sulfamethoxazol.

Citlivost trimethoprimu/sulfamethoxazolu proti řadě bakterií je uvedena v následující tabulce:

Běžně citlivé druhy:
Grampozitivní aerobní mikroorganismy: <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
Gramnegativní aeroby: <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Yersinia</i> spp.
Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence:
Grampozitivní aerobní mikroorganismy: <i>Enterococcus faecalis</i>

<i>Enterococcus faecium</i> <i>Nocardia</i> spp. <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gramnegativní aerobní mikroorganismy: <i>Citrobacter</i> spp. <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcesans</i>
Z podstaty rezistentní mikroorganismy:
Gramnegativní aerobní mikroorganismy: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Shigella</i> spp. <i>Vibrio cholerae</i>

Mnoho kmenů *Bacteroides fragilis* je citlivých. Některé kmeny *Campylobacter fetus subsp. jejuni* a *Chlamydia* jsou citlivé bez průkazu synergie. Některé typy netuberkulózních mykobakterií jsou citlivé na sulfamethoxazol, nikoliv však na trimethoprim. Mykoplazmata *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium tuberculosis* a *Treponema pallidum* nejsou citlivé.

Uspokojivé testování citlivosti je dosaženo pouze u doporučených médií bez inhibičních látek, zejména thymidinu a thyminu.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální hladina sulfamethoxazolu a trimethoprimu stanovená po hodině je vyšší a rychleji dosažená po intravenózní infuzi kotrimoxazolu 80 mg/16 mg na ml v porovnání s maximální hladinou dosaženou při perorálním podání ekvivalentní dávky kotrimoxazolu. Nebyly však zjištěny významné rozdíly v plasmatických koncentracích, v eliminačním poločase a vylučování moči po podání kotrimoxazolu v perorální nebo intravenózní formě.

Distribuce

Přibližně 50 % trimethoprimu se váže na plasmatické proteiny.

Hladina trimethoprimu ve tkáních je obecně vyšší než odpovídající hladiny zjištěné v plazmě, přičemž zvláště vysoká je v plicích a ledvinách. Větších hladin trimethoprimu v porovnání s plazmou bylo dosaženo ve žluči, tekutině a tkáni prostaty, sputu a vaginálním sekretu. Hladiny trimethoprimu v komorové vodě, mateřském mléce, mozkomíšním moku, tekutině středního ucha, synoviální tekutině a v buněčné tekutině (intersticiální) jsou dostačující k dosažení antibakteriálního účinku. Trimethoprim proniká do plodové vody i tkání plodu, kde dosahuje koncentrací blízkých koncentracím zjištěným v séru matky.

Přibližně 66 % sulfamethoxazolu v plazmě je vázáno na proteiny.

Koncentrace aktivního sulfamethoxazolu v plodové vodě, komorové tekutině, žluči, mozkomíšním moku, středoušní tekutině, sputu, synoviální tekutině a tkáňové (intersticiální) tekutině je řádově 20 až 50% koncentrace v plazmě.

Biotransformace

Trimethoprim neindukuje svůj vlastní metabolismus, a proto není při dlouhodobé léčbě vyžadována žádná úprava dávky.

Eliminace

Biologický poločas u osob s normální funkcí ledvin se pohybuje od 8,6 do 17 hodin v případě normálních renálních funkcí. V případě clearance kreatininu pod 10 ml/minutu se zvyšuje 1,5 až 3násobně. Nebyly zjištěny závažné rozdíly u osob ve vyšším věku ve srovnání s mladými pacienty.

Hlavní cestou vylučování trimethoprimu jsou ledviny a asi 50 % dávky se vyloučí v nezměněné formě do 24 hodin. V moči bylo identifikováno několik metabolitů trimethoprimu. Koncentrace trimethoprimu v moči se značně liší.

Biologický poločas u osob s normální funkcí ledvin se pohybuje v rozmezí 9 až 11 hodin. U osob se sníženou funkcí ledvin nebyla zjištěna změna biologického poločasu aktivní formy sulfamethoxazolu, ale prodloužen byl poločas hlavního acetylovaného metabolitu, pokud clearance kreatininu byla nižší než 25 ml/min.

Hlavní cestou vylučování sulfamethoxazolu jsou ledviny; mezi 15 % až 30 % dávky nalezené v moči bylo v aktivní formě. U pacientů ve vyšším věku dochází k nižší ledvinné clearance sulfamethoxazolu.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Eliminační poločas trimethoprimu se zvyšuje 1,5–3,0 krát, pokud je clearance kreatininu nižší než 10 ml/min. Pokud clearance kreatininu klesne pod 30 ml/min, má se dávka kotrimoxazolu snížit (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Při léčbě pacientů se závažným poškozením jaterního parenchymu je třeba postupovat opatrně, protože může docházet ke změnám v absorpci a biotransformaci trimethoprimu a sulfamethoxazolu.

Starší pacienti

U starších pacientů bylo pozorováno mírné snížení renální clearance sulfamethoxazolu, ale nikoliv trimethoprimu.

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 měsíců až 24 měsíců), a klesají s přibývajícím věkem v porovnání s malými dětmi (1 rok až 3,6 let), většími dětmi (7,5 roku až <10 let) a dospělými (viz bod 4.2).

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Trimethoprim a sulfamethoxazol podávané v dávkách překračujících dávky doporučené pro humánní terapii způsobovaly rozštěp patra a jiné poruchy vývoje u potkanů, což jsou zjištění typická pro antagonisty folátů. Účinku trimethoprimu bylo možno předejít podáváním folátů v potravě. Po podání trimethoprimu králíkům v dávkách překračujících terapeuticky používané dávky u lidí docházelo k potratům plodů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Propylenglykol
Ethanol 96% (V/V)
Hydroxid sodný
Olamín
Roztok hydroxidu sodného 100 g/l (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2. Inkompatibility

Připravený infuzní roztok Biseptolu se nesmí mísit s jinými léky nebo roztoky než s infuzními roztoky uvedenými v bodě 6.6.

6.3. Doba použitelnosti

30 měsíců
Připravený roztok musí být podán bezprostředně po naředění (viz bod 6.6.).

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, ampulky v krabičce, aby byl léčivý přípravek chráněn před světlem.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Skleněné ampulky, krabička.
10 ampulek po 5 ml.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Biseptol, koncentrát pro infuzní roztok je určen výhradně k intravenóznímu podání a před podáním musí být naředěn.

Přípravek Biseptol se musí naředit bezprostředně před použitím. Po přidání přípravku Biseptol k infuznímu roztoku je třeba vzniklou směs důkladně protřepat, aby došlo k úplnému promísení. V případě výskytu usazenin nebo krystalů před infuzí nebo během ní, je třeba směs zlikvidovat a připravit novou.

Doporučené schéma ředění přípravku Biseptol:

- 1 ampulka (5 ml) přípravku Biseptol ve 125 ml infuzního roztoku
- 2 ampulky (10 ml) přípravku Biseptol v 250 ml infuzního roztoku
- 3 ampulky (15 ml) přípravku Biseptol v 500 ml infuzního roztoku

K naředění přípravku Biseptol je přípustné použití následujících infuzních roztoků:

- 5% a 10% roztok glukózy,
- 0,9% roztok NaCl,
- Ringerův roztok,
- 0,45% roztok NaCl s 2,5% roztokem glukózy.

Připravený infuzní roztok s přípravkem Biseptol se nesmí mísit s jinými než výše uvedenými infuzními roztoky.

Infuze má být podána během 60 – 90 minut, přičemž má být přihlédnuto ke stupni hydratace pacienta.

Pokud pacientovi nelze podat větší množství tekutin, připouští se podání větší koncentrace

kotrimoxazolu – 5 ml v 75 ml 5% glukózy. Připravený roztok se podává po dobu nepřesahující 1 hodinu.

Veškerý nespotřebovaný roztok se musí zlikvidovat.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa, Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

42/002/89-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14.2.1989

Datum posledního prodloužení registrace: 22.1.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 7. 2021