I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Biseptol 200 mg/40 mg/5 ml geriamoji suspensija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

5 ml geriamosios suspensijos yra 200 mg sulfametoksazolo ir 40 mg trimetoprimo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas: 5 ml geriamosios suspensijos yra 14 mg makrogolglicerolio hidroksistearato, metilo parahidroksibenzoato (E218), propilo parahidroksibenzoato (E216), 2,42 g skystojo maltitolio, 142,72 mg propilenglikolio (E1520), 38 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamoji suspensija
Geriamoji suspensija yra baltos ar beveik baltos spalvos, miško žemuogių kvapo.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Sulfametoksazolo ir trimetoprimo deriniui jautrių mikroorganizmų (žr. 5.1 skyrių) sukeltų infekcinių ligų gydymas:
- ūminių nekomplikuotų inkstų ir šlapimo takų (cistito, pielito, pielonefrito);
- ausų, nosies ir gerklės (vidurinės ausies uždegimo);
- apatinių kvėpavimo takų, pvz., lėtinio paūmėjusio bronchito, *Pneumocystis jiroveci* (anksčiau žinoma kaip *P. carinii*) sukeltos pneumonijos;
- *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii)* sukeliamos pneumonijos profilaktika rizikos grupės pacientams, pvz., sergantiems ŽIV liga.

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

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Įprasta dozė

Suaugusiesiems
Vartojama 20 ml geriamosios suspensijos kas 12 valandų.
Įprasta dozė suaugusiesiems - 6 mg trimetoprimo ir 30 mg sulfametoksazolo 1 kg kūno svorio per parą.

Vaikų populiacija

Įprasta dozė vaikams yra apytiksliai 6 mg trimetoprimo ir 30 mg sulfametoksazolo kilogramui kūno svorio per parą.
Dozavimas vaikams priklauso vaiko amžiaus, ir yra pateikiamas lentelėje žemiau:

Įprasta dozė	
Amžius	**Geriamosios suspensijos tūris ir vartojimo dažnis**
Vyresni kaip 12 metų	20 ml kas 12 valandų
Nuo 6 iki 12 metų	10 ml kas 12 valandų
Nuo 6 mėnesių iki 5 metų	5 ml kas 12 valandų
Nuo 6 savaičių iki 5 mėnesių	2,5 ml kas 12 valandų
Mažiau nei 6 savaitės	Vartoti draudžiama

Gydymą reikia tęsti, kol pacientas dvi paras nejaus infekcinės ligos simptomų; daugumai pacientų vaistinio preparato reikia skirti mažiausiai 5 paras. Jei po 7 gydymo parų klinikinio pagerėjimo negauta, reikia iš naujo apsvarstyti paciento būklę ir gydymą.

Pneumocystis jiroveci sukelta pneumonija
Rekomenduojama skirti didesnę dozę, t. y. 20 mg trimetoprimo ir 100 mg sulfametoksazolo 1 kg kūno svorio per parą per du ar daugiau kartų dvi savaites.

Pacientams, kurių kepenų ar inkstų funkcija sutrikusi
Jei kreatinino klirensas yra 15-30 ml/min., reikia skirti pusę įprastinės dozės.
Biseptol kontraindikuotinas, jei kreatinino klirensas mažesnis nei 15 ml/min. (žr. 4.3 skyrių).

Vartojimo metodas
Vartoti per burną.
Pakuotėje yra matavimo taurelė.
Prieš vartojimą geriamąją suspensiją reikia suplakti, kad ji taptų homogeniška.
Biseptol reikia vartoti užgeriant skysčiu po valgio, kad būtų sumažinta virškinimo trakto sutrikimų pasireiškimo rizika.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, sulfonamidams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
Pacientams, kuriems yra ženklus kepenų parenchimos pažeidimas.
Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas mažesnis negu 15 ml/min.).
Pacientams, kuriems yra sunkių kraujo ir limfinės sistemos sutrikimų (žr. 4.8 skyrių), išskyrus atvejus, kai pacientai atidžiai stebimi.
Kotrimoksazolo negalima skirti jaunesniems nei 6 savaičių kūdikiams.
Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nors ir labai retai, pranešta mirtį lėmusių sunkių reakcijų atvejų, įskaitant žaibinę kepenų nekrozę, agranulocitozę, aplazinę anemiją, kitas kraujo diskrazijas ir padidėjusio kvėpavimo takų jautrumo reakcijas.

Yra pranešimų apie gyvybei pavojingas odos reakcijas Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SJS) ir toksinę epidermio nekrolizę (TEN), kurios atsirado vartojant Biseptol.

Pacientams reikia pranešti apie požymius ir simptomus, ir atidžiai stebėti ar neatsirado odos reakcijų. Didžiausia rizika atsirasti SJS ar TEN yra pirmosiomis gydymo savaitėmis.

Jei pasireiškia SJS ar TEN požymiai ar simptomai (pvz., progresuojantis odos išbėrimas, dažnai su pūslėmis ar gleivinės pažeidimu), Biseptol vartojimą reikia nutraukti.

Geriausi SJS ir TEN gydymo rezultatai būna anksti nustačius diagnozę ir nedelsiant nutraukus bet kokio įtariamo vaistinio preparato vartojimą. Ankstyvas nutraukimas siejamas su geresne prognoze.

Jei pacientui vartojant Biseptol pasireiškė SJS ar TEN, daugiau pacientui Biseptol vartoti negalima.

Ypatingų atsargumo priemonių reikėtų laikytis, kai gydymas skiriamas senyviems pacientams, kadangi šioje grupėje pasireiškia daugiau nepageidaujamų reakcijų ir jos būna sunkesnės, ypač tuomet, kai yra gretutinių sutrikimų, pvz., sutrikusi inkstų ir (arba) kepenų funkcija, ir (arba) kai kartu vartojama kitų vaistinių preparatų.
Reikėtų laikytis specialių atsargumo priemonių, kai gydomi senyvi asmenys ir pacientai, kuriems įtariama folatų stoka; šiuo atveju reikėtų skirti folatų papildų.
Visuomet reikia palaikyti tinkamą šalinamo šlapimo kiekį. Kristalurijos atvejų *in vivo* pasireiškia retai, nors atvėsusiame Biseptol gydytų pacientų šlapime buvo pastebėta sulfonamidų kristalų. Šio sutrikimo rizika gali būti didesnė blogos mitybos pacientams.
Biseptol skiriant ilgą laiką, rekomenduojama reguliariai kartą per mėnesį ištirti kraujo ląstelių skaičių, kadangi dėl folatų stokos gali atsirasti asimptominių laboratorinių kraujo tyrimo rodiklių pokyčių. Šie pokyčiai yra grįžtami, paskyrus folio rūgšties (5-10 mg per parą) ir neįtakojant priešbakterinio poveikio. Ilgą laiką skiriant dideles Biseptol dozes, taip pat reikėtų skirti folatų papildų (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).
Pacientams, kuriems yra gliukozės-6-fosfato dehidrogenazės (G-6-PD) stoka, gali pasireikšti hemolizė.
Biseptol reikia atsargiai skirti sunkia alergija ar astma sergantiems pacientams.
Biseptol negalima skirti A grupės beta-hemolizinių streptokokų sukeltam faringitui gydyti; šiems mikroorganizmams naikinti iš gerklės vaistinis preparatas yra mažiau veiksmingas nei penicilinas.
Nustatyta, kad trimetoprimas sutrikdo fenilalanino metabolizmą, tačiau tai nėra kliniškai reikšmingas poveikis fenilketonurija sergantiems pacientams, kuriems skiriama tinkama dieta.
Biseptol nereikėtų skirti pacientams, kuriems yra ar gali būti padidėjusi rizika sirgti ūmine porfirija. Tiek trimetoprimo, tiek sulfonamidų (nors būtent sulfametoksazolas tokio poveikio neturi) vartojimas susijęs su kliniškai pablogėjusia porfirija.
Pacientams, kuriems yra padidėjusi hiperkalemijos pasireiškimo rizika, rekomenduojama atidžiai stebėti kalio koncentraciją serume.

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

Hemofagocitinė limfohistiocitozė (HLH)
Labai retai gauta pranešimų apie HLH atvejus, pasireiškusius kotrimoksazolu gydomiems pacientams. HLH yra gyvybei pavojingas patologinio imuninės sistemos suaktyvėjimo sindromas, kuris pasireiškia

klinikiniais stipraus sisteminio uždegimo požymiais ir simptomais (pvz., karščiavimu, hepatomegalija su splenomegalija, hipertrigliceridemija, hipofibrinogenemija, padidėjusiu feritino kiekiu serume, citopenija ir hemofagocitoze). Turi būti nedelsiant atliktas pacientų, kuriems išsivysto ankstyvųjų patologinio imuninės sistemos suaktyvėjimo apraiškų, būklės įvertinimas. Jeigu nustatyta HLH diagnozė, gydymas kotrimoksazolu turi būti nutrauktas.

Biseptol sudėtyje yra makrogolglicerolio hidroksistearato: gali sukelti skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.

Biseptol sudėtyje yra metilo parahidroksibenzoato (E218) ir propilo parahidroksibenzoato (E216): gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos.

Biseptol sudėtyje yra maltitolio. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas. Vartojant didesnę nei 20 ml šio vaistinio preparato dozę, gali truputį laisvinti vidurius. 1 g maltitolio energinė vertė – 2,3 kcal.

5 ml Biseptol geriamosios suspensijos yra 142,72 mg propilenglikolio (E1520). Vartojant didesnę nei 1,75 ml (14 mg trimetoprimo ir 70 mg sulfametoksazolo) kilogramui kūno svorio per parą dozę, reikia atsižvelgti į šiuos įspėjimus:

- Biseptol vartojimas su bet kokiu alkoholdehidrogenazės substratu, pavyzdžiui, etanoliu, jaunesniam kaip 5 metų vaikui gali sukelti sunkų nepageidaujamą poveikį;
- nors neįrodyta, kad propilenglikolis sukelia toksinį poveikį gyvūnų ar žmonių reprodukcijai ar vystymuisi, jis gali daryti įtaką vaisiui ir yra aptiktas piene. Taigi, propilenglikolio vartojimas nėščiai pacientei ar žindyvei turi būti apgalvotas kiekvienu konkrečiu atveju;
- medicininis stebėjimas reikalingas pacientams, kurių sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija, kadangi gauta pranešimų apie propilenglikoliui priskirtus įvairius nepageidaujamus reiškinius, tokius, kaip inkstų funkcijos sutrikimas (ūminė kanalėlių nekrozė), ūminis inkstų nepakankamumas ir kepenų funkcijos sutrikimas.

Šio vaistinio preparato 5 mililitruose yra 38 mg natrio, tai atitinka 1,9 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.
Šio vaistinio preparato 40 ml paros dozė atitinka 15,2 % didžiausios PSO paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Senyviems pacientams, kurie kartu vartoja diuretikų (ypač tiazidinių), padidėja trombocitopenijos su purpura ar be jos pasireiškimo rizika.
Retais atvejais pastebėta, kad didesnę nei 25 mg per savaitę pirimetamino dozę kartu su kotrimoksazolu vartojantiems pacientams gali pasireikšti megaloblastinė anemija.
Kai kuriais atvejais kartu vartojamas zidovudinas gali didinti kotrimoksazolo sukeliamų hematologinių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo riziką. Jei toks vaistinių preparatų derinys būtinas, reikėtų stebėti kraujo sudėties rodiklius.
Kotrimoksazolo skiriant kartu su ciklosporinu pacientams po inkstų transplantacijos, pasireiškia grįžtamai susilpnėjusios inkstų funkcijos atvejų.
Nustatyta, kad kotrimoksazolas stiprina antikoaguliacinį varfarino poveikį stereo-selektyviai slopindamas pastarojo metabolizmą. Sulfametoksazolas *in vitro* gali išstumti varfariną iš pastarojo junginių su plazmos albuminais. Todėl Biseptol skiriant kartu antikoaguliantais, rekomenduojama atidžiai stebėti antikoaguliacinį poveikį.
Biseptol ilgina kartu vartojamo fenitoino pusinės eliminacijos laiką ir todėl gali sukelti pernelyg stiprų fenitoino poveikį. Rekomenduojama atidžiai stebėti pacientų būklę ir serumo fenitoino koncentraciją.

Sąveika su sulfonilkarbamidų grupės gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais yra nedažna, tačiau pranešta padidėjusio hipoglikeminio poveikio atvejų.
Vartojant kartu kotrimoksazolo ir rifampicino, maždaug po vienos savaitės tokio derinio vartojimo sutrumpėja trimetoprimo pusinės eliminacijos laikotarpis. Šis pokytis nėra kliniškai reikšmingas.
Kai trimetoprimo skiriama kartu su vaistiniais preparatais, kurie fiziologinio pH sąlygomis formuoja katijonus ir kurie taip pat iš dalies šalinami aktyvios inkstų sekrecijos būdu (pvz., prokainamidu, amantadinu), gali pasireikšti konkurencinis pastarojo proceso slopinimas ir dėl to padidėti trimetoprimo arba ir kartu vartojamų minėtų vaistinių preparatų koncentracija plazmoje.
Trimetoprimo skiriant kartu su digoksinu, senyviems pacientams padidėja digoksino koncentracija plazmoje.
Biseptol reikia atsargiai skirti kartu su bet kuriais kitais vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti hiperkalemiją. Kartu vartojant trimetoprimą ir sulfametoksazolą (kotrimoksazolą) su spironolaktonu, gali atsirasti kliniškai reikšminga hiperkalemija.

Biseptol gali didinti laisvojo metotreksato koncentraciją plazmoje.
Jei Biseptol reikia skirti kitų folatų kiekį organizme mažinančių vaistinių preparatų (pvz., metotreksato) vartojantiems pacientams, kartu reikėtų skirti folatų papildų.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas
Trimetoprimo ir sulfametoksazolo praeina pro placentos barjerą, o jų saugumas vartojant nėštumo metu neištirtas. Trimetoprimas yra folatų antagonistas ir, tyrimų su gyvūnais duomenimis, abi veikliosios medžiagos sukelia vaisiaus apsigimimų (žr. 5.3 skyrių). Atvejo-kontrolės tyrimų duomenimis nustatyta, kad tarp folatų antagonistų vartojimo ir naujagimių apsigimimų gali būti ryšys. Todėl reikėtų vengti Biseptol vartoti nėštumo metu, ypač pirmuoju nėštumo trimestru, išskyrus atvejus, kai laukiama nauda moteriai viršija galimą žalą vaisiui. Jei nėštumo metu vartojama kotrimoksazolio, reikėtų kartus skirti folatų papildų.

Sulfametoksazolas dėl jungimosi prie plazmos albumino konkuruoja su bilirubinu. Kotrimoksazolo skiriant nėščiosioms prieš gimdymo laikotarpį, jų naujagimių organizme keletą dienų gali būti nustatoma reikšminga vaistinio preparato koncentracija, todėl yra rizika, kad naujagimių hiperbilirubinemija gali pasireikšti greičiau ar būti sunkesnė; taip pat yra teorinė kernicterus (galvos smegenų branduolių pažeidimo) pasireiškimo rizika. Ši teorinė rizika ypač svarbi tiems naujagimiams, kuriems yra didesnis hiperbilirubinemijos pasireiškimo pavojus, pvz., neišnešiotiems naujagimiams ar tiems, kurių organizme yra gliukozės-6-fosfato dehidrogenazės stoka.

Žindymas
Trimetoprimo ir sulfametoksazolo išsiskiria su žindyvės pienu. Biseptol reikėtų vengti vartoti nėštumo pabaigoje ir žindymo laikotarpiu, kai moteriai ar naujagimiui yra buvusi hiperbilirubinemija arba jiems yra padidėjęs pavojus pasireikšti hiperbilirubinemijai. Be to, Biseptol reikėtų vengti skirti jaunesniems kaip 8 savaičių naujagimiams, kadangi jiems yra polinkis pasireikšti hiperbilirubinemijai.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pacientus būtina įspėti, kad tuomet, jei jiems pasireikš tokių nepageidaujamų reiškinių kaip galvos skausmas ir svaigimas, mieguistumas, depresija ar apatija, jiems negalima vairuoti automobilio ar dirbti kito greitos psichinės ir fizinės reakcijos reikalaujančio darbo.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

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

Infekcijos ir infestacijos
Dažni: Candida sukeliamos infekcijos paūmėjimas.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai
Labai reti: leukopenija, neutropenija, trombocitopenija, agranulocitozė, megaloblastinė anemija, aplazinė anemija, hemolizinė anemija, methemoglobinemija, eozinofilija, purpura, hemolizė tam tikriems pacientams, kuriems įtariama G-6-PD stoka.
Dauguma šių sutrikimų yra lengvi ir praeina nutraukus gydymą. Dauguma šių pokyčių nesukelia jokių klinikinių simptomų, tačiau pavieniais atvejais jie gali tapti sunkūs, ypač senyviems asmenims, kuriems yra sutrikusi kepenų ar inkstų veikla arba kurių organizme yra folatų stoka. Rizikos grupių pacientų tarpe buvo mirčių atvejų, todėl šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti (žr. 4.3 skyrių).

Imuninės sistemos sutrikimai
Labai reti: seruminė liga, anafilaksija, alerginis miokarditas, angioneurozinė edema, vaistinio preparato sukeltas karščiavimas, į Henoch-Schoenlein purpurą panašus alerginis vaskulitas, mazginis periarteritas, sisteminė raudonoji vilkligė.

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai
Labai dažni: hiperkalemija.
Labai reti: hipoglikemija, hiponatremija, anoreksija.
Kai Biseptol skiriama senyviems asmenims arba kai skiriama didelė jo dozė, šiuos pacientus rekomenduojama atidžiai stebėti, kadangi jiems gali padidėti hiperkalemijos ir hipernatremijos pasireiškimo rizika.

Psichikos sutrikimai
Labai reti: depresija, haliucinacijos.

Nervų sistemos sutrikimai
Dažni: galvos skausmas.
Labai reti: aseptinis meningitas, traukuliai, periferinė neuropatija, ataksija, svaigulys, spengimas ausyse, galvos svaigimas.
Nutraukus vaistinio preparato vartojimą, aseptinis meningitas greitai išnyko, tačiau daugeliu atvejų vėl atsinaujino pradėjus vartoti kotrimoksazolio ar vien tik trimetoprimo.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai
Labai reti: kosulys, dusulys, plaučių infiltratai.
Pasireiškę kosulys, dusulys ir plaučių infiltratai gali būti ankstyvi padidėjusio kvėpavimo takų jautrumo, kuris labai retais atvejais lėmė pacientų mirtį, požymiai.

Virškinimo trakto sutrikimai
Dažni: pykinimas, viduriavimas.
Nedažni: vėmimas.
Labai reti: glositas, stomatitas, pseudomembraninis kolitas, pankreatitas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Labai reti: padidėjusi transaminazių koncentracija serume, padidėjusi bilirubino koncentracija, cholestazinė gelta, kepenų nekrozė.
Cholestazinė gelta ir kepenų nekrozė gali lemti mirtį.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai
Dažni: odos išbėrimas.
Labai reti: padidėjęs jautrumas šviesai, eksfoliacinis dermatitas, fiksuotos lokalizacijos vaistinio preparato sukeltas išbėrimas, daugiaformė eritema, Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas (SJS), toksinė epidermio nekrolizė (TEN) (žr. 4.4 skyrių).
TEN būdingas didelis mirtingumas.
Nežinomas: ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė (Svyto (*Sweet*) sindromas).

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai
Labai reti: sąnarių ir raumenų skausmas.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai
Labai reti: sutrikusi inkstų veikla (kai kuriais atvejais pranešama kaip inkstų nepakankamumas), intersticinis nefritas.

Nepageidaujamas poveikis, susijęs su *Pneumocystis jiroveci (P. carinii)* sukeltos pneumonijos (PCP) gydymu
Labai reti: sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, bėrimas, karščiavimas, neutropenija, trombocitopenija, padidėjusi kepenų fermentų koncentracija, hiperkalemija, hiponatremija.
PCP gydymui skiriant dideles vaistinio preparato dozes, pasireiškė sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, dėl kurių reikėjo nutraukti vaistinio preparato vartojimą. Jei pasireiškia kaulų čiulpų slopinimo požymių, pacientui reikia skirti kalcio folinato papildų (5-10 mg per parą). PCP sergantiems pacientams padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškė ir vėl atnaujinus kotrimoksazolio vartojimą, kartais po kelių dienų vaistinio preparato vartojimo pertraukos.

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

4.9 Perdozavimas

Perdozavus vaistinio preparato gali pasireikšti pykinimas, vėmimas, galvos svaigimas ir sumišimas.
Ūmiai perdozavus trimetoprimo, pasireiškė kaulų čiulpų slopinimas.
Gydant vaistinio preparato perdozavusį pacientą, pageidautina sukelti vėmimą, jei jis dar nepasireiškė.
Gali padėti skrandžio plovimas, tačiau vaistinio preparato absorbcija iš virškinimo trakto paprastai yra labai greita, jis visiškai absorbuojamas per maždaug dvi valandas. Išgėrus labai didelę dozę, vaistinio preparato absorbcija gali būti lėtesnė. Jei šlapimo šalinama mažai, rekomenduojama skirti skysčių, tačiau būtina atsižvelgti į inkstų funkciją.
Tiek trimetoprimas, tiek sulfametoksazolas hemodializės būdu iš organizmo pašalinami vidutiniškai.
Peritoninė dializė neveiksminga.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešinfekciniai preparatai, sulfonamidų ir trimetoprimo deriniai, įskaitant darinius, ATC kodas – J01EE01.

Biseptol yra priešinfekcinis preparatas, kurio sudėtyje yra sulfametoksazolo ir trimetoprimo derinys santykiu 5:1 (kotrimoksazolas).

Veikimo mechanizmas
Sulfametoksazolas konkurenciniu būdu slopina para-aminobenzoinės rūgšties panaudojimą dihidrofolatų sintezei bakterijų sienelėse ir todėl veikia bakteriostatiškai. Trimetoprimas grįžtamai slopina bakterijų dihidrofolat-reduktazę – folatų metabolizme dalyvaujantį fermentą, kuris dihidrofolatą verčia į tetrahidrofolatą. Priklausomai nuo sąlygų, šis poveikis gali būti baktericidinis. Tokiu būdu trimetoprimas ir sulfametoksazolas blokuoja du vienas po kito sekančius daugumai bakterijų būtinus purinų, o tuo pačiu ir nukleino rūgščių, biosintezės etapus. Toks šių dviejų veikliųjų medžiagų veikimo būdas ženkliai potencijuoja jų poveikį *in vitro*.

Trimetoprimas jungiasi prie plazmodijų dihidrofolat-reduktazės (DHFR), tačiau silpniau nei prie bakterijose esančio šio fermento. Trimetoprimo afinitetas žinduolių DHFR yra apie 50000 kartų silpnesnis nei bakterijų fermentui.

Daugelis paplitusių patogeninių bakterijų yra jautrios trimetoprimui ir sulfametoksazolui *in vitro*, kai jų koncentracijos yra gerokai mažesnės nei kraujyje, audinių skystyje ir šlapime susidarančios koncentracijos, preparato skiriant rekomenduojamomis dozėmis. Tačiau, kaip ir kitų antibiotikų atveju, poveikis *in vitro* nebūtinai reiškia, kad preparatas bus veiksmingas kliniškai. Be to, reikia pastebėti, kad tinkami bakterijų jautrumo nustatymo mėginiai turi būti atliekami tik tuomet, kai jų terpėje nėra slopinamųjų medžiagų, ypač timidino ir timino.

Bakterijų jautrumas Biseptol *in vitro*:
Atspariais tapusių mikroorganizmų kiekis, priklausomai nuo geografinės vietos ir laiko, gali skirtis, todėl reikia susipažinti su vietine informacija apie
atsparumą, ypač gydant sunkias užkrečiamąsias ligas. Jeigu vietinis mikroorganizmų atsparumas yra toks, kad preparato veiksmingumas nors tik kai kurių užkrečiamųjų ligų atveju yra abejotinas, prireikus galima kreiptis į specialistą patarimo.

Bakterijų rūšis	**Jautrumas**
Gram teigiamos aerobinės bakterijos	
Corynebacterium diphtheriae, Listeria monocytogenes Nocardia, Staphylococcus saprophyticus, A grupės beta-hemolizinis streptokokas (*Streptococcus pyogenes*)	Paprastai jautrios
Enterokokai, koaguliazei-neigiami stafilokokai, *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae*	Įvairuojantis jautrumas
Mycobacterium tuberculosis	Dažnas atsparumas
Gram neigiamos aerobinės bakterijos	
Aeromonas padermė, *Bordetella pertussis, Burkholderia cepacia, Burkholderia pseudomallei, Stenotrophomonas maltophilia, Yersinia enterocolitica*	Paprastai jautrios

Acinetobacter, Campylobacter padermė, *Enterobacter, Escherichia coli, H. ducreyi, Haemophilus influenzae, Klebsiella* spp., *Moraxella catarrhalis, Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae, Proteus mirabilis, Salmonella* padermė, *Serratia marcescens, Shigella* padermė	Įvairuojantis jautrumas
Pseudomonas aeruginosa	Dažnas atsparumas
Anaerobinės bakterijos	Kotrimoksazolis paprastai laikomas neveikliu preparatu prieš daugumą *Bacteroides* štamų ir visiškai neveikia obligatinių anaerobų (pvz., *Clostridium).*
Kitos	
Cyclospora cayetanensis, Isospora belli, Pneumocystis jiroveci (anksčiau vadinta *Pneumocystis carinii*)	Paprastai jautrios

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija
Išgėrus trimetoprimo ir sulfametoksazolo, jie greitai ir beveik visiškai absorbuojami iš virškinimo trakto. Maistas nelėtina vaistinio preparato absorbcijos. Didžiausia vaistinio preparato koncentracija kraujyje priklauso nuo dozės ir susidaro praėjus 1-4 valandoms po vaistinio preparato vartojimo. Suaugusiesiems pusiausvyrinė vaistinio preparato koncentracija kraujyje nusistovi po 2-3 vaistinio preparato vartojimo dienų. Nė viena vaistinio preparato sudėtinė veiklioji medžiaga pastebimai neįtakoja kitos medžiagos koncentracijos kraujyje.

Pasiskirstymas
Kotrimoksazolui būdingas geras prasiskverbimas į audinius. Didelė trimetoprimo dalis ir mažesnė sulfametoksazolo dalis prasiskverbia iš kraujo į tarpląstelinį skystį, o taip pat į kitus ekstravaskulinius skysčius.
Trimetoprimas yra silpna bazė, kurios pKa lygus 7,4; jis yra lipofiliškas. Trimetoprimo koncentracija audiniuose paprastai yra didesnė nei atitinkama koncentracija plazmoje, didžiausia jo koncentracija susidaro plaučiuose ir inkstuose. Didesnė nei plazmoje koncentracija taip pat susidaro tulžyje, prostatos sekrete ir audiniuose, seilėse, kvėpavimo takų ir makšties sekretuose. Vandeninguose organizmo skysčiuose, žindyvės piene, smegenų skystyje, vidurinės ausies skystyje, sinovijiniame skystyje ir audinių (intersticiniame) skystyje susidaranti preparato koncentracija yra pakankama, kad pasireikštų priešbakterinis poveikis. Trimetoprimo patenka į amniono skystį ir vaisiaus audinius, kur jo koncentracija būna panaši į koncentraciją nėščiosios serume.
Maždaug 50 % trimetoprimo plazmoje cirkuliuoja susijungusio su baltymais.
Sulfametoksazolas yra silpna rūgštis, kurios pKa lygus 6,0. Aktyvaus sulfametoksazolo koncentracija įvairiuose organizmo skysčiuose sudaro 20-50 % jo koncentracijos plazmoje.
Maždaug 66 % sulfametoksazolo plazmoje cirkuliuoja susijungusio su baltymais.

Biotransformacija
Kotrimoksazolas metabolizuojamas kepenyse. Apie 10-20 % trimetoprimo žiediniu O-demetilinimo ir N-oksidacijos būdu bei alfa hidroksilinimo būdu metabolizuojama į 5 neveiklius metabolitus. Svarbiausi trimetoprimo metabolitai yra: 1-oksidas, 3-oksidas, 3-hidroksi darinys ir 4- hidroksi darinys, o taip pat alfa-hidroksitrimetoprimas. Sulfametoksazolas daugiausia metabolizuojamas N_4-acetilinimo būdu.

Eliminacija
Daugiausia trimetoprimo ir sulfametoksazolo šalinama pro inkstus.
Maždaug 50 % išgertos trimetoprimo dozės pašalinama su šlapimu per 24 valandas nepakitusio preparato pavidalu. Šlapime nustatyta keletas preparato metabolitų. Trimetoprimo koncentracija šlapime varijuoja plačiose ribose.
Trimetoprimo pusinės eliminacijos laikas žmogaus organizme yra 8,6-17 valandų, kai inkstų funkcija normali. Šis rodiklis padidėja 1,5-3 kartus, kai kreatinino klirensas yra mažesnis nei 10 ml/min. Farmakokinetinės preparato savybės senyvų pacientų organizme reikšmingai nesiskiria nuo jaunų asmenų.
15-30 % išgertos sulfametoksazolo dozės nustatoma šlapime aktyvaus preparato pavidalu. Senyvų pacientų inkstuose sulfametoksazolo klirensas yra sumažėjęs.
Sulfametoksazolo pusinės eliminacijos laikas žmogaus organizme yra maždaug 9-11 valandų, kai inkstų funkcija normali. Kai inkstų funkcija sutrikusi, aktyvaus sulfametoksazolo pusinės eliminacijos laikas nepakinta, tačiau, kai kreatinino klirensas yra mažesnis nei 25 ml/min., pailgėja svarbiausiojo acetilinto preparato metabolito pusinės eliminacijos laikas.

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atlikti ūminio toksinio kotrimoksazolo poveikio ikiklinikiniai tyrimai pelėms ir žiurkėms, preparato skiriant gerti, po oda ir į pilvaplėvės ertmę. Skiriant geriamojo kotrimoksazolo, apskaičiuotas LD_{50} rodiklis buvo lygus 3740 mg/kg pelėms ir 5350 mg/kg žiurkėms. Kotrimoksazolio skiriant į pilvaplėvės ertmę, poveikis buvo labiau toksiškas nei skiriant geriamąją jo formą. Preparato skiriant po oda, LD_{50} rodiklis tiek pelėms, tiek žiurkėms buvo lygus 3000 mg/kg.
Kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys parodė kraujo formulės pokyčius, pasireiškė eritrocitopenija, leukopenija ir neutropenija. Taip pat nustatyti histopatologiniai kepenų ląstelių pokyčiai, išsivystė riebalinė hepatocitų degeneracija.
Ikiklinikinių (genų mutacijų) tyrimų duomenys mutageninio sulfametoksazolo poveikio, preparato skiriant kartu su metabolizmą aktyvinančiu veiksniu S-9 ar be jo, nerodo.
Duomenų apie ilgalaikius kotrimoksazolo kancegoriškumo tyrimus turimuose literatūros šaltiniuose nerasta. Tačiau sulfametoksazolas ir trimetoprimas nepriskiriami kancerogeninėms žmogui medžiagoms. Tyrimų su žiurkėmis metu trimetoprimas ir sulfametoksazolas (kai buvo skiriamos didesnės jų dozės nei rekomenduojama gydomoji dozė žmonėms) sukėlė gomurio nesuaugimą ir kitus vaisiaus apsigimimus; toks poveikis būdingas ir kitiems folatų antagonistams. Tokio trimetoprimo poveikio nepasireiškė, kai papildomai buvo skiriama folatų. Nustatyta triušių vaisiaus praradimo atvejų, kai skiriamo trimetoprimo dozė buvo didesnė nei rekomenduojama gydomoji dozė žmonėms.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Makrogolglicerolio hidroksistearatas

Karmeliozės natrio druska
Aliuminio-magnio silikatas
Citrinų rūgštis monohidratas
Dinatrio fosfatas dodekahidratas
Metilo parahidroksibenzoatas (E218)
Propilo parahidroksibenzoatas (E216)
Skystasis maltitolis
Sacharino natrio druska
Propilenglikolis (E1520)
Miško žemuogių kvapo medžiaga
Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.
Tinkamumo laikas po buteliuko pirmojo atidarymo: 8 mėnesiai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Tamsaus stiklo (III klasės) buteliukas, kuriame yra 80 ml geriamosios suspensijos, matavimo taurelė ir pakuotės lapelis kartono dėžutėje.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojimą suspensiją reikia suplakti, kad ji taptų homogeniška.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

LT/1/94/1565/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1994 m. birželio 22 d.
Paskutinio perregistravimo data 2009 m. gegužės 13 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2021 m. liepos 29 d.

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