Biseptol *(Sulfamethoxazolum, Trimethoprimum)*. **Skład i postać:** 5 ml zawiesiny zawiera 200 mg sulfametoksazolu (Sulfamethoxazolum) i 40 mg trimetoprimu (Trimethoprimum). Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 5 ml zawiesiny zawiera: 2,42 g maltitolu, 7,5 mg parahydroksybenzoesanu metylu, 2,5 mg parahydroksybenzoesanu propylu, 142,72 mg glikolu propylenowego, 14 mg makrogologlicerolu hydroksystearynianu, 38 mg sodu. Zawiesina doustna. **Wskazania:** Biseptol można zastosować po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka w porównaniu z innymi dostępnymi produktami leczniczymi, sprawdzeniu danych epidemiologicznych i oporności bakterii. Wskazania lecznicze są ograniczone do zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na kotrimoksazol . Biseptol jest przeznaczony do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku powyżej 6 tygodni. Zakażenia dróg oddechowych - nagłe zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, jeśli są powody przemawiające za zastosowaniem sulfametoksazolu i trimetoprimu zamiast jednoskładnikowego antybiotyku.Zapalenie zatok, ostre zapalenie ucha środkowego - wyłącznie po badaniu bakteriologicznym. Ostre i przewlekłe zakażenia układu moczowego i gruczołu krokowego. Zakażenia przenoszone drogą płciową: wrzód miękki.Zakażenia przewodu pokarmowego: dur brzuszny i paradury, czerwonka bakteryjna, cholera (jako leczenie wspomagające obok uzupełniania płynów i elektrolitów), biegunka podróżnych wywołana przez enterotoksyczne szczepy E. coli.Inne zakażenia bakteryjne (leczenie możliwie w połączeniu z innymi antybiotykami), na przykład nokardioza. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dzieci i młodzież Zwykle stosuje się 6 mg trimetoprimu i 30 mg sulfametoksazolu na kilogram masy ciała na dobę. W leczeniu szczególnie ciężkich zakażeń u dzieci dawki można zwiększyć o 50%. Standardowe dawkowanie: Wiek - Objętość zawiesiny oraz częstość podawania: poniżej 6 tygodni - stosowanie jest przeciwwskazane; od 6 tygodni do 5 miesięcy - 2,5 ml zawiesiny co 12 godzin; od 6 miesięcy do 5 lat - 5 ml zawiesiny co 12 godzin; od 6 lat do 12 lat - 10 ml zawiesiny co 12 godzin; powyżej 12 lat - 20 ml zawiesiny co 12 godzin. Dorośli Zwykle stosuje się 20 ml zawiesiny co 12 godzin. U dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat dawka minimalna i do długotrwałego leczenia (powyżej 14 dni) – 10 ml zawiesiny co 12 godzin. W leczeniu szczególnie ciężkich zakażeń – 30 ml zawiesiny co 12 godzin. Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek.Dawkę należy zmodyfikować w zależności od stopnia niewydolności nerek: - klirens kreatyniny powyżej 30 ml/min – stosuje się zwykłą dawkę, - klirens kreatyniny od 15 do 30 ml/min – zaleca się stosowanie ½ zwykłej dawki, - klirens kreatyniny poniżej 15 ml/min – nie należy stosować. Czas trwania leczenia W leczeniu ostrych zakażeń produkt należy podawać jeszcze przez 2 dni po ustąpieniu objawów choroby, co najmniej 5 dni. W zakażeniu płuc wywołanym przez Pneumocystis jirovecii – do 100 mg/kg mc. na dobę sulfametoksazolu i 20 mg/kg mc. na dobę trimetoprimu, w 4 dawkach podzielonych podawanych co 6 godzin przez 14 dni. Sposób podawania Produkt leczniczy podaje się doustnie, podczas lub bezpośrednio po posiłku, z dużą ilością płynu. Do opakowania dołączona jest łyżeczka miarowa. Przed użyciem wstrząsnąć do uzyskania jednorodnej zawiesiny. **Przeciwwskazania:** Produktu nie należy stosować: u pacjentów z nadwrażliwością na substancje czynne, sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby; u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 15 ml/min); u pacjentów ze stwierdzonymi zmianami w obrazie morfologicznym krwi; 3 w końcowym okresie ciąży i w okresie karmienia piersią; w leczeniu anginy paciorkowcowej; u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (G-6-PD). Kotrimoksazolu nie należy stosować u niemowląt podczas pierwszych 6 tygodni życia. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Bardzo rzadko zdarzał się zgon pacjenta w wyniku ciężkich działań niepożądanych, takich jak ostra martwica wątroby, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna i inne zaburzenia układu krwiotwórczego i krwi, reakcje nadwrażliwości oddechowej. Po zastosowaniu sulfametoksazolu obserwowano występowanie zagrażających życiu reakcji skórnych: zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) oraz toksycznej nekrolizy naskórka (TEN). Należy poinformować pacjenta, jakie mogą być objawy tych reakcji skórnych i że należy obserwować, czy się nie pojawiają. Największe ryzyko wystąpienia zmian skórnych związanych z SJS i TEN występuje podczas pierwszych tygodni stosowania produktu. Jeśli pojawią się takie objawy skórne, jak postępująca wysypka, często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych, należy zaprzestać stosowania produktu Biseptol. Najlepsze wyniki leczenia w przypadku wystąpienia SJS lub TEN uzyskuje się, jeśli szybko postawi się rozpoznanie i natychmiast zaprzestanie stosowania wszelkich produktów podejrzewanych o wywołanie tych objawów. Wczesne rozpoznanie wiąże się z lepszym rokowaniem. Jeśli u pacjenta rozpoznano SJS lub TEN w wyniku stosowania produktu Biseptol, nie może on nigdy ponownie przyjmować sulfametoksazolu. Produkt należy odstawić po wystąpieniu pierwszych objawów wysypki. Większość leków przeciwbakteryjnych może wywoływać rzekomobłoniaste zapalenie jelit - jest to skutek zmiany fizjologicznej flory bakteryjnej w okrężnicy i nadmiernego namnożenia się Clostridium difficile. Tego działania niepożądanego nie można wykluczyć również po zastosowaniu kotrimoksazolu (produktu złożonego z trimetoprimu z sulfametoksazolem). Jeżeli u pacjenta leczonego kotrimoksazolem wystąpi biegunka, produkt należy odstawić. Jeśli stwierdzi się zakażenie Clostridium difficile, należy wdrożyć odpowiednie leczenie. W postaci rzekomobłoniastego zapalenia jelit o lekkim przebiegu wystarcza odstawienie produktu; jeśli nasilenie choroby jest średnie lub ciężkie, konieczne jest podawanie płynów i elektrolitów, uzupełnianie białek oraz zastosowanie leków przeciwbakteryjnych, działających na Clostridium difficile (doustne podawanie metronidazolu lub wankomycyny). Nie należy stosować produktów leczniczych hamujących perystaltykę ani innych działających zapierająco. Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek, niedoborem kwasu foliowego (np. w podeszłym wieku, uzależnionych od alkoholu, leczonych lekami przeciwdrgawkowymi oraz z zespołem złego wchłaniania), u osób z ciężkimi objawami alergii, u chorych na astmę oskrzelową. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku, gdyż w tej grupie występuje zwiększone ryzyko ciężkich reakcji niepożądanych, w tym niewydolności nerek lub wątroby, reakcji skórnych, zahamowania czynności szpiku oraz małopłytkowości. U chorych na AIDS leczonych kotrimoksazolem z powodu zakażenia Pneumocystis jirovecii częściej występują działania niepożądane, jak: wysypka, gorączka, leukopenia, zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, hiperkaliemia i hiponatremia. Jeśli produkt stosuje się dłużej niż 14 dni w dużych dawkach, konieczna jest okresowa kontrola obrazu krwi. W przypadku stwierdzenia zmian w obrazie krwi, należy rozważyć podanie kwasu foliowego. Stosowanie produktu należy przerwać, gdy pojawi się znamienne zmniejszenie liczby komórek krwi. Produktu nie należy stosować u pacjentów z poważnymi chorobami hematologicznymi, z wyjątkiem szczególnych przypadków. Kotrimoksazol stosowany u pacjentów poddawanych terapii cytostatykami nie wpływał lub wpływał nieznacznie na szpik kostny lub krew obwodową. Zaleca się ścisłe monitorowanie stężenia potasu i sodu u pacjentów z ryzykiem hiperkaliemii i hiponatremii. Jednoczesne stosowanie kotrimoksazolu, który powoduje hiperkaliemię, ze spironolaktonem może prowadzić do ciężkiej hiperkaliemii. Nie zaleca się stosowania produktu osobom ze stwierdzoną lub podejrzewaną porfirią – sulfonamidy i trimetoprim mogą pogarszać stan pacjentów z porfirią. U pacjentów leczonych przewlekle, w szczególności u pacjentów z niewydolnością nerek, należy regularnie kontrolować diurezę i parametry czynności nerek. W trakcie leczenia należy zwrócić uwagę, by pacjent otrzymywał i wydalał odpowiednią ilość płynów, w celu zapobiegania powstawaniu kryształów w moczu. Występowanie kryształów w świeżym moczu stwierdzano rzadko, ale obserwowane były w schłodzonym moczu pacjentów poddawanych terapii. U pacjentów z hipoalbuminemią ryzyko powstawania kryształów może wzrosnąć. Działanie toksyczne na układ oddechowy W trakcie leczenia kotrimoksazolem bardzo rzadko występowały przypadki ciężkiego działania toksycznego na układ oddechowy, czasami przekształcającego się w zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS). Pierwszymi objawami ARDS mogą być takie objawy ze strony płuc, jak kaszel, gorączka i duszności, z jednoczesnymi objawami radiologicznymi wskazującymi na nacieki płucne oraz osłabieniem czynności płuc. W takich okolicznościach należy przerwać leczenie kotrimoksazolem i zastosować odpowiednią terapię. Limfohistiocytoza hemofagocytowa Bardzo rzadko u pacjentów leczonych

kotrimoksazolem występowały przypadki limfohistiocytozy hemofagocytowej (ang. haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH). Jest to zagrażający życiu zespół nieprawidłowej aktywacji immunologicznej, charakteryzujący się występowaniem takich klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych, jak nasilone zapalenie uogólnione (np. gorączka, hepatosplenomegalia, hipertriglicerydemia, hipofibrynogenemia, duże stężenie ferrytyny w surowicy, cytopenie i hemofagocytoza). Pacjentów z wczesnymi objawami nieprawidłowej aktywacji immunologicznej należy niezwłocznie zdiagnozować. Jeśli rozpozna się HLH, należy przerwać leczenie kotrimoksazolem. Dzieci Kotrimoksazol jest przeciwwskazany u niemowląt w wieku poniżej 6 tygodni. Ponadto należy unikać podawania go niemowlętom w wieku poniżej 8 tygodni w związku z predyspozycją młodych niemowląt do hiperbilirubinemii. Substancje pomocnicze Produkt leczniczy zawiera makrogologlicerolu hydroksystearynian, który może powodować niestrawność i biegunkę. Produkt leczniczy zawiera parahydroksybenzoesan metylu oraz parahydroksybenzoesan propylu i dlatego może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego). Produkt leczniczy zawiera maltitol i dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy. Przy zastosowaniu dawki powyżej 20 ml, produkt może mieć lekkie działanie przeczyszczające. Wartość kaloryczna maltitolu: 2,3 kcal/g. Produkt leczniczy zawiera 142,72 mg glikolu propylenowego w każdych 5 ml zawiesiny doustnej. Przy stosowaniu dawek większy niż 1,75 ml (14 mg trimetoprimu i 70 mg sulfametoksazolu) na kg masy ciała na dobę należy wziąć pod uwagę następujące ostrzeżenia dotyczące glikolu propylenowego: - jednoczesne podawanie produktu Biseptol z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takimi jak etanol może powodować działania niepożądane u dzieci w wieku poniżej 5 lat; - chociaż nie wykazano toksycznego wpływu glikolu propylenowego na rozród i rozwój potomstwa, może on przenikać do płodu i do mleka matki, dlatego też podanie glikolu propylenowego pacjentce w ciąży lub karmiącej należy rozważyć w każdym przypadku; - pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby powinni pozostawać pod kontrolą lekarza z powodu różnych działań niepożądanych przypisywanych glikolowi propylenowemu, takich jak zaburzenia czynności nerek (ostra martwica kanalików nerkowych), ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności wątroby. Produkt leczniczy zawiera 38 mg sodu w 5 ml co odpowiada 1,9% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Dobowa dawka tego produktu 60 ml odpowiada 22,8% maksymalnego dziennego spożycia sodu zaleconego przez WHO. Biseptol należy uznać za produkt z wysoką zawartością sodu, zwłaszcza w przypadku jego stosowania przez długi czas (powyżej 1 miesiąca). Należy to wziąć pod uwagę szczególnie u pacjentów będących na diecie z niską zawartością sodu. **Działania niepożądane:** W związku z tym, że kotrimoksazol zawiera trimetoprim i sulfonamid, należy się spodziewać, że rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych związanych z tymi składnikami będzie zgodny z dotychczasowym szerokim doświadczeniem z ich stosowania. Wyniki z dużej liczby opublikowanych badań klinicznych zostały użyte do określenia zakresu częstości występowania działań niepożądanych od bardzo częstych do rzadkich. Bardzo rzadkie działania niepożądane to przede wszystkim działania zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu i dlatego odnoszą się bardziej do liczby zgłoszeń niż do „prawdziwej" częstości występowania. Ponadto, działania niepożądane mogą się różnić w zależności od wskazania.Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:Często: kandydoza. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Bardzo rzadko: leukopenia, neutropenia, trombocytopenia, agranulocytoza, niedokrwistość megaloblastyczna, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, methemoglobinemia, eozynofilia, plamica, hemoliza u pacjentów z niedoborem G-6-PD. Zaburzenia układu immunologicznego: Bardzo rzadko: zespół choroby posurowiczej, anafilaksja, alergiczne zapalenie mięśnia sercowego, obrzęk naczynioruchowy, gorączka polekowa, alergiczne zapalenie naczyń, choroba Schoenleina Henocha, guzkowe zapalenie tętnic, toczeń rumieniowaty układowy. Zburzenia metabolizmu i odżywiania: Bardzo często: hiperkaliemia,Bardzo rzadko: hipoglikemia, hiponatremia, jadłowstręt. Zaburzenia psychiczne: Bardzo rzadko: depresja, omamy. Zaburzenia układu nerwowego: Często: ból głowy, Bardzo rzadko: aseptyczne zapalenie opon mózgowych, drgawki, zapalenie nerwów obwodowych, ataksja, zaburzenia równowagi, szumy uszne, zawroty głowy.Aseptyczne zapalenie opon mózgowych ustępowało szybko po odstawieniu leku, ale w wielu przypadkach powracało, jeśli pacjent ponownie otrzymał kotrimoksazol lub sam trimetoprim. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Bardzo rzadko: kaszel, skrócony oddech, nacieki płucne. Mogą być one wczesnym wskaźnikiem nadwrażliwości oddechowej, która bardzo rzadko może być śmiertelna. Zaburzenia żołądka i jelit: Często: nudności, biegunka;Niezbyt często: wymioty; Bardzo rzadko: zapalenie błony śluzowej języka, jamy ustnej, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, zapalenie trzustki. Zaburzenia oka: Bardzo rzadko: zapalenie błony naczyniowej oka. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Bardzo rzadko: żółtaczka, martwica wątroby, podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny.Żółtaczka i martwica wątroby mogą być śmiertelne. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Często: wysypka; Bardzo rzadko: nadwrażliwość na światło, złuszczające zapalenie skóry, wysypka polekowa, rumień wielopostaciowy, ciężkie reakcje skórne, jak zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka.Częstość nieznana: ostra gorączkowa dermatoza neutrofilowa (zespół Sweeta). Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Bardzo rzadko: bóle stawów, bóle mięśni. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Bardzo rzadko: zaburzenie czynności nerek (czasami raportowane jako niewydolność nerek), śródmiąższowe zapalenie nerek. Działania niepożądane związane z zakażeniem Pneumocystis jirovecii (P. carinii) wywołujący pneumocystozowe zapalenie płuc (PJP): Bardzo rzadko: ciężkie reakcje nadwrażliwości, wysypka, gorączka, neutropenia, trombocytopenia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, rabdomioliza, hiperkaliemia, hiponatremia. Obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości po podaniu dużych dawek, stosowanych w leczeniu PJP i wówczas konieczne jest przerwanie stosowania leku. Jeśli wystąpią objawy zahamowania czynności szpiku kostnego, należy podać pacjentowi folinian wapnia (5-10 mg/dobę). Ciężkie reakcje nadwrażliwości obserwowano u pacjentów z PJP, którzy ponownie byli leczeni trimetoprimem z sulfametoksazolem, czasami po kilkudniowej przerwie w stosowaniu. Rabdomiolizę obserwowano u pacjentów z pozytywnym mianem HIV, otrzymujących kotrimoksazol zapobiegawczo lub w leczeniu PJP. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Al. Jerozolimskie 181C;;02-222 Warszawa; Tel: + 48 22 49 21 301; Fax: + 48 22 49 21 309Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl; Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie nr R/1178. Produkt leczniczy wydawany na receptę.Cena urzędowa detaliczna leku Biseptol zawiesina doustna (0,2g +0,04g)/ 5ml butelka 100 ml wynosi w PLN: 12,64. Kwota dopłaty pacjenta (We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji) wynosi w PLN: 6,39. ChPL 2021.10.07