

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

BISEPTOL 480
koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá ampulka obsahuje 5 ml koncentrátu na infúzny roztok, čo zodpovedá 400 mg sulfametoxazolu a 80 mg trimetoprimu.

1 ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 80 mg sulfametoxazolu a 16 mg trimetoprimu, t.j. 96 mg kotrimoxazolu.

Pomocné látky so známym účinkom: sodík, etanol, propylénglykol (E 1520).

Každý ml infúzneho koncentrátu obsahuje 0.3 mmol (6.9 mg) sodíka, 100 mg etanolu 96% a 420 mg propyléneglykolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok

Bezfarebná alebo slabo žltkastá kvapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

BISEPTOL 480 je indikovaný na liečbu nasledovných infekcií vyvolaných citlivými organizmami (pozri časť 5.1).

BISEPTOL 480 je indikovaný dospelým, dospievajúcim od 12 do 18 rokov, deťom a dojčatám starším ako 6 týždňov (pozri tiež časť 4.4).

- Akútne nekomplikované infekcie močového traktu.
Odporúča sa, aby sa prvé prípady nekomplikovaných infekcií močových ciest radšej liečili jednou účinnou antibakteriálnou látkou ako kombináciou akou je BISEPTOL 480.
- Liečba a prevencia pneumónie spôsobenej *Pneumocystis jirovecii* (PJP *Pneumocystis jirovecii* pneumonitis).
- Liečba a prevencia toxoplazmózy.
- Liečba nokardiózy.

Vo všeobecnosti sú indikácie používané pre BISEPTOL 480 rovnaké ako pri perorálnych liekoch.

Do úvahy treba vziať oficiálne národné odporúčania pre používanie antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Štandardné odporúčané schémy dávkovania pre akútne infekcie

Dospelí a deti staršie ako 12 rokov:

2 ampulky (10 ml) každých 12 hodín.

Deti vo veku 12 rokov a mladšie:

Odporúčané dávkovanie je približne 30 mg sulfametoxazolu a 6 mg trimetoprimu na kg telesnej hmotnosti za 24 hodín podávaných rozdelené v dvoch rovnakých dávkach. Návod na riedenie sú uvedené ďalej.

Dávkovanie podľa veku:

Dávkovacie schémy pre deti, podľa veku dieťaťa sú uvedené nižšie:

6 týždňov až 5 mesiacov: 1,25 ml každých 12 hodín.

6 mesiacov do 5 rokov: 2,5 ml každých 12 hodín.

6 rokov do 12 rokov: 5 ml každých 12 hodín.

V prípade mimoriadne ťažkých infekcií môžu byť dávky pre všetky vekové kategórie zvýšené o 50 %. Liečba má trvať dovtedy, pokiaľ pacient nie je bez príznakov počas 2 dní; väčšinou je potrebných najmenej 5 dní liečby.

Starší pacienti

Pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní.

Porucha funkcie pečene

Nie sú dostupné údaje v súvislosti s dávkovaním u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pri liečbe pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa má postupovať s opatrnosťou (pozri časť 5.2).

Špeciálne odporúčania pre dávkovanie

(Používa sa štandardné dávkovanie, pokiaľ nie je špecifikované iné).

Porucha funkcie obličiek

Dospelí a deti staršie ako 12 rokov (nie sú dostupné informácie pre deti mladšie ako 12 rokov):

Klírens kreatinínu (ml/min)	Odporúčané dávkovanie
viac ako 30	štandardná dávka
15- 30	½ štandardnej dávky
menej ako 15	neodporúča sa

Odporúčajú sa merania plazmatickej koncentrácie sulfametoxazolu v intervaloch 2 až 3 dni vo vzorkách získaných počas 12 hodín po podaní BIASEPTOLU 480.

Ak koncentrácia celkového sulfametoxazolu prekročí 150 mikrogramov/ml, potom sa má liečba prerušiť dovtedy, kým koncentrácia neklesne pod 120 mikrogramov/ml.

Pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*

Liečba:

100 mg sulfametoxazolu a 20 mg trimetoprimu na kg telesnej hmotnosti denne podávaných v dvoch alebo viacerých rozdelených dávkach. Hneď ako je to možné, liečba sa má zmeniť na perorálnu a má trvať počas dvoch týždňov. Snahou je dosiahnuť maximálne plazmatické alebo sérové hladiny trimetoprimu vyššie alebo rovné 5 mikrogramom/ml (potvrdené u pacientov dostávajúcich 1-hodinovú intravenóznú infúziu BIASEPTOLU 480 (pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky).

Prevenia:

Štandardné dávkovanie ako v prípade akútnych infekcií počas trvania rizika.

Nokardióza:

O najvhodnejšom dávkovaní neexistuje zhoda názorov. Dospelým sa podávali dávky 480 mg trimetoprimu / 2 400 mg sulfametoxazolu až 640 mg trimetoprimu / 3 200 mg sulfametoxazolu denne až do 3 mesiacov (jedna tableta obsahuje 400 mg sulfametoxazolu a 80 mg trimetoprimu).

Toxoplazmóza

O najvhodnejšom dávkovaní na liečbu alebo prevenciu toxoplazmózy neexistuje zhoda názorov. Rozhodnutie je založené na klinických skúsenostiach.

Na prevenciu sa odporúča použiť navrhnuté dávkovanie používané na prevenciu pneumónie spôsobenej *Pneumocystis jirovecii* (PJP).

Na prevenciu toxoplazmózy u pacientov s HIV boli použité dávky 480 mg alebo 960 mg trimetoprimu/sulfametoxazolu podávané dvakrát denne po dobu 3 mesiacov.

Na liečbu toxoplazmózy u pacientov s HIV boli použité dávky trimetoprimu/sulfametoxazolu: 40 mg/kg telesnej hmotnosti a deň alebo 120 mg/kg telesnej hmotnosti a deň, počas 25 dní (priemerná doba trvania liečby).

Spôsob podávania

BISEPTOL 480 koncentrát na infúzny roztok je určený výhradne na intravenózne podávanie a pred sa podaním sa musí riediť.

BISEPTOL 480 je určený len na podávanie počas obdobia, kedy pacient nie je schopný perorálnej liečby, keď začiatok liečby je zvlášť urgentný alebo pre pohodlie pacienta, ak pacient zároveň dostáva intravenózne tekutiny. Hoci BISEPTOL 480 sa používa u kriticky chorých pacientov, nemožno očakávať terapeutickú výhodu v porovnaní s perorálnymi liekmi.

Dĺžka trvania infúzie má byť približne 60 až 90 minút, ale závisí od hladiny hydratácie pacienta.

Ak je potrebné obmedziť tekutiny, je povolené použitie vyššej koncentrácie kotrimoxazolu – 5 ml v 75 ml 5 % glukózy. Infúzia pripraveného roztoku sa nemá podávať viac ako jednu hodinu.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo (liečivá) sulfónamidy, trimetoprim, kotrimoxazol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná porucha funkcie pečene.
- Závažná nedostatočnosť obličiek v prípade, ak nie je možné vykonať opakované meranie plazmatickej koncentrácie liečiv.
- Anamnéza imunitnej trombocytopenie vyvolanej liekmi po použití trimetoprimu a/alebo sulfónamidov.
- Akútna porfýria.
- BISEPTOL 480 sa nesmie používať u detí mladších ako 6 týždňov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Život ohrozujúce nežiaduce účinky

Fatálne, hoci veľmi zriedkavé prípady sa vyskytli v dôsledku závažných reakcií zahrňujúcich Stevensov-Johnsonov syndróm, toxickú epidermálnu nekrolýzu, fulminantnú hepatálnu nekrozu, agranulocytózu, aplastickú anémiu, iné krvné dyskrázie a respiračnú hypersenzitivitu.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

- Boli hlásené život ohrozujúce kožné reakcie - Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) pri použití kotrimoxazolu.
- Pacientov treba upozorniť na prejavy a príznaky týchto závažných kožných reakcií a dôkladne sledovať s ohľadom na možný výskyt kožných reakcií. Najvyššie riziko výskytu SJS alebo TEN je počas prvých týždňov liečby.
- Ak sa objavia príznaky SJS alebo TEN (napr. zhoršujúca sa kožná vyrážka, často s pľuzgiermi alebo léziami slizníc), liečbu BISEPTOLOM 480 je potrebné ukončiť (pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky).
- Najlepšie výsledky pri zvládaní SJS alebo TEN je možné dosiahnuť včasným určením diagnózy a okamžitým vysadením suspektných liekov. Skoré ukončenie liečby je spojené s lepšou prognózou.
- Ak po použití BISEPTOLU 480 dôjde u pacienta k rozvoju SJS alebo TEN, BISEPTOL 480 nesmie byť u pacienta už nikdy znovu použitý.

Hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH)

Veľmi zriedkavo boli u pacientov liečených kotrimoxazolom hlásené prípady HLH. HLH je život ohrozujúci syndróm patologickej imunitnej aktivácie charakterizovanej klinickými prejavmi a príznakmi rozsiahleho systémového zápalu (napr. horúčka, hepatosplenomegália, hypertriglyceridémia, hypofibrinogénémia, vysoké hladiny sérového feritínu, cytopénie a hemofagocytóza). Pacienti, u ktorých sa objavia skoré prejavy patologickej imunitnej aktivácie, majú byť okamžite vyšetrení. Ak sa stanoví diagnóza HLH, liečbu kotrimoxazolom treba ukončiť.

Respiračná toxicita

Počas liečby kotrimoxazolom boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady respiračnej toxicity, niekedy progredujúcej do syndrómu akútnej dychovej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Výskyt pulmonálnych prejavov, ako je kašeľ, horúčka a dyspnoe, v spojení s rádiologickými dôkazmi pulmonálnych infiltrátov a zhoršením pulmonálnych funkcií môže predstavovať začiatkové prejavy ARDS. Za takýchto okolností treba podávanie kotrimoxazolu ukončiť a poskytnúť vhodnú liečbu.

Starší pacienti

Zvláštna starostlivosť sa vždy odporúča pri liečbe starších pacientov, pretože ako skupina sú náchylnejší k nežiaducim účinkom a častejšie trpia vážnymi nežiaducimi reakciami, najmä pri výskyte komplikujúcich stavov, napr. porucha funkcie obličiek a/alebo pečene, a/alebo pri súbežnom použití iných liekov.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so známou poruchou funkcie obličiek treba prijať zvláštne opatrenia (pozri časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania).

Najmä v prípadoch, kde sa podávajú veľmi vysoké dávky pacientom so základným kardiovaskulárnym alebo pľúcny ochorením, je možná tvorba edémov.

Vždy je potrebné udržiavať dostatočnú tvorbu moču. Prejavy kryštálie *in vivo* sú zriedkavé, hoci v chladenom moči liečených pacientov boli nájdené kryštály sulfónamidu. Riziko môže byť zvýšené u pacientov trpiacich podvýživou (hypoalbuminémiou).

Kyselina listová

Odporúča sa pravidelné mesačné sledovanie krvného obrazu, ak sa BISEPTOL 480 podáva dlhodobo, alebo ak sa podáva pacientom s deficitom kyseliny listovej, alebo starším pacientom, keďže tu existuje možnosť asymptomatických zmien v hematologických laboratórnych parametroch indikujúcich nedostatok kyseliny listovej. Počas liečby sa môže zväžiť podávanie kyseliny listovej, ale táto liečba sa má začať opatrne kvôli novej interferencii s antimikrobiálnou účinnosťou (pozri časť 4.5).

Pacienti s deficitom glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy

U pacientov s deficitom glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy (G-6-PD) sa môže objaviť hemolýza.

Pacienti so závažnou alergiou alebo astmou

Pacientom s závažnou alergiou alebo bronchiálnou astmou sa má BISEPTOL 480 podávať s opatrnosťou.

Liečba streptokokovej faryngitídy spôsobenej betahemolytickými streptokokmi skupiny A

BISEPTOL 480 sa nemá používať na liečbu streptokokovej faryngitídy spôsobenej betahemolytickými streptokokmi skupiny A. Odstránenie týchto mikroorganizmov z orofaryngu je menej účinné ako pri penicilíne.

Metabolizmus fenylalanínu

U trimetoprimu sa zistilo, že zhoršuje metabolizmus fenylalanínu, ale toto nemá význam u pacientov s fenylketonúriou s vhodným diétnym opatrením.

Pacienti s porfýriou alebo s rizikom vzniku porfýrie

Je treba sa vyhnúť podávaniu BISEPTOLU 480 pacientom so známou porfýriou alebo s podozrením na riziko vzniku tohto ochorenia. Aj trimetoprim, aj sulfónamidy (hoci nie konkrétne sulfametoxazol) boli spájané s klinickým zhoršením porfýrie.

Pacienti s hypokaliémiou a hyponatrémiou

Starostlivé sledovanie sérových hladín draslíka a sodíka sa odporúča u pacientov s rizikom hyperkaliémie a hyponatrémie.

Metabolická acidóza

Kotrimoxazol sa spája s metabolickou acidózou, keď boli vylúčené iné možné príčiny. Pri podozrení na metabolickú acidózu sa vždy odporúča starostlivé sledovanie.

Pacienti so závažnými hematologickými poruchami

Bez starostlivého dohľadu, sa BISEPTOL 480 nemá podávať pacientom so závažnými hematologickými poruchami (pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky). Kotrimoxazol sa podával pacientom dostávajúcej cytotoxickú liečbu s malým alebo žiadnym aditívnym účinkom na kostnú dreň alebo periférnu krv.

Kombinácia antibiotík v BISEPTOLE 480 sa má podávať, ak lekár posúdi prínos liečby nad možnými rizikami; do úvahy treba vziať použitie liečby jedným antibiotikom.

Propylénglykol (E 1520)

Tento liek obsahuje 420 mg propylénglykolu (E 1520) v jednom mililitri, čo zodpovedá 2100 mg/5 ml. Propylénglykol v tomto lieku môže mať rovnaké účinky ako pitie alkoholu a zvyšuje pravdepodobnosť nežiaducich účinkov.

Tento liek sa nemá používať u detí, u ktorých je prekročená hraničná hodnota 500 mg/kg/deň pre propylénglykol (napr. u detí s telesnou hmotnosťou do 3,2 kg, ktoré dostávajú maximálnu odporúčanú dávku, a u detí vo veku od 6 mesiacov s hmotnosťou menej ako 6,3 kg pri maximálnej dávke). Preto je potrebné vyhodnotiť prípady individuálne a použiť liek tak, ako to vyžaduje situácia.

Súbežné podanie s akýmkoľvek substrátom alkoholdehydrogenázy, ako napríklad s etanolom, môže u detí mladších ako 5 rokov vyvolať závažné nežiaduce účinky, preto sa u týchto pacientov vyžaduje monitorovanie lekárom.

Hoci sa na zvieratách a u ľudí nepreukázalo, že propylénglykol spôsobuje reprodukčnú a vývinovú toxicitu, môže prechádzať do plodu a nachádza sa v materskom mlieku.

Podávanie propylénglykolu tehotným alebo dojčiacim ženám sa preto musí zväziť individuálne. Pozri časť 4.6.

Lekárske monitorovanie sa vyžaduje u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene, pretože boli hlásené rôzne nežiaduce udalosti pripisované propylénglykolu, ako je renálna dysfunkcia (akútna tubulárna nekróza), akútne renálne zlyhanie a dysfunkcia pečene.

Etanol

Tento liek obsahuje 100 mg etanolu (96%) v 1 ml (95,57 mg etanolu (100%) v 1 ml).

Množstvo v 5 ml tohto lieku zodpovedá menej ako 12 ml piva alebo 5 ml vína.

Dávka 1,9 ml tohto lieku podávaná dieťaťu vo veku 6 týždňov s telesnou hmotnosťou 3,3 kg vedie k expozícii 55,03 mg/kg etanolom a môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie alkoholu v krvi (blood alcohol concentration, BAC) o približne 9,2 mg/100 ml.

Dávka 3,75 ml tohto lieku podávaná dieťaťu vo veku 6 mesiacov s telesnou hmotnosťou 5,5 kg vedie k expozícii 65,16 mg/kg etanolom a môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie alkoholu v krvi (blood alcohol concentration, BAC) o približne 10,9 mg/100 ml.

Dávka 15 ml tohto lieku podávaná dospelému s telesnou hmotnosťou 70 kg (vyjadrený ako 100% etanol) vedie k expozícii 20,5 mg/kg etanolom a môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie alkoholu v krvi (blood alcohol concentration, BAC) o približne 3,4 mg/100 ml.

Pre porovnanie, u dospelého, ktorý vypil pohár vína alebo 500 ml piva bude BAC pravdepodobne okolo 50 mg/100 ml.

Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi napríklad propylénglykol alebo etanol môže viesť k hromadeniu etanolu a vyvolaniu nežiaducich účinkov, najmä u mladších detí s nízkou alebo nevyvinutou metabolickou kapacitou.

Sodík

Tento liek obsahuje 34,5 mg sodíka v jednej ampulke (5 ml), čo zodpovedá 1,73 % WHO odporúčaného denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Tento liek sa musí pred podaním zriediť (pozri časť 6.6). Pri výpočte celkového obsahu sodíka v pripravenom riedení by sa mal brať do úvahy akýkoľvek sodík prítomný v riediacom roztoku. Podrobné informácie o obsahu sodíka v riediacom roztoku nájdete v Písomnej informácii, ktoré poskytuje výrobca.

Preťaženie obehu tekutinami

Môže dôjsť k preťaženiu obehu tekutinami, najmä ak sa podávajú veľmi vysoké dávky pacientom so základným srdcovo-cievnyim ochorením.

4.5 Liekové a iné interakcie

Tento liek sa má používať s opatnosťou u pacientov súbežne užívajúcich liečivá so silnou väzbou na plazmatické bielkoviny, vrátane **perorálnych antidiabetík a antikoagulancií**.

Zidovudín

Súbežná liečba so zidovudínom v niektorých situáciách môže zvyšovať riziko hematologických nežiaducich reakcií na kotrimoxazol. Ak je súbežná liečba nevyhnutná, treba venovať pozornosť sledovaniu hematologických parametrov.

Cyklosporín

U pacientov súbežne liečených kotrimoxazolom a cyklosporínom (po transplantácii obličiek) bolo pozorované reverzibilné zhoršenie funkcie obličiek.

Rifampicín

Súbežné podávanie kotrimoxazolu a rifampicínu po dobu 1 týždňa malo za následok skrátený plazmatický polčas trimetoprimu. Toto má však malý klinický význam.

Pri podávaní trimetoprimu súbežne s liekmi, ktoré tvoria kationy pri fyziologickom pH a sú čiastočne vylučované aktívnou sekréciou obličkami (napr. **prokainamid, amantadín**) môže dôjsť ku kompetitívnej inhibícii tohto procesu, čo môže viesť ku zvýšeniu plazmatickej koncentrácie jedného alebo oboch liekov.

Diuretiká (tiazidy)

U starších pacientov súbežne užívajúcich niektoré diuretiká, najmä tiazidy, sa javí zvýšené riziko trombocytopenie s purpurou alebo bez nej.

Pyrimetamín

V ojedinelých prípadoch, kedy pacienti dostávali pyrimetamín (liek proti malárii) v dávkach vyšších ako 25 mg za týždeň spolu s kotrimoxazolom, viedlo to k megaloblastickej anémii.

Warfarín

Ukázalo sa, že kotrimoxazol môže zvýšiť aktivitu antikoagulačnú aktivitu warfarínu prostredníctvom stereoselektívnej inhibície jeho metabolizmu. Sulfametoxazol môže vytesniť warfarín z väzobných miest albumínových proteínov v plazme *in vitro*. Odporúča sa starostlivá kontrola antikoagulačnej terapie počas liečby BISEPTOLOM 480.

Fenytoín

Kotrimoxazol inhibuje metabolizmus fenytoínu v pečeni a ak sa odporúča jeho súbežné podanie, treba pamätať na nadmerný účinok fenytoínu. Odporúča sa starostlivé sledovanie stavu pacienta a hladín sérového fenytoínu.

Digoxín

Súbežné podávanie trimetoprimu spolu s digoxínom ukázalo zvýšenie plazmatických hladín digoxínu u starších pacientov.

Metotrexát

Kotrimoxazol môže zvyšovať plazmatické hladiny metotrexátu vytesním z väzby na plazmatické bielkoviny a kompetíciou s renálnym transportom metotrexátu. Ak sa kotrimoxazol považuje za vhodnú liečbu u pacientov užívajúcich iné antifoláty, ako je metotrexát, treba zvážiť doplnenie folátu (pozri časť 4.4).

Lamivudín

Podávanie trimetoprim/sulfametoxazolu 160 mg/800 mg (kotrimoxazolu) spôsobuje 40 % zvýšenie expozície lamivudínu kvôli zložke trimetoprimu. Lamivudín nemá na farmakokinetiku trimetoprimu alebo sulfametoxazolu vplyv.

Antidiabetiká sulfonylmočovínového typu

Interakcia s antidiabetikami sulfonylmočovínového typu je menej častá, ale bolo hlásené zosilnenie ich účinku. BISEPTOL sa má preto používať s opatrnosťou u pacientov súbežne liečených týmito liekmi.

Hyperkaliémia

Pozornosť treba venovať pacientom užívajúcim iné lieky, ktoré môžu spôsobovať hyperkaliémiu, napríklad inhibítory ACE, blokátory angiotenzínového receptora a draslík šetriace diuretiká, ako je

spironolaktón. Súbežné užívanie trimetoprim-sulfametoxazolu (kotrimoxazolu) so spironolaktónom môže viesť ku klinicky významnej hyperkaliémii.

Repaglinid

Trimetoprim môže zvýšiť expozíciu repaglinidu, čo môže viesť k hypoglykémii.

Kyselina listová

Ukázalo sa, že suplementácia kyselinou listovou interferuje s antimikrobiálnou účinnosťou trimetoprim-sulfametoxazolu. Pozorovalo sa to pri profylaxii a liečbe pneumónie vyvolanej *Pneumocystis jirovecii*.

Azatioprin

Existujú protichodné klinické správy o interakciách medzi azatioprinom a trimetoprim-sulfametoxazolom, ktoré viedli k závažným hematologickým abnormalitám.

Interakcie s laboratórnymi testami

Trimetoprim interferuje so stanoveniami na sérový metotrexát, ak sa používa na skúšku dihydrofolátreduktáza z *Lactobacillus casei*. Interferencie nie sú známe, ak sa metotrexát meria pomocou rádioimunologických metód.

Trimetoprim môže interferovať pri stanovení sérového/plazmatického kreatinínu, ak sa používa reakcia s alkalickým pikrátom. Môže to viesť k zvýšeniu výsledku sérového/plazmatického kreatinínu o 10 %. Klírens kreatinínu je znížený: renálna tubulárna sekrécia kreatinínu je znížená od 23 % do 9 %, zatiaľ čo glomerulárna filtrácia zostáva nezmenená.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Trimetoprim a sulfametoxazol prechádzajú cez placentu a ich bezpečnosť u tehotných žien nebola stanovená. Prípadové kontrolované štúdie ukázali na možnú spojitosť medzi expozíciou na antagonistov kyseliny listovej a vrodenými malformáciami u ľudí.

Trimetoprim je antagonist kyseliny listovej a v štúdiách na zvieratách sa ukázalo, že obe zložky spôsobujú abnormality plodu (pozri časť 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti).

BISEPTOL 480 sa nesmie používať počas gravidity, zvlášť počas prvého trimestra, pokiaľ potenciálny prínos pre matku nepreváži možné riziko pre plod. Ak sa BISEPTOL 480 používa počas gravidity, potrebné je zvážiť podávanie kyseliny listovej.

Sulfametoxazol konkuruje bilirubínu vo väzbe na plazmatické albumíny. Keďže výrazné hladiny lieku podávané matkám pretrvávajú u novorodenca niekoľko dní, môže existovať riziko precipitácie alebo zhoršenia hyperbilirubinémie novorodencov so súvisiacim teoretickým rizikom kernikteru (jadrového ikteru), ak sa liek podáva matke v dobe blízkej dobe pôrodu. Toto teoretické riziko je osobitne dôležité u dojčiat so zvýšeným rizikom hyperbilirubinémie, napr. dojčiat narodených predčasne a dojčiat s deficitom glukózo-6-fosfát-hydrogenázy.

Dojčenie

Zložky BISEPTOLU 480 (sulfametoxazol a trimetoprim) sa vylučujú do materského mlieka. Podávaniu BISEPTOLU 480 je potrebné sa vyhnúť v neskorej fáze gravidity a u dojčiacich matiek, kde matka alebo dojča majú alebo sú riziková na rozvoj hyperbilirubinémie. Okrem toho podávaniu BISEPTOLU 480 sa odporúča vyhnúť u dojčiat mladších ako osem týždňov s ohľadom na predispozíciu hyperbilirubinémie u malých dojčiat.

Ďalšie informácie o obsahu etanolu nájdete v časti 4.4.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na skúmanie účinku kotrimoxazolu na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ďalej škodlivý účinok na tieto aktivity nemožno predpovedať z farmakológie liečiva. Napriek tomu by sa mal brať do úvahy klinický stav pacienta a profil nežiaducich účinkov kotrimoxazolu, pri posudzovaní schopnosti pacientov obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Keďže kotrimoxazol obsahuje sulfametoxazol a trimetoprim, predpokladá sa, že druh a frekvencia nežiaducich reakcií spojených s oboma zložkami bude v súlade s rozsiahlymi skúsenosťami z minulosti.

Údaje z veľkých publikovaných klinických štúdií sa použili na stanovenie frekvencie veľmi častých až zriedkavých nežiaducich účinkov.

Veľmi zriedkavé nežiaduce účinky boli určené predovšetkým z údajov z postmarketingových skúseností, a preto sa vzťahujú skôr na vykazovanie miery, ako na „skutočnú“ frekvenciu. Okrem toho nežiaduce účinky sa môžu líšiť v ich výskyte v závislosti od indikácie.

Nasledovná konvencia bola použitá na klasifikáciu nežiaducich účinkov z hľadiska frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Infekcie a nákazy

Časté: mykotická superinfekcia
Veľmi zriedkavé: pseudomembranózna kolitída

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi zriedkavé: leukopénia, neutropénia, trombocytopénia, agranulocytóza, megaloblastická anémia, aplastická anémia, hemolytická anémia, methemoglobinémi, eozinofília, purpura, hemolýza u určitých citlivých pacientov s deficitom G-6-PD

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé: sérová choroba, anafylaxia, alergická myokarditída, hypersenzitívna vaskulitída pripomínajúca Henochovu-Schönleinovu purpuru, nodózna periarteritída, systémový lupus erythematosus.

Ťažké hypersenzitívne reakcie spojené s PJP *vrátane vyrážky, pyrexie, neutropénie, trombocytopénie, zvýšenej hladiny pečeňových enzýmov, hyperkaliémie, hyponatriémie, rabdomyolýzy.

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté: hyperkaliémia
Veľmi zriedkavé: hypoglykémia, hyponatriémia, znížená chuť do jedla, metabolická acidóza

Psychické poruchy

Veľmi zriedkavé: depresia, halucinácie
Neznáme: psychotické poruchy

Poruchy nervového systému

Časté: bolesti hlavy
Veľmi zriedkavé: aseptická meningitída*, záchvaty, periférna neuritída, ataxia, závrat

Poruchy oka

Veľmi zriedkavé: uveitída

Poruchy ucha a labyrintu

Veľmi zriedkavé: vertigo, tinnitus

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Veľmi zriedkavé: kašeľ*, dyspnoe*, pľúcne infiltráty*

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nevoľnosť, hnačka

Menej časté: vracanie

Veľmi zriedkavé: glositída, stomatitída, pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi zriedkavé: cholestatická žltacka*, pečenná nekróza*, zvýšené transaminázy, zvýšený bilirubín

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: vyrážka

Veľmi zriedkavé: fotosenzitívna reakcia, exfoliatívna dermatitída, angioedém, stála vyrážka po podaní lieku, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS)* a toxická epidermálna nekrolýza (TEN)*(pozri časť 4.4).

Neznáme: akútna febrilná neutrofilná dermatóza (Sweetov syndróm).

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Veľmi zriedkavé: artralgia, myalgia

Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi zriedkavé: renálna porucha (niekedy hlásená ako zlyhávanie obličiek), syndróm tubulointersticiálnej nefritídy s uveitídou, renálna tubulárna acidóza

* pozri opis vybraných nežiaducich reakcií

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Aseptická meningitída

Aseptická meningitída bola rýchlo reverzibilná po vysadení lieku, avšak v mnohých prípadoch sa opakovala po opätovnom vystavení buď kotrimoxazolu alebo samotnému trimetoprimu.

Pľúcne hypersenzitívne reakcie

Kašeľ, dyspnoe a pľúcna infiltrácia môžu byť včasnými indikátormi pľúcnej hypersenzitivity, ktorá bola síce veľmi zriedkavá, ale bola fatálna.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Cholestatická žltacka a hepatálna nekróza môžu byť fatálne.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR)

Boli hlásené Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (pozri časť 4.4). Úmrtnosť v prípade TEN býva vysoká.

Účinky súvisiace s liečbou pneumónie vyvolanej *Pneumocystis jirovecii* (PJP)

Pri vysokých dávkach použitých na liečbu PJP boli hlásené závažne reakcie precitlivenosti, ktoré vyžadujú zastavenie liečby.

Závažné reakcie precitlivenosti boli hlásené u pacientov s PJP pri opakovanej expozícii kotrimoxazolu, niekedy po intervale dávkovaní niekoľkých dní. Rabdomyolýza sa hlásila u HIV pozitívnych pacientov, ktorí dostávali trimetoprim-sulfametoxazol na prevenciu alebo liečbu PJP.

Na zvládnutie hypersenzitívnych reakcií spojených s terapiou kotrimoxazolom môže súbežné podávanie intravenózneho difenhydramínu dovoliť pokračovať v infúzii, keď sa kotrimoxazol používa na liečbu PJP.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Nevoľnosť, vracanie, závrat a zmätenosť sú pravdepodobné príznaky predávkovania.

Po akútnom predávkovaní trimetoprimom bola zaznamenaná depresia kostnej drene.

Maximálna tolerovaná dávka u ľudí nebola stanovená.

Liečba

V závislosti od stavu renálnej funkcie sa odporúča podávanie tekutín, ak je výdaj moču nízky.

Trimetoprim, ako aj aktívny sulfametoxazol, sú dialýzovateľné hemodialýzou. Peritoneálna dialýza nie je účinná.

V prípade známeho, možného alebo náhodného predávkovania liečbu prerušte.

Okyslenie moču zvýši elimináciu trimetoprimu. Indukcia diurézy a alkalizácia moču zvýši elimináciu sulfametoxazolu. Alkalizácia zníži rýchlosť eliminácie trimetoprimu. Kalciumfolinát (v dávke 5 – 10 mg na deň) zmierni akýkoľvek účinok trimetoprimu na kostnú dreň. Odporúčajú sa všeobecné podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, kombinácie sulfónamidov a trimetoprimu, vrátane derivátov,

ATC kód: J01EE01

Mechanizmus účinku

BISEPTOL 480 je antibiotikum zložené z dvoch účinných látok, sulfametoxazolu a trimetoprimu.

Sulfametoxazol je kompetitívny inhibítor enzýmu dihydropteroátsyntetáza. Sulfametoxazol kompetitívne inhibuje utilizáciu kyseliny paraaminobenzoovej (PABA) v syntéze dihydrofolátu v bakteriálnych bunkových stenách, čo má za následok bakteriostázu.

Trimetoprim viaže a reverzibilne inhibuje bakteriálnu dihydrofolátreduktázu (DHFR) a blokuje tvorbu tetrahydrofolátu.

V závislosti od podmienok môže byť jeho účinok baktericídny alebo bakteriostatický. Takto trimetoprim a sulfametoxazol blokujú dva po sebe idúce kroky v biosyntéze purínov a tým aj nukleových kyselín esenciálnych pre mnohé baktérie. Toto pôsobenie vytvára výrazné posilnenie aktivity *in vitro* medzi týmito dvoma liekmi.

Trimetoprim sa viaže na plazmodiálnu DHFR, ale menej pevne ako na bakteriálny enzým. Jeho afinita k DHFR u cicavcov je približne 50 000 krát nižšia ako pre zodpovedajúci bakteriálny enzým.

Rezistencia

In vitro štúdie ukázali, že bakteriálna rezistencia sa môže vyvinúť pomalšie pri kombinácii sulfametoxazolu a trimetoprimu, ako pri podávaní sulfametoxazolu alebo trimetoprimu samostatne.

Rezistencia na sulfametoxazol sa môže objaviť rôznymi mechanizmami. Bakteriálne mutácie spôsobujú zvýšenie koncentrácie PABA, a tým nemôže sulfametoxazol súťažiť o väzobné miesto, čo vedie k zníženiu inhibičného účinku enzýmu dihydropteroátsyntetáza. Ďalším mechanizmom je plazmidom sprostredkovaná rezistencia a vychádza z tvorby pozmeneného enzýmu dihydropteroátsyntetáza, ktorá znižuje afinitu sulfametoxazolu v porovnaní s nepozmeneným typom enzýmu.

Rezistencia na trimetoprim sa objavuje prostredníctvom plazmidom sprostredkovanej mutácie, čo má za následok tvorbu pozmeneného enzýmu dihydrofolátreduktáza, ktorá znižuje afinitu trimetoprimu v porovnaní s nepozmeneným typom enzýmu.

Testovanie citlivosti

Antibakteriálne spektrum

Prevalencia rezistencie sa môže meniť geograficky a s časom na vybrané druhy a žiaduce sú lokálne informácie o rezistencii, zvlášť ak sa liečia závažné infekcie. Ak je potrebné, treba zväžiť názor experta, ak lokálna prevalencia rezistencie je taká, že použitie účinnej látky je prinajmenšom u niektorých typov infekcií sporné.

Tieto informácie dávajú len orientačnú schému pravdepodobnosti, či mikroorganizmy budú citlivé na sulfametoxazol/trimetoprim alebo nie.

Citlivosť sulfametoxazolu/trimetoprimu proti rôznym baktériám je uvedená v nasledovnej tabuľke: Testovanie trimetoprimu - sulfametoxazolu sa uskutočnilo s použitím bežných riediacich sérií na stanovenie minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC). Medzné hodnoty MIC pre rezistenciu sú tie, ktoré odporúča CLSI (Institute of Clinical and Laboratory Standards Institute - predtým Národný výbor pre klinické laboratórne štandardy (NCCLS) a usmernenia EUCAST.

Farmakodynamické účinky

Väčšina bežných patogénnych baktérií je citlivá *in vitro* na trimetoprim a sulfametoxazol v koncentráciách, ktoré sú výrazne nižšie ako v krvi, tkanivových tekutinách a moči po podaní odporúčaných dávok. Spolu s inými antimikrobiálnymi látkami *in vitro* aktivita nevyhnutne neznamená, že bola preukázaná klinická účinnosť. Tieto organizmy zahŕňajú:

Gram-negatívne
<i>Brucella spp.</i> <i>Citrobacter spp.</i> <i>Escherichia coli</i> (vrátane kmeňov rezistentných na ampicilín) <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> (vrátane kmeňov rezistentných na ampicilín) <i>Klebsiella/Enterobacter spp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morgani</i> (skôr <i>Proteus morgani</i>) <i>Neisseria spp.</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Providencia spp.</i> (vrátane skôr <i>Proteus rettgeri</i>) Určité <i>Pseudomonas spp.</i> okrem <i>aeruginosa</i> <i>Salmonella spp.</i> vrátane <i>S. typhi and paratyphi</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Shigella spp.</i> <i>Vibrio cholerae</i>
<i>Yersinia spp.</i>
Gram-pozitívne
<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Nocardia spp.</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis a saprophyticus</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus viridans</i>

Uspokojivé testovanie citlivosti sa dosahuje len pri odporúčaných médiách bez inhibičných látok, najmä tymidínu a tymínu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Maximálne plazmatické hladiny trimetoprimu a sulfametoxazolu sú vyššie a dosahované rýchlejšie po jednej hodine od intravenózneho infúzie kotrimoxazolu 80 mg/16 mg/ml ako po podaní ekvivalentnej dávky kotrimoxazolu v perorálnej forme. Plazmatické koncentrácie, eliminačný polčas a rýchlosť vylučovania močom neukazujú závažné rozdiely po perorálnej ani po intravenózneho metóde podávania.

Distribúcia

Približne 50% trimetoprimu v plazme je viazané na proteíny.

Tkanivové hladiny trimetoprimu sú celkovo vyššie ako zodpovedajúce hladiny v plazme, obzvlášť vysoké koncentrácie vykazujú pľúca a obličky.

Koncentrácie trimetoprimu presahujú koncentrácie v plazme v prípade žlče, prostatickej tekutiny a tkaniva prostaty, spúta a vaginálnych sekrétov. Hladiny v komorovom moku, materskom mlieku, cerebrospinálnej tekutine, tekutine v strednom uchu, synoviálnej tekutine a tkanivovej (intertesciálnej) tekutine sú dostatočné na antibakteriálnu aktivitu. Trimetoprim prechádza do amniotickej tekutiny a tkanív plodu, pričom dosahuje koncentrácie blížiac sa koncentráciám materského séra.

Približne 66% sulfametoxazolu v plazme sa viaže na bielkoviny. Koncentrácia aktívneho sulfametoxazolu v amniotickej tekutine, komorovom moku, žlči, cerebrospinálnej tekutine, tekutine stredného ucha, spúta, synoviálnej tekutine a tkanivovej (intersticiálnej) tekutine je rádovo 20 až 50% koncentrácie v plazme.

Koncentrácie sulfametoxazolu a trimetoprimu v plazme alebo sére sa môžu stanoviť pomocou vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie (z angl. high-performance liquid chromatography).

Biotransformácia

Trimetoprim neindukuje svoj vlastný metabolizmus, a preto sa počas dlhodobej liečby z s ohľadom na to nevyžaduje úprava dávky.

Eliminácia

Biologický polčas u osôb s normálnou funkciou obličiek je v rozsahu 8,6 až 17 hodín. Zvýšený je 1,5 až 3-násobne, ak je klírens kreatinínu nižší ako 10 ml/min. Zdá sa, že u starších osôb v porovnaní s mladšími pacientmi nie sú žiadne závažné rozdiely.

Hlavnou cestou vylučovania trimetoprimu je renálna cesta a približne 50 % dávky sa vylúči do 24 hodín v nezmenenej forme močom. V moči bolo identifikovaných niekoľko metabolitov trimetoprimu. Koncentrácie trimetoprimu v moči sa veľmi líšia.

Biologický polčas sulfametoxazolu u osôb s normálnou funkciou obličiek je približne 9 až 11 hodín. Poklesom funkcie obličiek nedochádza k zmene polčasu aktívneho sulfametoxazolu, ale predĺži sa polčas hlavného acetylovaného metabolitu, ak je klírens kreatinínu nižší ako 25 ml/min.

Hlavnou cestou vylučovania sulfametoxazolu je renálna cesta; 15 až 30 % dávky vylúčenej močom je v aktívnej forme. U starších pacientov je znížený renálny klírens sulfametoxazolu.

Špeciálne populácie pacientov

Porucha funkcie obličiek

Keď klírens kreatinínu klesne pod 30 ml/min, dávka kotrimoxazolu sa má znížiť (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Opatrnosť je potrebná pri liečbe pacientov so závažným poškodením pečene, pretože môžu nastať zmeny v absorpcii a biotransformácii trimetoprimu a sulfametoxazolu.

Starší pacienti

U starších pacientov sa pozorovalo mierne zníženie renálneho klírnsu sulfametoxazolu, ale nie trimetoprimu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika u pediatrickej populácie s normálnou renálnou funkciou pre obidve zložky BIASEPTOLU 480, TMP a SMZ, je závislá od veku. Eliminácia TMP - SMZ je znížená u novorodencov, počas prvých dvoch mesiacov života, potom obidve zložky TMP a SMT vykazujú zvýšenú elimináciu s vyšším klírnsom a kratším polčasom eliminácie. Rozdiely sú najvýraznejšie u dojčiat (>1,7 mesiaca do 24 mesiacov) a klesajú so zvyšujúcim sa vekom, v porovnaní s malými deťmi (1 rok až 3,6 roka), deťmi (7,5 roka až < 10 rokov) a dospelými (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Pri dávkach, ktoré prekračujú odporúčané terapeutické dávky používané u ľudí, boli u trimetoprimu a sulfametoxazolu hlásené rásžtep podnebia a iné abnormality plodu u potkanov, nálezý typické pre antagonistov kyseliny listovej. Účinkom trimetoprimu sa dalo zabrániť podávaním kyseliny listovej v strave. U králikov boli pozorované potraty pri dávkach trimetoprimu vyšších ako ľudské terapeutické dávky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

propylénglykol (E 1520)
etanol 96%
hydroxid sodný
etanolamín
roztok hydroxidu sodného 10 % (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Pripravený infúzny roztok BISEPTOLU 480 sa nemá miešať s inými liekmi alebo infúznymi roztokmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

Chemická a fyzikálna stabilita po nariedení (pozri časť 6.6) bola stanovená na 6 hodín pri teplote 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má však roztok použiť ihneď po nariedení. Ak sa nespotrebuje ihneď, za čas a podmienky uchovávania je zodpovedný používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Ampulky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebné sklenené ampulky v kartónovej škatuľke.
10 ampúl po 5 ml.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

BISEPTOL 480, koncentrát na infúzny roztok, je určený len na intravenózne použitie a pred podávaním sa musí riediť.

BISEPTOL 480 musí byť riedený bezprostredne pred použitím. Po pridaní lieku BISEPTOL 480 k infúznemu roztoku pripravenú zmes dôkladne pretrepte, aby ste zaistili úplné premiešanie. Ak sa pred infúziou alebo počas nej objaví viditeľný zákal alebo kryštalizácia, zmes sa má zlikvidovať a má sa pripraviť nová.

BISEPTOL 480 je odporúčané riediť podľa nasledujúcich schém:

- 1 ampulka (5 ml) BISEPTOLU 480 v 125 ml infúzneho roztoku
- 2 ampulky (10 ml) BISEPTOLU 480 v 250 ml infúzneho roztoku
- 3 ampulky (15 ml) BISEPTOLU 480 v 500 ml infúzneho roztoku

Na zriedenie lieku BISEPTOL 480 je povolené použiť nasledujúce roztoky:

- 5 % a 10 % roztok glukózy
- 0,9 % roztok chloridu sodného
- Ringerov roztok
- 0,45 % roztok chloridu sodného s 2,5 % roztokom glukózy

Čas použiteľnosti po nariedení – pozri časť 6.3.

Pripravený roztok BISEPTOLU 480 sa nemá miešať s inými liekmi alebo inými infúznymi roztokmi než sú uvedené vyššie.

Ak je potrebné obmedziť tekutiny, je povolené použitie vyššej koncentrácie kotrimoxazolu – 5 ml v 75 ml 5 % glukózy. Infúzia pripraveného roztoku sa nemá podávať viac ako jednu hodinu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pielpińska 19
83-200 Starogard Gdański
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

42/0002/89-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. februára 1989
Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. marca 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2024