

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

BISEPTOL 100 mg/20 mg

BISEPTOL 400 mg/80 mg

tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

BISEPTOL 100 mg/20 mg

Jedna tableta obsahuje 100 mg sulfametoxazolu a 20 mg trimetoprimu.

BISEPTOL 400 mg/80 mg

Jedna tableta obsahuje 400 mg sulfametoxazolu a 80 mg trimetoprimu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

tableta

BISEPTOL 100 mg/20 mg

Tablety bielej až žltkastej farby, okrúhle, ploché po oboch stranách so skosením, na jednej strane vyryté písmená „Bs“.

BISEPTOL 400 mg/80 mg

Tablety bielej až žltkastej farby, okrúhle, ploché po oboch stranách so skosením, na jednej strane vyrytý znak „-“, nad ktorým sa nachádzajú písmená „Bs“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

BISEPTOL je indikovaný u detí starších ako 6 týždňov, dospievajúcich a dospelých na liečbu infekcií vyvolaných mikroorganizmami citlivými na kotrimoxazol:

- infekcie horných a dolných ciest dýchacích
- pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*
- infekcie krčno-ušno-nosové (okrem streptokokovej angíny)
- infekcie obličiek a močových ciest, krátkodobá liečba aj dlhodobá profylaxia recidívy
- infekcie pohlavných orgánov u mužov aj žien vrátane prostatitídy, gonoroickej uretritídy, ulcus molle a granuloma venereum (liečba syfylistu nie je overená)
- infekcie žalúdočno-črevného traktu: týfus, paratýfus A a B, šigelóza, cestovná hnačka, týfus – trvalé bacilonosičstvo
- salmonelová enteritída so septickým priebehom chorôb pacientov s oslabenou imunitou
- brucelóza
- nokardióza
- nepravý mykotický mycetóm
- juhoamerická blastomykóza

- Je potrebné vziať do úvahy oficiálne odporúčania, týkajúce sa správneho použitia antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Štandardné dávkovanie:

Dospelí a dospievajúci nad 12 rokov: Dvakrát denne 2 tablety BISEPTOL 400 mg/80 mg v časovom odstupe 12 hodín.

Deti: Vo všeobecnosti sa pre deti staršie ako 6 týždňov odporúča denná dávka 6 mg trimetoprimu a 30 mg sulfametoxazolu na kg telesnej hmotnosti, podané v dvoch oddelených dávkach.

Jednorazová liečba nekomplikovanej cystitídy u žien:

Jedenkrát 6 tabliet lieku BISEPTOL 400 mg/80 mg.

Jednodňová liečba gonorey:

Dvakrát denne 5 tabliet lieku BISEPTOL 400 mg/80 mg v časovom odstupe 12 hodín.

Dlhodobá profylaxia recidívy pri infekciách močových ciest:

Dospelí: Jedenkrát denne večer 2 tablety BISEPTOL 400 mg/80 mg.

Pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*:

Podáva sa až do 5-násobku štandardnej dávky (denne 100 mg sulfametoxazolu /kg telesnej hmotnosti a 20 mg trimetoprimu/kg hmotnosti).

Na začiatku liečby, aspoň počas prvých 48 hodín, sa má zvoliť intravenózna aplikácia.

Profylaxia infekcie *Pneumocystis jirovecii*:

Dospelí: 960 mg kotrimoxazolu jedenkrát denne (dve tablety BISEPTOL 400 mg/80 mg).

Deti: 480 mg kotrimoxazolu rozdelené v dvoch dávkach každých 12 hodín podávaných 3 po sebe nasledujúce dni do týždňa. Denná dávka nemá prekročiť 1920 mg (4 tablety 400 mg/80 mg).

Infekcie močových ciest a exacerbácia chronickej bronchitídy u dospelých:

Priemerná perorálna dávka 960 mg kotrimoxazolu dvakrát denne (dve tablety BISEPTOL 400 mg/80 mg).

Infekcie močových ciest a akútny zápal stredného ucha u detí:

Zvyčajne 48 mg/kg/24 hodín rozdelená v dvoch dávkach, podávaných každých 12 hodín.

Upozornenie:

Pre nižšie dávkovanie je k dispozícii BISEPTOL s nižším obsahom účinnej látky (BISEPTOL 100 mg/20 mg).

Dávkovanie v prípade renálnej poruchy:

Klírens kreatinínu	Dávka
viac ako 30 ml/min	štandardná dávka
15 až 30 ml/min	polovica štandardnej dávky
menej ako 15 ml/min	použitie je kontraindikované

Pri porušenej funkcii obličiek je potrebné sledovať plazmatické koncentrácie sulfametoxazolu. Odber vzorky prebieha 12 hodín po podaní poslednej dávky každý tretí deň liečby. Liečbu treba prerušiť, ak plazmatická koncentrácia celkového sulfametoxazolu stúpne na viac ako 150 µg/ml. V prípade, že napr. po hemodialýze klesne plazmatická koncentrácia pod túto hodnotu, liečba môže pokračovať.

Tablety sa užívajú nerozhryzené a zapíjajú sa dostatočným množstvom tekutiny. Pri vážnom priebehu ochorenia treba uprednostniť parenterálnu aplikáciu, predovšetkým i.v. podanie.

Dĺžka liečby závisí od primárneho ochorenia a od priebehu choroby. Orientačne platí:

akútne infekcie

minimálne 5 dní alebo dovtedy, pokiaľ sú posledné 2 dni bez príznakov

*pneumónie spôsobené *Pneumocystis jirovecii**

minimálne 14 dní

dlhodobá profylaxia pri infekciách močových ciest

3 až 12 mesiacov, v prípade potreby dlhšie

4.3 Kontraindikácie

Liek sa nesmie použiť:

- pri precitlivenosti na sulfónamidy, trimetoprim a príbuzné látky (trimetoprim – analogá, napr. tetroxoprim) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- kotrimoxazol nesmie podávať novorodencom a dojčatám počas prvých 6 týždňov života.
- pri multiformnom erytému (aj v anamnéze),
- pri patologických zmenách krvného obrazu (trombocytopenia, granulocytopenia, megaloblastická anémia),
- pri vrodennom nedostatku glukóza-6-fosfát-dehydrogenázy a pri odchýlke hemoglobínu od normálnych hodnôt,
- pri funkčnej poruche alebo insuficiencii obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min),
- pri vážnom poškodení alebo poruchách pečene (napr. akútna hepatitída),
- pri akútnej porfýrii,
- v prvom trimestri tehotenstva (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

- Pri menej závažných poruchách funkcie obličiek alebo pečene podlieha užívanie kotrimoxazolu následnému lekárskemu pozorovaniu
- Pri poruchách funkcie štítnej žľazy podlieha užívanie kotrimoxazolu následnému lekárskemu pozorovaniu.
- Pri precitlivenosti na antidiabetiká na báze sulfonylmočoviny a diuretiká na sulfónamidovom základe, je potrebná opatrnosť.
- Pri nedostatku kyseliny listovej, u starších pacientov a ako aj po podaní vysokých dávok kotrimoxazolu, je potrebné lekárske sledovanie a podanie kyseliny listovej.
- Pri fragilnom X-chromozóme v kombinácii s duševnou retardáciou u detí, je potrebná opatrnosť.
- Hoci trimetoprim ovplyvňuje metabolizmus fenylalanínu, môže sa kotrimoxazol podávať aj pacientom, ktorí majú fenylketonúriu, a to za predpokladu, že títo pacienti prijímajú stravu chudobnú na fenylalanín.
- Po viac ako 14-dňovej liečbe kotrimoxazolom sú potrebné pravidelné kontroly krvného obrazu (predovšetkým počtu trombocytov).
- U pacientov po transplantácii obličiek, ktorí užívajú cyklosporín, je kotrimoxazol nefrotoxický, lebo lieky pôsobia synergicky. Preto sa kotrimoxazol u pacientov s transplantovanými obličkami a pri infekciách močových ciest nemá použiť ako liek prvej voľby.
- U pacientov s AIDS je výskyt nežiaducich účinkov neobyčajne vysoký, čo je podmienené nevyhnutne vysokými dávkami pri liečbe pneumónie vyvolanej *Pneumocystis jirovecii*. U týchto pacientov je nutné sledovanie hladiny lieku v sére, lebo napriek normálnej hodnote klírens kreatinínu môže byť klírens kotrimoxazolu obmedzený a ako následok dochádza ku kryštálúrii.
- Pri výskyte chrípkových symptómov, zápalov hrdla alebo teploty je treba okamžite vykonať kontrolu krvného obrazu.
- Pri výskyte vyrážok treba liečbu okamžite prerušiť.
- Občas sa vyskytnú nebezpečné hyperkaliémie, kvôli čomu treba niekoľko dní po začatí liečby robiť priebežné kontroly draslíka v sére.
- **Počas užívania kotrimoxazolu môže dôjsť k fotosenzibilite. Na to treba obzvlášť dbať pri silnej expozícii na slnku a UV svetle.**

- Počas liečby treba dbať na dostatočný prísun tekutín (u dospelých musí byť minimálne 1200 ml vylúčeného moču denne).
- Pri streptokokovej angíne nie je kotrimoxazol účinný, lebo nepôsobí na streptokoky.
- Pri syfilise nie je kotrimoxazol účinný ani v inkubačnej dobe, ani po manifestácii ochorenia.
- Osteomyelitidy sú zväčša spôsobené stafylokokmi, proti ktorým kotrimoxazol nie je účinný. Preto sa pri tejto indikácii nemá použiť.
- Pyodermie, furunkuly, abscesy a infekcie rán sú vo väčšine prípadov spôsobené streptokokmi a stafylokokmi, proti ktorým nie je kotrimoxazol účinný. Kotrimoxazol nie je vhodný na liečbu týchto infekcií.

Respiračná toxicita

Pri vrozenom nedostatku glukóza-6-fosfát-dehydrogenázy alebo pri hemoglobínových anomáliách sa môže vyskytnúť cyanóza na podklade sulfhemoglobínemie alebo methemoglobínemie. Pri nedostatku glukóza-6-fosfát-dehydrogenázy môže dôjsť u citlivých pacientov nezávisle od dávky k hemolýze (pozri časť 4.3). 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.

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, hypofibrinogénemia, 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.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

V súvislosti s liečbou trimetoprimom boli hlásené Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť informovaní o prejavoch a príznakoch a dôkladne sledovaní, či sa u nich nevyskytnú kožné reakcie.

Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, trimetoprim sa má okamžite vysadiť a zvážiť alternatívna liečba (podľa potreby).

Ak sa u pacienta pri použití trimetoprimu vyvinula závažná reakcia, ako je SJS, TEN alebo DRESS, liečba trimetoprimom sa u tohto pacienta nesmie nikdy znovu začať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Možné sú nasledovné interakcie:

- zosilnený účinok perorálnych antikoagulancií (zosilnený hypoprotrombinemický účinok kumarínov), perorálnych antidiabetík zo skupiny sulfonylmočoviny, difenylhydantoínu (fenytoín), metotrexátu a krátkodobých, intravenózne podávaných barbiturátov (napr. tiopental), ako aj zvýšená hladina digoxínu u starších pacientov,
- zoslabený účinok kotrimoxazolu spôsobený minerálnymi antacidami, paraldehydrom a derivátmi kyseliny para-aminobenzoovej (napr. benzokaín, prokaín, tetrakaín),
- zosilnený účinok kotrimoxazolu spôsobený probenecidom, indometacínom, fenylobutazónom, salicylátmi a sulfinpyrazónom,
- zvýšené riziko kryštálie pri liečbe metenamínom alebo pri okyslení moču, napr. metenamínmandelátom,
- zvýšená toxicita kotrimoxazolu pri podaní kyseliny p-aminosalicylovej, barbiturátov alebo primidónu,
- zmeny krvného obrazu spôsobené liekmi obsahujúcimi pyrimetamín v týždennej dávke viac ako 25 mg,

- reverzibilné zhoršenie funkcie obličiek spôsobené cyklosporínom,
- zvýšené riziko trombocytopenie u starších pacientov s liečbou diuretikami (hlavne tiazidmi),
- porucha resorpcie 6-merkaptopurínu s obmedzením jeho antileukemického účinku,
- vzostup incidencie stavov nedostatku kyseliny listovej spôsobených inými antagonistami kyseliny listovej (napr. metotrexát).
- súbežné podávanie trimetoprimu/sulfametoxazolu (co-trimoxazol) so spironolaktónom môže viesť ku klinicky významnej hyperkaliémii.

U liekov, ktoré sa tiež vylučujú aktívnou renálnou sekréciou (napr. prokaínamid, amantadín), existuje možnosť kompetitívnej inhibície, čo môže viesť k vzostupu plazmatických koncentrácií jednej alebo oboch účinných látok.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

Trimetoprim je kontraindikovaný počas prvého trimestra tehotenstva (pozri časť 4.3). Štúdie na zvieratách preukázali teratogénny účinok.

Epidemiologické štúdie preukázali zvýšené riziko spontánneho potratu a vrodených malformácií, najmä defektov neurálnej rúry, rázštepov ústnej dutiny a kardiovaskulárnych vrodených chýb, u detí matiek liečených trimetoprimom počas prvého trimestra tehotenstva. Predpokladaný mechanizmus účinku je pravdepodobne interferencia s folátmi.

V druhom a treťom trimestri je potrebné sa vyhnúť používaniu, pokiaľ to nie je klinicky nevyhnutné.

U novorodencov, ktorí boli vystavení účinkom lieku pred narodením (predovšetkým u nedonosených novorodencov) existuje obzvlášť vysoké riziko hyperbilirubinémie.

Dojčenie

Množstvá účinnej látky zistené v ľudskom mlieku sú nepatrné a spravidla nepredstavujú žiadne nebezpečenstvo pre dojča. Novorodenci a dojčatá, ktorí trpia nedostatkom glukóza-6-fosfát-dehydrogenázy nemajú byť dojčení mliekom matky užívajúcej BISEPTOL.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Veľmi zriedkavo môže dôjsť pri liečbe liekom BISEPTOL k prechodnej myopii a akútnym psychózam, čím môže byť ovplyvnená schopnosť aktívnej účasti na cestnej premávke alebo schopnosť obsluhy strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Pri liečbe kotrimoxazolom sa môžu vyskytnúť:

- gastrointestinálne príznaky s bolesťami v epigastriu, nechutenstvo, nevoľnosť, vracanie, hnačka
- glositída, gingivitída, stomatitída, abnormálne chute
- alergické reakcie ako exantém (urtikálny, erymatózný, makulózny, makulopapulózny, morbiliiformný), purpura, fotodermatózy, nodózný erytém, horúčka z lieku, bolesti hlavy a kĺbov.

Nižšie uvedené nežiaduce účinky sú zoradené podľa tried orgánových systémov podľa MedDRA.

Na klasifikáciu výskytu nežiadúcich účinkov sa použili nasledujúce výrazy:

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

Neznáme (častosť nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

Infekcie a nákazy

Zriedkavé: kandidóza

Poruchy metabolizmu a výživy

Zriedkavé: hypokaliémia

Psychické poruchy

Veľmi zriedkavé: Halucinácie

Poruchy oka

Zriedkavé: tranzitórna myopia

Poruchy ucha a labyrintu

Zriedkavé: tinitus

Poruchy ciev

Neznáme: obehový šok

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: cholestatická hepatóza

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: závažné prípady precitlivenosti na koži ako Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, toxická epidermálna nekrolýza a exfoliatívna dermatitída.

Neznáme: Akútna febrilná neutrofilná dermatóza (Sweetov syndróm), lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS).

V ojedinelých prípadoch môže dôjsť k alergickým pulmonálnym reakciám (pľúcne infiltráty, intersticiálne a eozinofilné pneumónie, respiračná insuficiencia). Pacienti s AIDS predstavujú rizikovú skupinu práve pre tieto komplikácie.

V ojedinelých prípadoch sa ďalej vyskytli akútne prejavy precitlivenosti s anafylaktickým šokom, ktoré si vyžadujú okamžitú odbornú pomoc.

Okrem toho sa v jednotlivých prípadoch pozorovali:

Zmeny krvného obrazu s trombocytopéniou a leukocytopéniou, petechie na koži, agranulocytóza, aplastická anémia, akútna hemolytická anémia, akútna megaloblastická anémia, fokálna alebo difúzna nekróza pečene, hypoglykémia, kryštálie (predovšetkým u kachektických pacientov), akútna intersticiálna nefritída, akútne zlyhanie obličiek, vzostup transamináz, bilirubínu, kreatinínu, močoviny, aseptická meningitída, pseudosepsa, metabolická acidóza, pseudomembranózna enterokolitída, akútne psychózy, periférne neuritídy, ataxie, dysdiadochokinéza ako aj akútna pankreatitída.

Vážne a život ohrožujúce nežiaduce účinky sa častejšie vyskytujú u starších pacientov (nad 60 rokov).

Nežiaduce účinky na krvotvorný systém a kožné nežiaduce účinky viedli v niektorých prípadoch až k smrti.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Obehový šok

Pri použití sulfametoxazolu a trimetoprimu, najmä u imunokompromitovaných pacientov, boli hlásené prípady obehového šoku, často sprevádzané horúčkou a neodpovedajúce na štandardnú liečbu precitlivenosti.

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

a) Symptómy predávkovania

Prejavujú sa ako kryštálie, oligoúria, anúria, vracanie, hnačka, bolesti hlavy a závrat.

b) Opatrenia v prípade predávkovania

Potrebné je vykonať nasledovné opatrenia:

výplach žalúdka, urýchlenie renálneho vylučovania s navodenou diurézou zvýšeným prísunom tekutín, hemodialýza a podanie kyseliny listovej.

Okrem toho sa musí urobiť kontrola krvného obrazu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, kombinácie sulfónamidov a trimetoprimu vrátane derivátov, ATC kód: J01EE01

Sulfametoxazol je chemoterapeutikum zo skupiny stredne dlho účinných sulfónamidov, ktorý sa používa v kombinácii s trimetoprimom.

Mechanizmus účinku tejto kombinácie spočíva u oboch substancií v blokovaní sekvencie metabolizmu kyseliny listovej v tele baktérií.

Táto kombinácia účinných látok nie je účinná proti *Pseudomonas aeruginosa*, proti bakteroidom, spirochétam, mykobaktériám, rickettsiám a mykoplazmám. Nie je dostatočne účinná proti infekciám, ktoré sú spôsobené beta-hemolytickými streptokokmi skupiny A (napr. tonzilitída) a stafylokokmi (napr. osteomyelitída).

Do akej miery sú *in vivo* citlivé enterokoky, ktoré sú schopné prijímať z okolia preformovanú kyselinu listovú, resp. jej prekursor, sa musí vyšetriť v klinických štúdiách.

In vitro je táto kombinácia účinných látok účinná proti pneumokokom, enterokokom, *Nocardii asteroides*, gonokokom, *Haemophilus influenzae*, väčšine *Enterobacteriaceae*, brucelám, pasteurelám a yersiniám.

Rovnako sú citlivé *Chlamydia trachomatis*, *Listeria monocytogenes*, *Pneumocysta carinae* a *Acinetobacter spp.*

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Táto kombinácia účinných látok sa po perorálnom podaní rýchle a úplne resorbuje v hornej časti gastrointestinálneho traktu. Väzba na plazmatické proteíny je u sulfametoxazolu cca 65 % a u trimetoprimu 40 %. Po perorálnom podaní sa maximálne plazmatické hladiny dosiahnu po 2 až 4 hodinách. Takmer zodpovedajú hladinám v sére po i.v. a i.m. aplikácii. Obe látky sa metabolizujú v pečeni; sulfametoxazol sa prevažne acyluje a glukuronizuje, trimetoprim sa metabolizuje oxidatívnymi zmenami (napr. O-demetylácia, N-oxidácia a hydroxylácia). Stupeň metabolizácie je pre sulfametoxazol cca 80 %. Len 15 až 20 % sulfametoxazolu sa vylúči v nezmenenej forme. Z celkového množstva sulfametoxazolu sa 61 % vylúči ako najdôležitejší metabolit N4-acetyl-sulfametoxazol. Približne 15 % sulfametoxazolu sa metabolizuje N-glukuronizáciou. Stupeň metabolizácie trimetoprimu je cca 20 %. Metabolizovaná časť aj časť naviazaná na proteín sú stále antibakteriálne účinné. Eliminácia oboch substancií prebieha prevažne renálne, v nepatrnom rozsahu aj hepatobiliárne.

Farmakokinetika oboch liečiv BISEPTOLU, trimetoprimu a sulfametoxazolu, je u pediatrickej populácie s normálnou funkciou obličiek závislá od veku. Eliminácia trimetoprimu a sulfametoxazolu je znížená u novorodencov počas prvých dvoch mesiacov života, potom trimetoprim aj sulfametoxazol vykazujú vyššiu elimináciu s vyšším telesným klírensom a kratším eliminačným polčasom. Rozdiely sú najvýraznejšie u malých detí (od 1,7 mesiacov až 24 mesiacov) a klesajú s narastajúcim vekom v porovnaní s malými deťmi (od 1 roka až 3,6 roka), väčšími deťmi (7,5 roka a mladších ako 10 rokov) a dospelými (pozri časť 4.2).

Určenie dávky kotrimoxazolu pri insuficiencii obličiek je síce možné, ale vždy vedie k hromadeniu aktívneho trimetoprimu oproti aktívnemu sulfametoxazolu bez toho, aby bola pri tom dosiahnutá toxická hranica. Naproti tomu produkty metabolizácie sulfametoxazolu (v podstate N-acetylderivát) sa relatívne rýchlo hromadia napriek prispôbeniu dávky, a to na základe extrémne dlhého polčasu rozpadu a vedú k neželaným vysokým koncentráciám celkového sulfametoxazolu. Acetylderiváty sulfametoxazolu sú ťažšie rozpustné vo vode ako nemetabolizovaná substancia. Alkalizácia zvyšuje rozpustnosť.

Pri terminálnej insuficiencii obličiek sa aktívne účinné látky eliminujú s výrazne predĺženým polčasom rozpadu eliminácie cez extrarenálne mechanizmy. Produkty metabolizácie sulfametoxazolu nie sú eliminované ani renálne, ani extrarenálne.

Sulfametoxazol je dobre dialyzovateľný (hemodialýza a peritoneálna dialýza).

Trimetoprim je dobre dialyzovateľný hemodialýzou, peritoneálna dialýza nie je účinná.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

LD50 u myší:

sulfametoxazol perorálne: 5000 mg/kg telesnej hmotnosti

trimetoprim perorálne: 2000 mg/kg telesnej hmotnosti

sulfametoxazol / trimetoprim (5 : 1): p.o. 4200 mg/kg a i.v. 500 mg/kg telesnej hmotnosti

Chronická / subchronická toxicita

Sulfametoxazol

Potkany na množstvách do 600 mg/kg hmotnosti nereagujú na liečivo žiadnymi zmenami. U opíc bolo liečivo v dávke 200 mg/kg (7-násobok humánnej dennej dávky) veľmi dobre znášané.

Trimetoprim

Ku chronickej toxicite sa vykonali štúdie na potkanoch a opiciach za obdobie 3 mesiacov až s 50-násobným terapeutickým dávkovaním a za obdobie 1 roka s dávkami, ktoré predstavovali 12 resp. 24-násobok najvyššej terapeutической dávky. Nepozorovali sa žiadne signifikantné toxické prejavy po trimetoprimu.

Naproti tomu pes reagoval citlivejšie. Po perorálnom podaní cca 25-násobku terapeutической dávky za obdobie 3 mesiacov sa vyskytli toxické prejavy ako úbytok hmotnosti s následnou smrťou, inhibícia hematopoézy a rozklad pečene (u jedného psa).

Sulfametoxazol / trimetoprim

V jednom 90-dňovom pokuse dostávali mladé potkany dennú dávku 258 mg sulfametoxazolu a 129 mg trimetoprimu/kg hmotnosti. V porovnaní s kontrolovanými zvieratami sa spomalil hmotnostný vývoj.

Hematologické a biochemické hodnoty ostali nezmenené. Histologicky sa našlo zhrubnutie mikrofolikulov v tyreoidi ako aj hypoplázia hematopoetického tkaniva v kostnej dreni. Zvolená dávka zodpovedá cca 15-násobku dennej dávky sulfametoxazolu a trimetoprimu u človeka.

Mutagénny a onkogénny vplyv

Sulfametoxazol

Pre sulfametoxazol sa nerobili vyšetrenia na mutagénny potenciál.

Sulfametoxazol vytvára u potkanov karcinóm štítnej žľazy. Zdá sa, že tento výsledok je špecifický pre tento druh pokusného zvierat a pre človeka to nemá klinický význam.

Trimetoprim

Pre trimetoprim sú v odbornej literatúre popri negatívnych nálezoch aj upozornenia na mutagénne účinky.

Trimetoprim sa v zásade zaraďuje do podozrivej triedy látok antagonistov kyseliny listovej. *In vivo* vyšetrenia na objasnenie jeho klasického klastogénneho účinku pozorovaného vo vysokých koncentráciách *in vitro* doteraz chýbajú.

Keďže neexistujú žiadne dlhodobé štúdie na zvieratách, je možné okrem mutagénneho účinku očakávať aj jeho karcinogénny účinok.

Reprodukčná toxicita

U potkanov sa pri vysokých dávkach (nad 180 mg/kg) vyskytli malformácie a embryoletálne účinky.

Pozorovalo sa aj ovplyvnenie pôrodnej hmotnosti a životaschopnosti potomkov. U samíc a samcov potkanov sa nezaaznamenali poruchy fertility, avšak sú upozornenia na poruchy spermatogenézy u mužov po mesačnej liečbe

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

zemiakový škrob
mastenec
stearát horečnatý
polyvinylalkohol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

BISEPTOL 100 mg/20 mg: PVC/Alu blister alebo sklenená liekovka z hnedého skla s polyetylénovou zátkou

Veľkosť balenia: 20 tabliet

BISEPTOL 400 mg/80 mg: PVC/Alu blister

Veľkosť balenia: 28 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.
Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

BISEPTOL 100 mg/20 mg: 42/0332/18-S
BISEPTOL 400 mg/80 mg: 42/0074/91-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. októbra 1991

Dátum posledného predĺženia: 12. decembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2026