

Состав

действующие вещества: sulfamethoxazolum, trimethoprimum;

1 мл концентрата содержит сульфаметоксазола 80 мг, триметоприма 16 мг;

вспомогательные вещества: пропиленгликоль, этанол 96%, этаноламин, натрия гидроксид, натрия гидроксида 10% раствор (для регулирования pH), вода для инъекций;

1 ампула (5 мл концентрата) содержит сульфаметоксазола 400 мг и триметоприма 80 мг.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Основные физико-химические свойства: бесцветная или светло-желтая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные средства для системного применения. Комбинации сульфаниламидов и триметоприма, включая его производные.

Код АТХ J01E E01.

Фармакодинамика

Бисептол 480 - антибактериальный препарат, содержащий две активных вещества - сульфаметоксазол и триметоприм.

Механизм действия

Активность *in vitro*: сульфаметоксазол ингибирует синтез фолиевой кислоты путем конкурентного антагонизма с парааминобензойной кислотой. Это бактериостатическим действием.

Триметоприм является ингибитором бактериальной дигидрофолатредуктазы и в зависимости от условий оказывает бактерицидное или бактериостатическое действие. Таким образом, триметоприм и сульфаметоксазол блокируют две последовательные стадии биосинтеза пуринов, а затем нуклеиновых кислот, необходимых для многих бактерий, что приводит к значительному взаимного потенцирования активности *in vitro* обоих компонентов.

Развитие резистентности, перекрестная резистентность

Резистентность к котримоксазолу во время лечения развивается только в редких случаях. Между всеми сульфаниламидами существует перекрестная резистентность; перекрестная резистентность к химически неродственным антибиотикам в результате приобретения резистентности к котримоксазолу не развивается.

Механизм резистентности

В исследованиях *in vitro* было показано, что бактериальная резистентность развивается медленнее при применении комбинации сульфаметоксазола и триметоприма, чем при применении их по отдельности.

Резистентность к сульфаметоксазолу может развиваться разными механизмами. Бактериальные мутации вызывают увеличение концентрации парааминбензойной кислоты (ПАБК) и тем самым вытесняют сульфаметоксазол в результате сокращения ингибирующего эффекта на фермент дигидроптерот-синтетазу. Другой механизм резистентности - плазмидопосредствованный, связанный с синтезом измененного фермента дигидроптерот-синтетазы, с уменьшенной родством с сульфаметоксазол по сравнению с немутуирующими ферментами.

Резистентность к триметоприму возникает из плазмидопосредствованной мутации, приводит к продуцированию измененного фермента дигидрофолатредуктазы с пониженной родством с триметопримом по сравнению с немутуирующим ферментом.

Родство триметоприма DHFR (дигидрофолатредуктазы) млекопитающих примерно в 50000 раз меньше по сравнению со родством триметоприма с бактериальным ферментом.

Большое количество бактерий чувствительны *in vitro* к значительно меньшим концентрациям триметоприма и сульфаметоксазола по сравнению с концентрациями препаратов в крови, тканях, жидкостях и моче после применения рекомендованных доз.

Действие *in vitro* не обязательно свидетельствует о клинической эффективности препарата, поэтому следует учитывать, что удовлетворительные тесты на чувствительность можно получить только после применения субстрата без веществ, ингибирующих, особенно тимидина и тимина.

Чувствительность по данным Европейского комитета тестирования чувствительности антибактериальных лекарственных средств (EUCAST).

Enterobacteriaceae: S $\leq$ 2 R > 4

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

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

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

Enterococcus: $S \leq 0.032$ $R > 1$

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

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

Hemophilus influenza: $S \leq 0,5$ $R > 1$

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

Pseudomonas aeruginosa and other non-enterobacteriaceae: $S \leq 2$ * $R > 4$ *

S = чувствительны, R = резистентные.

* По данным Института клинических и лабораторных стандартов (ИКЛС) - данные EUCAST по чувствительности этих микроорганизмов пока недоступны.

Триметоприм и сульфаметасазол в соотношении 1: 19.

Предельные значения определены по концентрации триметоприма

Антибактериальный спектр

При применении Бисептола 480 на эмпирической основе необходимо учитывать местную распространенность резистентности к котримаксозолу среди бактерий, вызывающих инфекцию, по поводу которой проводится лечение, особенно при лечении тяжелых инфекций.

При инфекциях, вызванных умеренно чувствительными возбудителями, следует провести тесты на чувствительность для исключения резистентности.

Чувствительность триметоприма / сульфаметоксазола в отношении микроорганизмов показана в нижеследующей таблице:

Staphylococcus aureus Staphylococcus saprophyticus Streptococcus pyogenes

Грамотрицательные аэробы

Enterobacter cloacae

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis

Salmonella spp.

Stenotrophomonas maltophilia

Yersinia spp.

частично чувствительные

Грамположительные аэробы

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Nocardia spp.

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae

Грамотрицательные аэробы

Citrobacter spp.

Enterobacter aerogenes

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Providencia spp.

Serratia marcesans

Конечно резистентные микроорганизмы

Грамотрицательные аэробы

Pseudomonas aeruginosa

Shigella spp.

Vibrio cholera

Обычно чувствительные возбудители
Грамположительные аэробы: <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus</i> <i>saprophyticus</i> <i>Streptococcus</i> <i>pyogenes</i>
Грамотрицательные аэробы: <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Haemophilus</i> <i>influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Stenotrophomonas</i> <i>maltophilia</i> <i>Yersinia</i> spp.
Частично чувствительные

Грамотрицательные
аэробы:

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Nocardia spp.

Staphylococcus

epidermidis

Streptococcus

pneumoniae

Грамотрицательные
аэробы:

Citrobacter spp.

Enterobacter

aerogenes

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Providencia spp.

Serratia marcesans

**Обычные
резистентные
микроорганизмы**

Грамнегативні
аероби:

Pseudomonas

aeruginosa

Shigella spp.

Vibrio cholera

Фармакокинетика

Максимальная концентрация сульфаметоксазола и триметоприма после введения, определенная через 1 час, выше и достигается быстрее, чем после приема внутрь. Значительной разницы концентраций котримоксазола в плазме крови, периода полувыведения и элиминации после перорального и внутривенного введения не установлено.

Распределение

Триметоприм является слабым основанием ($pK_a = 7,3$) с липофильными свойствами. Концентрация триметоприма в тканях выше концентрации в плазме, особенно высока она в легких и почках. Большая концентрация триметоприма в сравнении с плазмой наблюдается в желчи, жидкости и тканях предстательной железы, мокроте, влагалищных выделениях. Концентрации триметоприма в грудном молоке, цереброспинальной жидкости, секрете среднего уха, синовиальной жидкости, внутриклеточной жидкости (интерстициальной) соответствуют концентрациям, необходимым для антибактериального действия. Триметоприм проникает в околоплодные воды и ткани плода, созревают там концентрации, близкой к концентрации, наблюдается в сыворотке матери.

Примерно 50% триметоприма связывается с белками плазмы. Период полувыведения в лиц с нормальной функцией почек составляет от 8,6 до 17 часов. Не отмечено значимых различий в лиц пожилого возраста по сравнению с молодыми пациентами.

Вывод

Триметоприм выводится в основном почками, около 50% выводится в неизмененном виде в течение 24 часов с мочой. В моче идентифицировано несколько метаболитов триметоприма. Сульфаметоксазол является слабой кислотой с $pK_a = 6,0$. Концентрация активной формы сульфаметоксазола в околоплодной жидкости, желчи, цереброспинальной жидкости, секрете среднего уха, мокроте, синовиальной жидкости, внутриклеточной жидкости составляет от 20% до 50% сульфаметоксазола, что находится в плазме крови.

Примерно 66% сульфаметоксазола связывается с белками плазмы крови. Период полувыведения в лиц с нормальной функцией почек составляет от 9 до 11 часов. В лиц с нарушением функции почек изменение периода полувыведения активной формы сульфаметоксазола не установлен, но наблюдается удлинение периода полувыведения главного ацетилированного метаболита в случае, если клиренс креатинина менее 25 мл / мин.

Сульфаметоксазол выводится прежде всего почками, от 15% до 30% введенной дозы обнаруживается в моче в активной форме. В пациентов пожилого возраста наблюдается снижение почечного клиренса сульфаметоксазола.

Дети и подростки

Фармакокинетика обоих компонентов лекарственного средства

Бисептол 480 у детей и подростков с нормальной функцией почек зависит от возраста. Отмечали снижение скорости выведения триметоприма и сульфаметоксазола у детей первых двух месяцев жизни, однако затем скорость

вывода и общий клиренс как триметоприма, так и сульфаметоксазола повышаются, а период полувыведения снижаются. Такие изменения фармакокинетики Наиболее выражены у детей в возрасте от > 1,7 до 24 месяцев жизни и уменьшаются с возрастом, если сравнивать детей младшего возраста (от 1 года до 3,6 года), детей от 7,5 до 10 лет и взрослых пациентов .

Показания

Бисептол 480 показан для детей от 6 недель и взрослых для лечения инфекций, вызванными чувствительными к котримоксазолу микроорганизмами (см. «Фармакодинамика»):

- для лечения тяжелых неосложненных инфекций мочевыводящих путей (при начальных явлениях неусложненных инфекций мочевыводящих путей рекомендуется отдавать предпочтение применению эффективного монопрепарата по сравнению с комбинированным лечением);
- для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis jiroveci* (ранее *P. carinii*) (пневмоцистная пневмония - ПЦП);
- для лечения токсоплазмоза.

Показания котримоксазола в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий такие же, как и для пероральных форм.

Следует соблюдать официальных рекомендаций относительно надлежащего применения антибиотиков, особенно рекомендаций по применению с целью предупреждения увеличения резистентности к антибиотикам.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам, к сульфаниламидам или триметоприма или к любой из вспомогательных веществ.
- Выраженное паренхиматозное заболевания печени.
- Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина <15 мл / мин), если нет возможности периодически определять концентрацию триметоприма и сульфаметоксазола в плазме крови.
- Мегалобластная анемия, обусловленная дефицитом фолатов.
- Иммунная тромбоцитопения, вызванная применением триметоприма и / или сульфаниламидам.
- Гематологические нарушения.
- Комбинация с дофетилида.
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Котримаксозол противопоказан детям до 6 недель.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Повышение уровня дигоксина в крови может развиваться при одновременном лечении котримаксазолом, особенно у пациентов пожилого возраста.

Тримоксазол может подавлять печеночный метаболизм фенитоина. После применения котримоксазола в обычных клинических дозах наблюдалось увеличение периода полувыведения фенитоина на 39% и уменьшение скорости метаболического клиренса на 27%. При одновременном приеме этих препаратов следует учитывать вероятность нежелательного усиления эффекта фенитоина. Необходимо тщательное наблюдение за такими пациентами, следует контролировать уровень фенитоина в плазме крови.

Сульфаниламиды, в том числе сульфаметоксазол, могут вытеснять метотрексат из точек связывания с белками плазмы крови и ухудшать почечный транспорт метотрексата, повышая таким образом концентрацию свободного метотрексата, и усиливают его действие.

Сообщалось о случаях панцитопении у пациентов, принимавших комбинацию триметоприма и метотрексата (см. Раздел «Особенности применения»).

Триметоприм присуща низкая аффинность к человеческой дигидрофолатредуктазы, при этом он способен усиливать побочное действие метотрексата, что приводит к нежелательной гематологической взаимодействии с метотрексатом, в частности при наличии других факторов риска, таких как пожилой возраст, гипоальбуминемия, нарушение функции почек и уменьшение резерва костного мозга. Эти нежелательные побочные реакции могут возникать, например, при применении высоких доз метотрексата.

Таким пациентам необходимо назначать фолиевую кислоту или фолиат кальция, чтобы противодействовать влиянию на гемопоэз (неотложное лечение).

Тримоксазол может влиять на потребность в пероральных противодиабетических средствах. Взаимодействие с гипогликемическими лекарственными средствами, производными сульфонилмочевины, возникает редко, однако отмечалось потенцирование их действия.

Триметоприм может повышать действие репаглинида, что может привести к гипогликемии.

У пациентов пожилого возраста, которые одновременно принимали некоторые диуретики, преимущественно тиазидного ряда, наблюдалась повышенная частота случаев тромбоцитопении, с пурпурой или без.

Сообщалось, что тримоксазол может продлить протромбиновое время у пациентов, принимающих антикоагулянт варфарин (сульфаметоксазол может вытеснять варфарин из соединения с альбуминами плазмы *in vitro*). На это взаимодействие следует учитывать при применении котримоксазolu у пациентов, уже принимающих антикоагулянты. В таких случаях необходимо регулярно контролировать протромбиновое время и контролировать время свертывания крови у пациентов.

У пациентов, принимавших тримоксазол и циклоспорин после трансплантации почки, наблюдалось обратимое ухудшение функции почек, определенное по повышением уровней сывороточного креатинина. Считается, что это взаимодействие обусловлено триметопримом.

Отдельные сообщения свидетельствуют, что у пациентов, принимающих пириметамин-вмисни препараты с целью профилактики малярии в дозах, превышающих 25 мг пириметамина в неделю, при одновременном приеме котримоксазола может развиваться мегалобластная анемия.

Следует соблюдать осторожность, если пациенты принимают другие препараты, которые могут вызвать гиперкалиемию, например ингибиторы АПФ (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина и калийсберегающие диуретики, такие как спиронолактон. Одновременное применение с котримоксазолом может привести к клинически значимой гиперкалиемии.

Отмечено, что при одновременном применении котримоксазолу и рифампицину в течение недели происходит сокращение периода полувыведения триметоприма. Однако это не имеет существенного клинического значения.

В некоторых случаях одновременное применение котримоксазола и зидовудина может повышать риск гематологических нарушений, обусловленных котримоксазолом. В случае необходимости применения котримоксазола и зидовудина следует проводить постоянный мониторинг показателей крови.

При одновременном применении с лекарственными средствами, которые образуют катионы в физиологическом растворе и частично выводятся почками путем активной секреции (например прокаинамид, амантадин), может происходить конкурентное угнетение этого процесса, может вызывать повышение концентрации в плазме крови одного или обоих применяемых препаратов.

Сообщалось о случаях токсического делирия после одновременного приема Бисептола 480 и амантадина.

Применение триметоприма и сульфаметоксазола в дозе 800 мг + 160 мг приводит к повышению на 40% ламивудина на организм, из-за содержания триметоприма. Ламивудин не влияет на фармакокинетику триметоприма и сульфаметоксазола.

Эффективность трициклических антидепрессантов может снижаться при одновременном применении котримоксазола.

Установлено, что добавки фолиевой кислоты снижают антимикробную эффективность триметоприма / сульфаметоксазола. Это наблюдали при профилактике и лечении пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*.

Как и другие антибиотики, Бисептол 480 может снижать эффективность пероральных контрацептивов. Механизм такого эффекта неясен. Поэтому пациенткам необходимо советовать применять дополнительные противозачаточные средства при лечении Бисептолом 480.

При одновременном приеме индометацина и котримоксазолу может повышаться уровень сульфаметоксазола в крови.

Существует подтверждение того, что триметоприм может взаимодействовать с дофетилида за счет торможения почечной транспортной системы. При одновременном приеме триметоприма в дозе 160 мг в комбинации с сульфаметоксазол в дозе 800 мг 2 раза в сутки и дофетилида в дозе 500 мкг 2 раза в сутки в течение 4 дней наблюдалось увеличение площади под кривой «концентрация - время» (AUC) дофетилида на 103% и максимальной плазменной концентрации (C_{max}) на 93%. Дофетилида может вызвать серьезные желудочковые аритмии, ассоциированные с удлинением интервала QT, в том числе двунаправленную желудочковую тахикардию (пируэт типа), что напрямую зависят от плазменной концентрации дофетилида.

Одновременный прием дофетилида и триметоприма противопоказан.

Существуют противоречивые клинические данные о взаимодействии азатиоприна с триметопримом / сульфаметоксазол, что приводит к серьезным гематологическим нарушениям.

Влияние на лабораторные показатели

Бисептол 480, а именно триметоприм, входящий в его состав, может повлиять на результаты определения концентрации метотрексата в сыворотке крови, проведенного методом конкурентного связывания с белками с применением бактериальной дигидрофолатредуктазы как лиганда. Однако при определении метотрексата радиоиммунным методом интерференции не возникает.

Бисептол 480 может изменять реакцию определения креатинина с помощью щелочного пикрата по методу Яффе (повышает уровень креатинина примерно на 10%). Функциональные нарушения канальцевой секреции креатинина могут давать ложное снижение уровня клиренса креатинина (снижение с 23% до 9%), клубочковая фильтрация не изменяется.

Особенности применения

Бисептол 480 следует применять в случаях, когда пациент не может принимать лекарственные препараты внутрь, а лечение необходимо начать немедленно или когда пациент одновременно получает внутривенные инфузии и введение лекарственного препарата целесообразно и удобным. Хотя введение котримоксазола эффективно при лечении пациентов в тяжелом состоянии, эта лекарственная форма не дает большего терапевтического эффекта по сравнению с оральными препаратами.

Бисептол 480 следует с осторожностью применять пациентам с аллергией в анамнезе или бронхиальной астмой.

Описаны редкие случаи опасных для жизни осложнений, связанных с применением сульфаниламидов, в том же числе синдром Стивенса - Джонсона, ТЭН, острый некроз печени, агранулоцитоз, мегалобластная анемия и другие поражения костного мозга, а также повышенная чувствительность со стороны дыхательных путей. В зависимости от дозы и продолжительности лечения возможно повышение риска тяжелых побочных реакций у пациентов пожилого возраста, пациентов с осложненными состояниями, такими как нарушения функции печени и / или почек, а также у пациентов, которые одновременно принимают другие лекарственные средства. Хотя и редко, сообщалось о летальных последствиях в связи с побочными реакциями, а именно - с устойчивыми патологическими изменениями клеточного состава крови (дискразией), синдромом Стивенса - Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и молниеносным некрозом печени.

После применения сульфаметоксазола наблюдались проявления опасных для жизни реакций [синдром Стивенса - Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)]. Следует сообщить пациенту о признаках и симптомах поражения кожных покровов и необходимости тщательного наблюдения за данной реакцией. Наибольший риск развития изменений со стороны кожи, связанных с синдромом Стивенса - Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, проявляется в течение первых недель лечения.

Если появятся кожные симптомы синдрома Стивенса - Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (например, кожные пузырьчатые высыпания или энантемы), следует прекратить применение сульфаметоксазола.

Наилучшие результаты лечения при появлении синдрома Стивенса - Джонсона и токсический эпидермальный некролиз достигаются в случае их ранней диагностики и немедленного прекращения приема подозреваемого продукта. Ранняя диагностика связана с лучшим прогнозом.

Если у пациента диагностирован синдром Стивенса - Джонсона или токсический эпидермальный некролиз, нельзя повторно принимать сульфаметоксазол.

В начале лечения риск возникновения генерализованной фебрильной эритемы с пустулами, что может быть проявлением острого генерализованного экзантематозный пустулез (см. Раздел «Побочные реакции»); при возникновении подобных симптомов следует немедленно прекратить и больше никогда повторно не применять тримоксазол ни в качестве монотерапии, ни в сочетании с другими препаратами.

Описанные редкие случаи опасных для жизни осложнений, связанных с применением сульфаниламидов, в том числе: острый некроз печени, агранулоцитоз, мегалобластная анемия и другие поражения костного мозга, а также повышенная чувствительность со стороны дыхательных путей.

Кроме исключительных случаев, Бисептол 480 не следует назначать пациентам с серьезными устойчивыми изменениями клеточного состава крови. Время от времени препарат назначали пациентам, которые получали цитотоксические средства для лечения лейкемии, при этом не наблюдалось признаков никаких побочных эффектов со стороны костного мозга или периферической крови.

Учитывая вероятность гемолиза, Бисептол 480 не следует назначать пациентам с некоторыми гемоглобинопатиями (Hb-Цюрих, Hb-Кельн), за исключением случаев крайней необходимости и только в минимальных дозах.

У пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G-6-PD) может развиваться гемолиз.

Лечение следует немедленно прекратить при первом появлении кожных высыпаний или любых других серьезных побочных реакций.

У пациентов с заболеваниями системы кровообращения и дыхательной системы, особенно после введения высоких доз лекарственного средства, может наступить значительное гипергидратация.

Чтобы свести к минимуму риск побочных реакций, длительность лечения Бисептолом 480 должна быть как можно меньше, в частности у пациентов пожилого возраста. При нарушении функции почек дозу следует корректировать в соответствии с инструкциями по дозированию, изложенных в разделе «Способ применения и дозы».

У пациентов с риском гиперкалиемии и гипонатриемии оправдан тщательный контроль калия и натрия в плазме крови.

У больных СПИДом, которые получали тримоксазол для лечения инфекции, вызванной *Pneumocystis jiroveci*, побочные реакции, такие как сыпь, лихорадка, лейкопения, повышение уровня сывороточных аминотрансфераз, гиперкалиемии и гипонатриемии, встречаются чаще.

Тяжелая устойчивая диарея во время или после лечения может указывать на псевдомембранозный колит, требует неотложного лечения. В таких случаях необходимо прекратить прием

Бисептол 480 и начать соответствующие диагностические и лечебные мероприятия (например, ванкомицин по 250 мг 4 раза в сутки внутрь). Антиперистальтические препараты в таких случаях противопоказаны.

Если Бисептол 480 принимать в течение длительного периода времени, необходим регулярный общий анализ крови. При значительном уменьшении количества форменных элементов крови ниже нормального уровня прием Бисептола 480 необходимо прекратить.

Редко, обычно у истощенных больных, при применении сульфаниламидов наблюдалось образование кристаллов в моче.

Во время длительного лечения необходимо осуществлять мониторинг функции почек и мочевыделительной системы, особенно для пациентов с нарушением функции почек.

Чтобы предотвратить развитие кристаллурии на фоне лечения, следует обеспечить достаточное потребление жидкости и диурез. Наличие кристаллов в свежей моче отмечалось редко, но наблюдались в охлажденной моче пациентов в период лечения. У пациентов с гипоальбуминурией риск образования кристаллов может повышаться.

Поскольку Бисептол 480, подобно другим антибиотикам, может уменьшать эффект пероральных контрацептивов, пациенткам необходимо советовать принимать дополнительные противозачаточные способы при лечении Бисептолом 480.

Длительное лечение Бисептолом 480 может приводить к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов и грибов. В случае суперинфекции необходимо немедленно начать соответствующее лечение.

При лечении пациентов с нарушением функции щитовидной железы необходима осторожность.

Не следует назначать Бисептол 480 пациентам с диагностированной порфирией или пациентам с риском развития острой порфирии. Применение в качестве триметоприма, так и сульфаниламидов (хотя это не характерно для сульфаметоксазола) связывают с обострением клинических симптомов.

У пациентов пожилого возраста или пациентов с нарушением функции почек могут наблюдаться изменения со стороны крови, указывающие на дефицит фолиевой кислоты. Они исчезают после назначения фолиевой кислоты (5-10 мг в сутки).

Необходима осторожность при лечении пациентов с дополнительными факторами риска развития дефицита фолиевой кислоты, которыми являются, например, лечение фенитоином или другими антагонистами фолиевой кислоты и недостаточное питание.

Сообщалось о случаях панцитопении у пациентов, принимавших комбинацию триметоприма и метотрексата (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Установлено, что триметоприм обладает побочным действием на метаболизм фенилаланина. Однако это не касается пациентов с фенилкетонурией, которые придерживаются соответствующей диеты.

Лица с «медленным ацелированием» могут иметь повышенный риск реакций идиосинкразии на сульфаниламиды.

Не следует применять препарат Бисептол 480 при лечении фарингита, вызванного бета-гемолитическим стрептококком группы А, из-за незначительной чувствительности по сравнению с пенициллинами.

Бисептол 480 - лекарственное средство, содержащее два антибактериальных препарата - следует применять только в случаях, когда, по мнению врача, польза от лечения превышает потенциальный риск. Следует учесть возможность применения одного эффективного антибактериального препарата.

Это лекарственное средство содержит 12,4% (об / об) этанола 96%, то есть до 500 мг на дозу, что эквивалентно 11,88 мл пива, 4,95 мл вина на дозу. Вреден для

пациентов, больных алкоголизмом. Следует быть осторожным при применении беременным и кормящим грудью, детям и пациентам с заболеваниями печени и болезнью эпилепсией.

Лекарственное средство содержит пропиленгликоль (2,1 г в 5 мл) - это может вызвать симптомы, схожие с возникающими при употреблении алкоголя.

Лекарственное средство содержит 1,5 ммоль / 5 мл (34,5 мг / 5 мл) натрия - это следует учитывать при лечении пациентов, придерживающихся диеты с контролем натрия, и пациентов с нарушением функции почек.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Бисептол 480 обычно не оказывает непосредственного влияния на способность управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами. Однако существует вероятность возникновения побочных эффектов со стороны нервной системы и психики, которые могут влиять на эту способность, в некоторых случаях - в значительной степени (см. Раздел «Побочные реакции»).

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Сульфаметоксазол и триметоприм проникают через плацентарный барьер. Нет достоверных данных по применению котримоксазола беременным. Исследования показали возможную связь между действием антагонистов фолиевой кислоты и развитием повреждений у плода. Триметоприм является антагонистом фолиевой кислоты, в исследованиях, проводившихся на животных, обе действующие вещества вызывали аномалии развития плода.

Не следует применять тримоксазол в период беременности, особенно в I триместре, кроме случаев с абсолютной необходимостью. При необходимости его применения беременным необходимо рассмотреть возможность применения фолиевой кислоты.

Сульфаметоксазол конкурирует с билирубином за место связывания с альбуминами плазмы крови. Если лекарственное средство применяли матери непосредственно перед родами, значительные концентрации лекарственного средства, полученные из организма матери, хранятся у новорожденного в течение нескольких дней, и существует риск осаждения билирубина или усиление гипербилирубинемии, с чем теоретически связан риск развития ядерной желтухи. Особенно это касается новорожденных детей с повышенным

риском развития гипербилирубинемии, особенно у недоношенных детей и у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Кормления грудью

Поскольку триметоприм и сульфаметоксазол проникают в грудное молоко, кормление грудью во время приема Бисептола 480 не рекомендуется, особенно для детей с гипербилирубинемией или риском ее развития.

Кроме того, следует избегать применения котримоксазола новорожденным в возрасте до 8 недель, несмотря на риск гипербилирубинемии новорожденных.

Способ применения и дозы

Бисептол 480, концентрат для приготовления раствора для инфузий, предназначен только для внутривенного введения. Развести перед применением.

Препарат Бисептол 480 необходимо разводить непосредственно перед применением. При смешивании препарата Бисептол 480 с растворами для инфузий полученную смесь необходимо энергично встряхивать для полного смешивания. В случае выявления осадка или при появлении кристаллов в разведенном концентрате его следует уничтожить и приготовить новую инфузию. Рекомендуется такая схема разводки препарата Бисептол 480:

1 ампула (5 мл) препарата Бисептол 480 в 125 мл раствора для инфузий;
2 ампулы (10 мл) препарата Бисептол 480 в 250 мл раствора для инфузий;
3 ампулы (15 мл) препарата Бисептол 480 в 500 мл раствора для инфузий.
Для разведения препарата Бисептол 480 применять такие растворы для инфузий

- 5% и 10% раствор глюкозы;
- 0,9% раствор натрия хлорида;
- раствор Рингера;
- 0,45% раствор натрия хлорида с 2,5% раствором глюкозы.

Не следует применять другие растворы для разведения препарата Бисептол 480, кроме вышеупомянутых.

Приготовленный раствор препарата нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

Инфузия препарата должна длиться примерно 60-90 минут и зависит от степени гидратации пациента.

Если пациенту противопоказано введение большого количества жидкости, допускается применение большей концентрации котримоксазолу - 5 мл в 75 мл

5% глюкозы. Готовый раствор препарата следует вводить не более 1 часа.

Неиспользованный раствор следует вылить.

Острые инфекции

Взрослые и дети старше 12 лет

Обычно применять по 2 ампулы (10 мл) каждые 12 часов.

Дети до 12 лет

Из расчета 30 мг сульфаметоксазола и 6 мг триметоприма на 1 кг массы тела в сутки в 2 приема:

дети в возрасте от 6 недель до 5 месяцев: 1,25 мл каждые 12 часов;

дети в возрасте от 6 месяцев до 5 лет 2,5 мл каждые 12 часов;

дети в возрасте от 6 до 12 лет 5 мл каждые 12 часов.

В случае очень тяжелых инфекций во всех возрастных группах дозы можно повысить на 50%.

Лечение Бисептолом 480, концентратом для приготовления раствора для инфузий, должно продолжаться как минимум пять дней или в течение двух дней после исчезновения симптомов заболевания.

Пациенты с почечной недостаточностью

Взрослым и детям старше 12 лет (данные в отношении детей в возрасте до 12 лет отсутствуют) дозу следует модифицировать в зависимости от клиренса креатинина.

КК (мл / мин)	Дозирование
Выше 30 мл / мин	Обычная доза
От 15 до 30 мл / мин	1/2 обычной дозы
Ниже 15 мл / мин	Применение не рекомендуется

Рекомендуется определения концентрации сульфаметоксазола в сыворотке крови каждые 2-3 дня в образцах, взятых из 12 часов после введения препарата Бисептол 480. Если общая концентрация сульфаметоксазола превышает 150 мкг / мл, лечение следует прекратить до снижения концентрации менее 120 мкг / мл.

*Пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci* (ранее *P. carinii*)*

Из расчета 100 мг сульфаметоксазола и 20 мг триметоприма на 1 кг массы тела в сутки в 2 или более приемы. При первой возможности лечения нужно перевести на пероральную лекарственную форму. Курс лечения не должен превышать 14 дней. Целью терапии является достижение максимальной концентрации триметоприма в плазме или в сыворотке крови, равную или больше 5 мкг / мл.

Для профилактики необходимо обычная дозировка препарата (внутривенно или внутрь, если возможно) в течение всего периода риска.

Токсоплазмоз

Для лечения или профилактики токсоплазмоза дозы не установлены, и решение должно основываться на клиническом опыте врача.

С целью профилактики предполагается такое же дозы, что и при профилактике ПЦП (пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci*).

Пациенты пожилого возраста

См. «Особенности применения».

Пациенты с нарушением функции печени

Нет данных относительно дозирования для пациентов с нарушением функции печени.

Дети

Применять детям в возрасте от 6 недель.

Передозировка

Максимальная доза, переносится человеком неизвестна. Симптомы острой передозировки: тошнота, рвота, диарея, колики, головная боль, вертиго, головокружение, сонливость, потеря сознания, спутанность сознания, лихорадка, интеллектуальные и зрительные расстройства, желтуха, нарушение состава крови, в тяжелых случаях - кристаллурия, гематурия и анурия.

Симптомы хронической передозировки: угнетение кроветворения (тромбоцитопения, лейкопения, мегалобластная анемия), а также другие патологические изменения картины крови вследствие недостаточности фолиевой кислоты.

Лечение. В случае установленного, подозреваемого или случайной передозировки следует немедленно отменить препарат. Усиление почечной

экскреции путем форсированного диуреза (подщелачивание мочи способствует выведению сульфаметоксазола), гемодиализ (перитонеальный диализ неэффективен). Необходимо контролировать картину крови и уровень электролитов. При выраженных патологических изменениях картины крови или желтухи назначать специфическое лечение. Для устранения влияния триметоприма на кроветворение можно назначить фолиат кальция в дозе 3-6 мг в течение 5-7 дней.

Побочные реакции

Основными побочными эффектами являются кожные реакции и легкие желудочно-кишечные расстройства, наблюдаемые на фоне лечения примерно в 5% случаев.

Инфекции и паразитарные заболевания: грибковые инфекции, а именно: кандидоз, псевдомембранозный колит.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, эозинофилия, агранулоцитоз, анемия (мегалобластная, иммуногемолитическая, апластическая), метгемоглобинемия, панцитопения, нейтропения, полицитемия, пурпура, гемолиз у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Чаще всего выявлены изменения со стороны крови были легкими, бессимптомными и обратными после прекращения приема препарата.

Большинство изменений не сопровождалось клиническими симптомами, однако в отдельных случаях они могут переходить в тяжелое состояние, особенно у пациентов пожилого возраста, пациентов с нарушением функции печени или почек, а также у пациентов с дефицитом фолиевой кислоты.

Зарегистрированные летальные случаи у пациентов из группы высокого риска, поэтому перед применением следует проводить тщательный мониторинг.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, а именно: лихорадка, лекарственная лихорадка, ангионевротический отек, крапивница, анафилактоидные реакции и сывороточная болезнь, узелковый периартериит, аллергический васкулит, аллергический миокардит, системная красная волчанка, реакции гиперчувствительности, геморрагический васкулит (пурпура Геноха - Геноха). Тяжелые реакции гиперчувствительности, ассоциированные с ПЦП, кожная сыпь, лихорадка, нейтропения, тромбоцитопения, повышение уровня печеночных трансаминаз, гиперкальциемия, гипонатриемия, рабдомиолиз.

Нарушение обмена веществ и питания: гиперкалиемиа, гипогликемия, гипонатриемия, снижение аппетита, метаболический ацидоз, повышение уровня калия в сыворотке крови - у значительной части пациентов с пневмонией, вызванной *Pneumocystis jiroveci*, высокие дозы триметоприма обуславливают прогрессирующее, но обратимое повышение концентрации калия в сыворотке крови. У пациентов с нарушением обмена калия или почечной недостаточностью или у тех, кто принимает препараты, которые индуцируют гиперкалиемию, триметоприм очень часто может привести к гиперкалиемии (более чем 60% пациентов), даже при применении в рекомендуемых дозах. Для таких пациентов необходимо обеспечить тщательный мониторинг уровня калия.

Гипонатриемия

Гипогликемия у пациентов, не страдающих сахарным диабетом, обычно развивается в первые несколько дней лечения. Особый риск имеют пациенты с нарушением функции почек, заболеваниями печени или недостаточным питанием, а также те, кто принимает высокие дозы триметоприма-сульфаметоксазола.

Анорексия

Со стороны психики: галлюцинации, депрессия, психические расстройства, апатия, бессонница, повышенная утомляемость, нарушение сна. Делирий и психоз, в частности у пациентов пожилого возраста. Лекарственное средство содержит пропиленгликоль это может вызвать симптомы, схожие с возникающими при употреблении алкоголя.

Со стороны нервной системы: нейропатия (в том числе периферический неврит и парестезии), увеит. Асептический менингит или менингитоподобные симптомы, атаксия, судороги, вертиго, шум в ушах, головная боль, головокружение.

Симптомы асептического менингита были обратимыми после отмены препарата, но восстанавливались после повторного применения триметоприма или сульфаметоксазола отдельно.

Со стороны органов дыхания и органов средостения: пневмонит с эозинофильной инфильтрацией, одышка, кашель, поверхностное дыхание, легочные инфильтраты. Кашель, поверхностное дыхание, легочные инфильтраты могут быть ранними показателями дыхательной гиперчувствительности, которые очень редко имели летальный исход.

Со стороны пищеварительного тракта: тошнота (с рвотой или без), анорексия, стоматит, глоссит, гингивит, диарея, псевдомембранозный энтероколит, острый

панкреатит у тяжело больных пациентов, гастрит, боль в животе.

Со стороны пищеварительной системы: повышение уровня трансаминаз и билирубина, гепатит, холестаз, желтуха, некроз печени, синдром исчезновения желчных протоков, фульминантной гепатит, воспаление паренхимы печени.

Холестатическая желтуха и гепатонекроз могут иметь летальный исход.

Со стороны кожи: высыпания. Следует немедленно отменить препарат при появлении первых признаков высыпания. Эти побочные эффекты в большинстве случаев являются легкими и быстро исчезают после отмены препарата.

Как и при приеме других лекарственных средств, содержащих сульфаниламиды, очень редкими побочными эффектами являются синдром Стивенса - Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), пурпура, пурпура Геноха - Геноха, светочувствительность, эксфолиативный дерматит, стойкое медикаментозное высыпания, полиморфная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез. Синдром Лайелла связан с высокой летальностью. Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия, рабдомиолиз.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушение функции почек и почечная недостаточность, олигурия, анурия, интерстициальный нефрит, повышенный уровень азота мочевины крови, повышенный уровень креатинина сыворотки крови, кристаллурия. Сульфаниламиды, в том числе Бисептол 480, могут усиливать диурез, в частности у пациентов с отеками, обусловленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Общие нарушения и реакции в месте введения: реакции в месте введения, боль и раздражение по ходу вены, флебит.

Побочные эффекты у ВИЧ-инфицированных пациентов

ВИЧ-инфицированные пациенты с частыми сопутствующими заболеваниями и их лечением обычно получают длительную профилактику или лечение пневмонии, вызванной *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*), с применением высоких доз Бисептола 480. Кроме небольшого количества дополнительных побочных эффектов, профиль побочных эффектов у таких пациентов является подобным профилю в популяции пациентов, которые не являются ВИЧ-инфицированными. Однако некоторые побочные эффекты наблюдаются чаще (примерно у 65% пациентов) и часто более тяжелыми, что вызывает необходимость в прерывании курса лечения Бисептолом 480 в 20-25% пациентов.

В частности, дополнительно или с более высокой частотой наблюдались нижеприведенные побочные реакции

Со стороны системы крови и лимфатической системы: в основном нейтропения, но также анемия, лейкопения, гранулоцитопения и тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Со стороны иммунной системы: лихорадка, обычно в связи с кожными высыпаниями, аллергические реакции, такие как ангионевротический отек, анафилактоидные реакции и сывороточная болезнь, реакции гиперчувствительности.

Со стороны обмена веществ и питания: гиперкалиемия. У таких пациентов необходимо обеспечить тщательный мониторинг уровня калия в сыворотке крови гипонатриемия, гипогликемия.

Со стороны психики нарушения: острый психоз.

Со стороны нервной системы: нейропатия (в том числе периферический неврит и парестезии), галлюцинации, увеит. Асептический менингит или менингитоподобные симптомы, атаксия, судороги, тремор в покое по типу болезни Паркинсона, иногда в сочетании с апатией, судороги стоп и размахистая походка, вертиго, шум в ушах.

Со стороны органов дыхания: пневмонит с эозинофильной инфильтрацией.

Со стороны пищеварительного тракта: анорексия, тошнота с рвотой или без, а также диарея, стоматит, глоссит, панкреатит.

Со стороны пищеварительной системы: повышение уровня печеночных ферментов / трансаминаз, холестатическая желтуха, тяжелый гепатит.

Со стороны кожи: макулопапулезная сыпь, которые быстро проходят после отмены препарата, обычно с зудом, фотосенсибилизация, мультиформная эритема, синдром Стивенса - Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), пурпура Геноха - Геноха.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия, рабдомиолиз.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушение функции почек, азотемия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, кристаллурия, сульфаниламиды, в том числе Бисептол 480, могут усиливать диурез, в частности у пациентов с отеками, обусловленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Побочные реакции, связанные с инфекцией *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*), что приводит к пневмоцистной пневмонии (ПЦП): тяжелые реакции повышенной чувствительности, сыпь, лихорадка, нейтропения, тромбоцитопения, повышение уровня печеночных трансаминаз, рабдомиолиз, гипокальциемия, гипонатриемия.

При применении высоких доз в терапии ПЦП наблюдались тяжелые реакции повышенной чувствительности, что потребовало отмены препарата. При проявлении признаков угнетения функции костного мозга пациенту следует назначить коррективы недостатка фолата кальция (5-10 мг / сут).

Тяжелые реакции повышенной чувствительности наблюдались у пациентов с ПЦП, которым повторно назначали лечение триметопримом и сульфаметоксазол после перерыва в несколько дней.

Рабдомиолиз наблюдали у ВИЧ-положительных пациентов, принимающих тримоксазол с профилактической целью или для лечения ПЦП.

Срок годности

2,5 года.

Не применять после истечения срока годности.

Срок годности после разведения

Доказано физическую и химическую стабильность лекарственного средства в течение 6 часов после разведения при 25 ° C. С микробиологической точки зрения препарат после разведения следует использовать сразу после приготовления. Если разведенный препарат не был использован сразу после приготовления, ответственность за время и условия хранения несет потребитель.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° C. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость

Готовый раствор для инфузий препарата Бисептол 480 не следует смешивать с другими лекарственными средствами. Для приготовления раствора препарата необходимо применять только те растворители, указанные в разделе «Способ применения и дозы».

Упаковка

По 5 мл концентрата в ампулах из бесцветного стекла (над местом разлома ампулы является белая или красная точка и ободок желтого цвета); по 5 ампул в контурной ячейковой упаковке;
по 2 контурные упаковки в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Варшавский фармацевтический завод Польфа АО.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Ул. Каролькова 22/24, 01-207 Варшава, Польша.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).