

## **Состав**

действующие вещества: сульфаметоксазол, триметоприм (co-trimoxazole);

1 таблетка 400 мг/80 мг содержит сульфаметоксазола 400 мг, триметоприма 80 мг;

другие составляющие: крахмал картофельный, тальк, магния стеарат, спирт поливиниловый.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

таблетки 400 мг/80 мг – таблетки белого цвета с желтоватым оттенком, круглой формы, плоские с обеих сторон, с гладкой поверхностью, с цельными краями, с фаской, с одной стороны гравированные чертой «-», над которой находятся буквы «Bs».

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противомикробные средства для системного применения.

Код АТХ J01E E01.

## **Фармакодинамика**

Комбинированное бактерицидное лекарственное средство, содержащее сульфаметоксазол – сульфаниламид со средней продолжительностью действия, ингибирующее синтез фолиевой кислоты путем конкурентного антагонизма с парааминобензойной кислотой, и триметоприм – ингибитор бактериальной редуктазы дегидрофолиевой кислоты. Смесь этих веществ в соотношении 5 к 1 называется ко-тримоксазолом.

Сочетание компонентов, действующее на одну цепь биохимических превращений, способствует синергизму противобактериального действия и более медленному развитию нечувствительности бактерий.

Ко-тримоксазол активен *in vitro* против *E.coli* (в том числе энтеропатогенных штаммов), индолоположительных штаммов *Proteus spp.* (в том числе *P.vulgaris*), *Morganella morganii*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter sp.*, *Haemophilus*

influenzae, Str.pneumoniae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Neisseria gonorrhoeae, Pneumocystis.

## **Фармакокинетика**

Оба компонента лекарственного средства быстро всасываются в кровь из пищеварительного тракта. Максимальная концентрация обеих составляющих в сыворотке достигается через 1-4 часа после перорального приема. Триметоприм связывается с белками сыворотки на 70%, сульфаметоксазол – на 44-62%.

Распределение обоих компонентов отличается: сульфаметоксазол распределяется исключительно во внеклеточной среде, триметоприм – во всех жидкостях организма.

Высокая концентрация триметоприма определяется в секрете бронхиальных желез, предстательной железе и желчи. Концентрация сульфаметоксазола в жидкостях организма несколько ниже. Оба соединения в высоких концентрациях появляются в мокроте, выделениях влагалища и жидкости среднего уха.

Объем распределения сульфаметоксазола составляет 0,36 л/кг, триметоприма – 2,0 л/кг.

Оба компонента метаболизируются в печени: сульфаметоксазол – путем ацетилирования и связывания с глюкуроновой кислотой, триметоприм – путем окисления и гидроксилирования.

Выводится в основном почками путем фильтрации и активной канальцевой секреции.

Концентрация активных соединений в моче значительно выше, чем в крови. В течение 72 часов с мочой выводится 84,5% принятой дозы сульфаметоксазола и 66,8% – триметоприма.

Период полувыведения составляет 10 часов для сульфаметоксазола и 8-10 часов – для триметоприма. В случае почечной недостаточности период полувыведения обоих компонентов удлиняется.

Сульфаметоксазол и триметоприм попадают в грудное молоко и поступают в кровоток плода.

Дети и подростки

Фармакокинетика обоих компонентов лекарственного средства Бисептол (триметоприма и сульфаметоксазола) у детей и подростков с нормальной

функцией почек зависит от возраста. Отмечалось снижение скорости выведения триметоприма и сульфаметоксазола у детей первых двух месяцев жизни, однако затем скорость выведения и общий клиренс как триметоприма, так и сульфаметоксазола повышается, а период полувыведения снижается. Такие изменения фармакокинетики наиболее выражены у детей от 1,7 до 24 месяцев и уменьшаются с возрастом, если сравнивать детей младшего возраста (от 1 до 3,6 года), детей от 7,5 до 10 лет и взрослых (см. раздел "Способ применения и дозы").

## **Показания**

Применять для лечения инфекций, вызванных чувствительными к лекарственному средству патогенными микроорганизмами, если преимущество от такого лечения превышает возможный риск; необходимо решить вопрос о возможности применения только одного антибактериального средства. Принимая решение о назначении лекарственного средства Бисептол, необходимо учесть официальные рекомендации по соответствующему применению антибактериальных средств.

Инфекции ЛОР-органов и дыхательных путей: острый и хронический бронхит, бронхоэктазы, пневмония (в том числе вызванная *Pneumocystis jirovecii*), фарингит, ангина (при инфекциях, вызванных  $\beta$ -гемолитическими стрептококками группы А, частота отит.

Инфекции почек и мочевыводящих путей: острый и хронический цистит, пиелонефрит, уретрит, простатит, мягкий шанкр.

Инфекции пищеварительного тракта: брюшной тиф и паратиф, шигеллозы (вызванные чувствительными штаммами *Shigella flexneri* и *Shigella sonnei*, если показана антибактериальная терапия), диарея путешественника, вызванная энтеротоксическими штаммами *Escherichia coli*, холеров (

Другие бактериальные инфекции: острый и хронический остеомиелит, бруцеллез, нокардиоз, актиномикоз, токсоплазмоз, американский бластомикоз.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к триметоприму и сульфаметоксазолу (включая сульфаниламидные производные, противодиабетические средства сульфонилмочевины, а также тиазидные диуретики) и вспомогательные вещества лекарственного средства.
- Острый гепатит, нарушение функции печени, тяжелая печеночная недостаточность, включая диагностированное повреждение паренхимы

печени, порфирия.

- заболевания крови, нарушения гемопоэза, тяжелые гематологические нарушения, мегалобластная анемия, вызванная дефицитом фолиевой кислоты, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (угроза развития гемолиза);
- Тяжелая почечная недостаточность, характеризующаяся клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, если нет возможности определения концентрации лекарственного средства в плазме крови (за исключением случаев проведения гемодиализа).
- Лекарственное средство противопоказано пациентам, которые проходят курс химиотерапии.
- Лекарственное средство нельзя назначать в комбинации с дофетилидом.
- Детский возраст до 6 лет (для данной лекарственной формы).

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Лабораторные тесты: триметоприм может повлиять на результаты определения содержания креатинина в сыворотке/плазме крови посредством реакции щелочного пикрата. Это может привести к повышению концентрации креатинина в сыворотке крови на 10%. Клиренс креатинина снижается: почечная канальцевая секреция креатинина снижается с 23% до 9%, в то время как клубочковая фильтрация остается неизменной.

Нестероидные противовоспалительные средства, противодиабетические производные сульфонилмочевины, дифенин,

косвенные антикоагулянты, барбитураты увеличивают риск побочных эффектов.

Аскорбиновая кислота увеличивает кристаллурю.

У больных, применяющих Бисептол и циклоспорины после пересадки почки, может наблюдаться обратимое ухудшение функции почек, что проявляется повышением уровня креатинина и, вероятно, обусловлено действием триметоприма.

Триметоприм имеет незначительное родство с человеческой дегидрофолатной редуктазой, но может повысить токсичность метотрексата, особенно в присутствии других факторов риска: пожилой возраст, гипоальбунемия, нарушение функции почек, угнетение костного мозга. Такое побочное действие может проявиться особенно тогда, когда метотрексат применяется в большой дозе. Рекомендуются лечить таких пациентов фолиевой кислотой или фолиномом кальция, чтобы предотвратить влияние на гемопоэз.

У больных, применяющих триметоприм и метотрексат, были описаны случаи панцитопении.

Котримоксазол увеличивает концентрацию свободной фракции метотрексата в сыворотке за счет вытеснения его из связей с белками.

Бисептол® может потенцировать действие лекарственных средств, метаболизирующихся СУР2С8 (например, пиоглитазон, репаглинид, розиглитазон паклитаксел, амиодарон, дапсон, репаглинидин, розиглитазон и пиоглитазон) или СУР2С9 (например, глипизид и например ), что приводит к повышению риска развития гипогликемии. Может потребоваться дополнительный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Паклитаксел и амиодарон обладают узким терапевтическим индексом. Если пациент получает паклитаксел или амиодарон, следует рассмотреть вопрос о назначении альтернативного антибиотика.

И дапсон, и Бисептол могут вызвать метгемоглобинурию. За пациентами, получающими дапсон в комбинации с Бисептолом, следует наблюдать на предмет метгемоглобинурии. По возможности следует назначать альтернативные методы лечения.

Зидовудин: в некоторых случаях одновременное применение ко-тримоксазола и зидовудина повышает риск гематологических нарушений, обусловленных ко-тримоксазолом. В случае необходимости одновременного применения ко-тримоксазола и зидовудина следует проводить мониторинг показателей крови.

Варфарин: обнаружено, что котримоксазол усиливает антикоагулянтную активность варфарина путем стереоселективного ингибирования его метаболизма. Сульфаметоксазол может вытеснять варфарин из соединения альбуминами плазмы *in vitro*. Поэтому во время лечения ко-тримоксазолом целесообразно тщательный контроль антикоагулянтной терапии.

У больных, применяющих индометацин, может увеличиваться концентрация сульфаметоксазола в крови. Описан один случай токсического делирия после одновременного приема Бисептола и амантадина.

При одновременном применении ко-тримоксазола с лекарственными средствами, образующими катионы в физрастворе рН и частично выводимыми почками путем активной секреции (например, прокаинамид, амантадин), может происходить конкурентное ингибирование этого процесса, что может вызвать повышение концентрации в плазме крови одного или препаратов.

Рифампицин: отмечено, что при одновременном применении котримоксазола и рифампицина в течение недели происходит сокращение периода полувыведения триметоприма. Однако это не имеет существенного клинического значения.

Триметоприм нельзя применять вместе с дофетилидом. Назначение триметоприма 260 мг и сульфаметоксазола 800 мг дважды в день в комбинации с дофетилидом 500 мг дважды в день в течение 4 дней приводит к повышению максимальной концентрации дофетилида, что приводит к серьезным вентрикулярным аритмиям.

У больных пожилого возраста сочетание ко-тримоксазола с некоторыми мочегонными препаратами, особенно тиазидами, увеличивает риск тромбоцитопении с пурпурой или без.

Котримоксазол может повышать концентрацию дигоксина в сыворотке крови, особенно у пациентов пожилого возраста.

При одновременном применении с трициклическими антидепрессантами снижается активность последних.

Препарат снижает надежность пероральной контрацепции, поэтому необходимо советовать пациенткам принимать дополнительные противозачаточные меры во время лечения Бисептолом.

Препарат тормозит метаболизм фенитоина: у лиц, применяющих оба препарата, длительность полувыведения фенитоина увеличивается примерно на 39%, а клиренс фенитоина снижается примерно на 27%.

При одновременном назначении лекарственного средства с пириметамином, применяемым для профилактики малярии в дозе выше 25 мг/нед, у пациентов может развиваться мегалобластная анемия.

Ламивудин: применение триметоприма и сульфаметоксазола в дозе 800 мг + 160 мг (ко-тримоксазола) повышает влияние ламивудина на организм на 40% из-за содержания триметоприма. Ламивудин не влияет на фармакокинетику триметоприма или сульфаметоксазола.

Гиперкалиемия: следует соблюдать осторожность у пациентов, принимающих любые другие лекарственные средства, которые могут вызвать гиперкалиемию, например ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов и калийсберегающие диуретики, такие как спиронолак. Одновременное применение с ними триметоприма-сульфаметоксазола (ко-тримоксазола) может привести к клинически значимой гиперкалиемии.

Фолиновая кислота: показано, что дополнительное применение фолиновой кислоты влияет на противомикробную эффективность триметоприма-сульфаметоксазола. Это наблюдалось при профилактике и лечении пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*.

Азатиоприн: отмечены противоречивые клинические сообщения о взаимодействии между азатиоприном и триметопримом-сульфаметоксазолом, которое приводило к серьезным гематологическим нарушениям.

## **Особенности применения**

Описаны редкие случаи опасных для жизни осложнений, связанных с применением сульфаниламидов, в том числе синдром Стивенса - Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, фульминантный некроз печени, апластическая анемия, агранулоцитоз, другие нарушения состава крови и гиперчувствительность дыхательных путей.

Сообщалось о появлении опасных для жизни кожных реакций: синдром Стивенса - Джонсона и токсический эпидермальный некролиз - в связи с применением сульфаметоксазола.

Следует сообщить пациентам о субъективных и объективных симптомах кожных реакций и необходимости тщательного наблюдения. Наибольший риск появления серьезных кожных реакций (синдрома Стивенса - Джонсона и токсического эпидермального некролиза) наблюдается в первые недели лечения.

Лечение Бисептолом следует прекратить в случае появления субъективных или объективных симптомов синдрома Стивенса - Джонсона или токсического эпидермального некролиза (таких как внезапное развитие кожных сыпей, часто с пузырьками или поражение слизистых) (см. раздел «Побочные реакции»).

Лучшие результаты в лечении синдрома Стивенса - Джонсона или токсического эпидермального некролиза наблюдаются, если проведена ранняя диагностика и немедленно прекращен прием лекарственного средства, вызвавшего эту реакцию. Немедленная отмена лекарственного средства улучшает прогноз.

Если во время лечения Бисептолом у пациента наблюдается синдром Стивенса - Джонсона или токсический эпидермальный некролиз, не следует в будущем назначать данное лекарственное средство.

При появлении кожной сыпи или любой другой побочной реакции (включая боль в горле, повышенную температуру тела, боль в суставах, бледность, пурпуру, желтуху, которые не могут быть объяснены другими причинами) препарат следует отменить. Кашель, одышка и развитие легочного инфильтрата могут

также являться признаками реакции гиперчувствительности. Необходимо соблюдать осторожность при применении лекарственного средства пациентам, в анамнезе которых отмечена тяжелая аллергическая реакция или бронхиальная астма.

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

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

Длительное лечение препаратом не рекомендуется. Лечение больных пожилого возраста не должно продолжаться. У больных пожилого возраста при лечении Бисептолом увеличивается риск повреждения почек или печени, тяжелых кожных реакций, угнетение функции костного мозга (включая образование кровяных телец), а также тромбоцитопения с пурпурой или без. Одновременное применение диуретиков повышает риск кровотечений.

Применение котримоксазола при стрептококковом фарингите относительно часто заканчивается неудовлетворительным результатом, поскольку не удается элиминировать бактерии. Ко-тримоксазол не предназначен для лечения фарингита и тонзиллита стрептококковой этиологии.

Триметоприм нарушает обмен фенилаланина, но при соответствующей диете не влияет на состояние больных фенилкетонурией.

Как и при назначении любых сульфонамидов, необходимо быть осторожным с больными порфирией и нарушением функции щитовидной железы. Больные, для обмена веществ которых характерно медленное ацетилирование, более склонны к развитию идиосинкразии к сульфонамидам. осторожно из-за возможного влияния на эффективность антимикробного действия (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

Следует осторожно применять Бисептол при лечении больных с недостаточной функцией печени или почек, недостатком фолиевой кислоты (например пациентов пожилого возраста, больных алкоголизмом, больных, лечащихся противосудорожными препаратами, больных с синдромом пониженного всасывания или недоедающих пациентов) и при нарушении кроветворения. Пациентам пожилого возраста, а также пациентам с возможным дефицитом

фолиевой кислоты во время лечения препаратом следует рассмотреть вопрос о дополнительном назначении фолиевой кислоты.

Для предупреждения кристаллурии и закупорки канальцев почек пациенты должны потреблять достаточное количество жидкости (по крайней мере, 1,5 л в сутки). Риск кристаллурии увеличивается при нарушении питания.

При более продолжительном лечении необходимо тщательно контролировать картину крови, функцию печени и почек. Для ослабления гематологических эффектов во время лечения можно добавлять фолиевую кислоту (5-10 мг/сут) без риска уменьшения антибактериальных эффектов препарата.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Бисептол пациентам с умственной отсталостью, связанной с X-хромосомой, поскольку дефицит фолиевой кислоты может привести к обострению психомоторных расстройств, связанных с заболеванием.

У больных СПИДом, применяющих Бисептол в связи с пневмоцистным заражением, чаще возникают следующие симптомы: сыпь, лихорадка, лейкопения, увеличение уровней аминотрансфераз, гиперкалиемия и гипонатриемия.

Сопутствующее применение лекарственных средств, вызывающих гиперкалиемию, в том числе ко-тримоксазол, в сочетании со спиронолактоном, может привести к тяжелой гиперкалиемии.

Во время лечения следует избегать прямого солнечного облучения или использовать защитную одежду и/или фотозащитные препараты во время лечения в связи с фоточувствительностью.

При приеме котримоксазола (так же, как и при приеме других антибактериальных средств) может развиваться псевдомембранозный колит.

Характер течения болезни может быть от легкого до угрожающего жизни. Поэтому важную роль играет правильная диагностика этого заболевания у пациентов, у которых при применении антибактериального лекарственного средства появилась диарея. Лечение антибактериальными средствами оказывает влияние на изменение физиологической флоры ободочной кишки и может вызвать чрезмерное увеличение количества анаэробных палочек. Токсины, производимые *Clostridium difficile*, являются одной из главных причин развития колита.

В случае легкого течения псевдомембранозного колита обычно достаточно прекращение приема лекарственного средства. В случаях средней тяжести и

тяжелых случаях пациентам необходимо ввести жидкость, электролиты, белок и антибактериальные средства, активные в отношении *Clostridium difficile* (метронидазол или ванкомицин). Не следует вводить лекарственные средства, подавляющие перистальтику или другие противодиарейные препараты.

Длительное лечение может приводить к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов и грибов. При суперинфекции следует немедленно начать соответствующее лечение.

При исключении других возможных причин, применение лекарственного средства связывается с метаболическим ацидозом. При подозрении метаболического ацидоза рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом.

Сочетание антибиотиков с котримоксазолом следует применять только в случаях, когда по мнению врача польза от лечения превышает потенциальный риск. Следует учесть возможность применения одного эффективного антибактериального лекарственного средства.

Воздействие на результаты лабораторных исследований. Триметоприм может влиять на результаты определения концентрации меторексата в сыворотке энзиматическим методом, но не влияет на них при радиоиммунологическом методе определения.

Котримоксазол может повышать примерно на 10% результаты теста Яффе с основным пикратом на креатинин.

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

Лекарственное средство не приводит к снижению психофизической активности и способности управлять транспортными средствами и обслуживать механизмы.

Если при лечении развиваются побочные эффекты со стороны нервной системы (головокружение, головные боли, судороги, нервозность, чувство усталости), что может вызвать снижение скорости психомоторных реакций, следует избегать управления автотранспортом и работы со сложными механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Бисептол нельзя применять в период беременности и кормления грудью.

Применение в период беременности

Нет достоверных данных по применению триметоприма и сульфаметоксазола беременным. Исследования «случай в контроль» показали возможную связь между действием антагонистов фолиевой кислоты и возникновением повреждений у плода.

Триметоприм является антагонистом фолиевой кислоты, и в исследованиях, проводимых на животных, оба действующих вещества приводили к аномалии развития плода.

Не следует применять котримаксозол в период беременности, особенно в I триместре, кроме случаев абсолютной необходимости. При необходимости применения ко-тримаксозола беременным следует рассмотреть возможность дополнительного применения фолиевой кислоты.

Сульфаметоксазол конкурирует с билирубином за место связывания с альбуминами плазмы крови. При применении лекарственного средства перед родами значительные концентрации препарата, полученные от матери, сохраняются у новорожденного в течение нескольких дней, а также существует риск осаждения билирубина или усиления гипербилирубинемии, с чем теоретически связан риск развития ядерной желтухи. Особенно это касается новорожденных детей с повышенным риском развития гипербилирубинемии, таких как недоношенные дети и дети с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

**Применение в период кормления грудью**

Компоненты ко-тримоксазола (триметоприм и сульфаметоксазол) проникают в грудное молоко. Следует избегать применения котримоксазола на поздних этапах беременности и в период кормления грудью, а также матерям или младенцам с гипербилирубинемией или риском ее развития. Кроме того, следует избегать применения ко-тримоксазола детям до восьми недель, ввиду риска развития гипербилирубинемии новорожденных.

Котримоксазол не следует применять у младенцев в течение первых 6 недель жизни.

### **Способ применения и дозы**

Взрослые и дети от 12 лет. Обычная начальная доза составляет 2 таблетки Бисептола 400 мг/80 мг или 8 таблеток Бисептола 100 мг/20 мг 2 раза в сутки (утром и вечером). Принимать после еды, запивать большим количеством жидкости. При тяжелых инфекциях можно назначать более высокие суточные дозы – до 3 таблеток Бисептола 400 мг/80 мг или 12 таблеток Бисептола 100

мг/20 мг 2 раза в сутки. Для поддерживающей терапии продолжительностью более 14 дней рекомендуется принимать по 1 таблетке Бисептола 400 мг/80 мг или 4 таблетки Бисептола 100 мг/20 мг 2 раза в сутки.

Дети 6-12 лет. Рекомендуемая суточная доза для детей составляет 6 мг триметоприма и 30 мг сульфаметоксазола на 1 кг массы тела. Эту дозу следует распределить на два приема.

Рекомендуемая суточная доза для детей в возрасте от 6 до 12 лет составляет 1 таблетку Бисептола 400 мг/80 мг или 4 таблетки Бисептола 100 мг/20 мг 2 раза в сутки.

Детям до 6 лет рекомендуется назначать другие лекарственные формы ко-тримоксазола (суспензия).

Продолжительность курса лечения при острых инфекциях, за исключением гонореи, должна составлять не менее 5 суток или еще через 2 дня после исчезновения симптомов заболевания. Трехдневный курс лечения может быть достаточным для женщин с неосложненным острым циститом. Однако детям при этом заболевании рекомендуется применять лекарственное средство в течение 5-7 дней. При остром бруцеллезе продолжительность лечения должна составлять не менее 4 недель, а при нокардиозе – даже больше (по 6-8 таблеток Бисептола 400 мг/80 мг в течение 3 месяцев).

Лечение пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, у взрослых и детей:

рекомендуемая доза ко-тримоксазола для лиц с подтвержденным воспалением составляет 90–120 мг/кг массы тела в сутки, которые следует принимать каждые 6 часов в течение 21 дня.

Для профилактики и лечения токсоплазмоза можно применять схему дозировки для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii* (см. выше).

При неосложненной гонорее возможен однодневный курс лечения – по 5 таблеток Бисептола® 400 мг/80 мг 2 раза в сутки (утром и вечером) или двухдневный курс лечения – по 4 таблетки Бисептола® 400 мг/80 мг 2 раза в сутки.

Профилактика инфекций, вызванных *Pneumocystis jirovecii*

Взрослые и дети в возрасте от 12 лет: 960 мг ко-тримоксазола (8 таблеток Бисептола 120 или 2 таблетки Бисептола 480) 1 раз в сутки, в течение 7 дней. При плохой переносимости средства можно рассмотреть уменьшение суточной дозы до 480 мг.

Дети 6-12 лет: 900 мг ко-тримоксазола/м<sup>2</sup> поверхности тела в сутки в двух равных дозах каждые 12 часов в течение 3 дней подряд.

Следует избегать применения лекарственного средства, кроме случаев, когда проводится гемодиализ.

Измерение плазменной концентрации сульфаметоксазола рекомендуется проводить через 2-3 дня лечения (через 12 часов после приема лекарственного средства). Если плазменная концентрация сульфаметоксазола достигает 150 мкг/мл, лечение следует приостановить до тех пор, пока концентрация сульфаметоксазола не уменьшится до 120 мкг/мл.

Пациенты, которым регулярно проводится гемодиализ, должны получать 50% обычной дозы лекарственного средства перед гемодиализом и половину от примененной дозы после окончания этой процедуры. Гемодиализ длится 4 часа, в течение которых из организма выводится 44% триметоприма и 57% сульфаметоксазола. Препарат не рекомендуется применять в те дни, когда гемодиализ не проводится.

С особой осторожностью следует применять Бисептол пациентам пожилого возраста, поскольку у этой категории пациентов чаще развиваются побочные реакции, особенно у лиц с почечной или печеночной недостаточностью или при сопутствующем применении других лекарственных средств.

## **Дети**

Лекарственное средство в форме таблеток применяют для лечения детей от 6 лет. Детям до 6 лет при необходимости применяют другие лекарственные формы лекарственного средства (суспензия).

## **Передозировка**

Неизвестно, какая доза Бисептола может быть опасной для жизни. При передозировке сульфаниламидов наблюдается отсутствие аппетита, коликовидная боль, тошнота, рвота, диарея, головокружение, головные боли, сонливость, потеря сознания. Может появиться лихорадка, гематурия и кристаллурия, при хронической передозировке может развиваться угнетение функции костного мозга, гепатит.

При остром передозировке триметоприма может возникнуть тошнота, рвота, головокружение, головные боли, психическая депрессия, спутанность сознания, угнетение функции костного мозга.

При появлении симптомов передозировки необходимо прекратить применение лекарственного средства, вызвать рвоту, принять большое количество жидкости, если диурез недостаточен, а функция почек нормальная. Подкисление мочи ускорит выведение триметоприма, но может увеличить риск кристаллизации сульфаниламида в почках. Следует контролировать картину крови, электролиты сыворотки и другие биохимические показатели больного. При появлении повреждения костного мозга или симптомов гепатита следует применить типичное лечение в таких случаях. Гемодиализ малоэффективен. Перитонеальный диализ – неэффективный.

При хроническом отравлении наблюдается угнетение функции спинного мозга, манифестирующие тромбоцитопения, лейкопения или мегалобластная анемия. В таком случае следует применить лейковорин (5–15 мг/сут).

### **Побочные реакции**

В основном соответствующие данные для оценки частоты побочных реакций не были доступны. Кроме того, частота возникновения зависит от нозологии, при которой назначается лекарственное средство.

Данные о побочных реакциях с частотой от «очень часто» до «редко» содержатся в опубликованных масштабных клинических исследованиях. Очень редкие побочные реакции наблюдались, прежде всего, во время постмаркетинговых наблюдений.

Для классификации побочных реакций по частоте их возникновения применяется следующая шкала: очень часто  $\geq 1/10$ , часто  $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ , редко  $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ , редко  $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1000$ , очень редко  $< 1/10\ 000$ , частота неизвестна – невозможно оценить частоту на основе имеющихся данных.

Частые нежелательные реакции при лечении Бисептолом – со стороны пищеварительного тракта (тошнота, рвота, отсутствие аппетита) и кожные аллергические реакции (сыпь, крапивница).

Редко могут возникать симптомы, опасные для жизни: синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), острый некроз печени.

При лечении препаратом могут возникать грибковые инфекции, такие как кандидоз.

Кроме этого, среди нежелательных эффектов есть:

Инфекции и паразитарные заболевания: часто: грибковые инфекции; очень редко: псевдомембранозный колит.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень редко: гемолитическая или апластическая анемия, мегалобластная анемия, эозинофилия, метгемоглобинемия, лейкопения, нейтропения и тромбоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения или пурпура, гемолиз у пациентов.

Со стороны иммунной системы: очень редко: аллергический миокардит, озноб, светобоязнь, анафилактические реакции (включая тяжелые, угрожающие жизни), аллергический васкулит, напоминающий пурпуру Геноха – Шенлейна, ангионевротический отек, аллергическая кожа отслойкой, сыпь, сывороточная болезнь, узловой периартериит, системная красная волчанка.

Симптомы гиперчувствительности со стороны дыхательной системы, гиперемия конъюнктивы и склеры глаза. Реакции гиперчувствительности с тяжелым течением лечения пневмоцистной пневмонии, сыпь, пирексия, нейтропения, тромбоцитопения, повышение уровня печеночных ферментов, гиперкалиемия, гипонатриемия, рабдомиолиз.

Со стороны пищеварительного тракта: часто: диарея, тошнота (с рвотой или без); нечасто: рвота; очень редко: глоссит, стоматит, панкреатит; частота неизвестна: боль в животе, отсутствие аппетита, частные случаи псевдомембранозного энтероколита, псевдодифтерийное воспаление кишок, повышение концентрации билирубина, уровня печеночных энзимов в сыворотке крови.

Со стороны гепатобилиарной системы очень редко: повышенный уровень аминотрансфераз и билирубина в крови, холестатическая желтуха, некроз печени; частота неизвестна: гепатит, синдром исчезновения желчных протоков, фульминантный гепатит.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: увеличение диуреза, кристаллурия, почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, нефротоксический синдром с олигурией или анурией, увеличение небелкового азота и креатинина в сыворотке.

Метаболизм и нарушение обмена веществ: очень часто: гиперкалиемия; очень редко: гипонатриемия, понижение аппетита, гипогликемия, метаболический ацидоз.

Со стороны психики: очень редко: депрессия, галлюцинации, острый психоз, делирий и психоз у пациентов пожилого возраста, частота неизвестна: психотическое расстройство.

Со стороны нервной системы: часто: головные боли, очень редко: асептический менингит\*, судороги, периферическая нейропатия, атаксия, апатия, головокружение; частота неизвестна: нервозность, шум в ушах, воспаление периферических нервов, парестезии, увеит.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата очень редко: вертиго, шум в ушах.

Со стороны органов зрения: очень редко: увеит.

Со стороны системы внутренней секреции: сульфаниламиды имеют химическое родство с некоторыми антитиреоидными препаратами, мочегонными (ацетазоламидом и тиазидом), а также пероральными противодиабетическими препаратами, что может быть причиной перекрестной аллергии.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто: сыпь; очень редко: фотосенсибилизация, ангиодема, эксфолиативный дерматит, стойкая медикаментозная сыпь, полиморфная эритема, синдром Стивенса – Джонсона\*, токсический эпидермальный некролиз\*; частота неизвестна: крапивница, кожный зуд, десквамативный дерматит.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани очень редко: артралгия, миалгия; частота неизвестна: частные случаи рабдомиолиза.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко: одышка, кашель, инфильтраты в легких.

Со стороны почек и мочевыводящей системы: очень редко: нарушение функции почек (иногда почечная недостаточность), тубулоинтерстициальный нефрит, увеит, почечный тубулярный ацидоз.

Общие расстройства: слабость, чувство усталости, бессонница.

\*См. описание отдельных побочных реакций

Описание отдельных побочных реакций ниже.

#### Асептический менингит

Симптомы асептического менингита были обратимы после отмены лекарственного средства, но возвращались после повторного применения триметоприма или отдельно сульфаметоксазола.

Реакции гиперчувствительности со стороны легких

Кашель, одышка, инфильтрация в легких могли быть ранними симптомами гиперчувствительности дыхательной системы, которые очень редко имели летальное последствие.

Заболевание гепатобилиарной системы

Холестатическая желтуха и некроз печени могут иметь летальное последствие.

Тяжелые кожные побочные реакции (ТШПР)

Сообщалось о возникновении синдрома Стивенса – Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН) (см. раздел «Особенности применения»).

Побочные реакции при лечении пневмоцистной пневмонии (ПЦП)

Очень редко: тяжелые реакции гиперчувствительности, сыпь, пирексия, нейтропения, тромбоцитопения, повышение уровня печеночных ферментов, гиперкалиемия, гипонатриемия, рабдомиолиз.

При применении высоких доз в терапии ПЦП отмечали тяжелые реакции гиперчувствительности, что требовало отмены приема лекарственного средства. Тяжелые реакции гиперчувствительности наблюдались у пациентов с ПЦП, которым повторно назначали лечение ко-тримоксазолом, иногда после перерыва в несколько дней. При проявлении признаков угнетения костного мозга пациенту следует назначить корректировку недостатка фолата кальция (5–10 мг/день).

Рабдомиолиз наблюдали у ВИЧ-положительных пациентов, принимавших ко-тримоксазол в профилактических целях или для лечения ПЦП.

Побочные реакции у больных СПИДом: частота побочных реакций, особенно сыпи, лихорадки, лейкопении и повышения активности аминотрансфераз в сыворотке крови, у больных СПИДом значительно выше, чем у других больных.

ВИЧ-инфицированные пациенты с частыми сопутствующими заболеваниями обычно получают длительную профилактику или лечение пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii* (*Pneumocystis jirovecii*) с применением высоких доз Бисептола. Кроме небольшого количества дополнительных побочных эффектов, профиль таких эффектов у этих пациентов подобен профилю в популяции пациентов, которые не являются ВИЧ-инфицированными. Однако некоторые побочные эффекты наблюдаются чаще (приблизительно у 65% пациентов) и часто более тяжелыми, что приводит к необходимости прерывания курса лечения Бисептолом у 20–25% пациентов. В частности, дополнительно или с

более высокой частотой наблюдались нижеперечисленные нежелательные реакции.

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

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

Нарушения обмена веществ и питания: гиперкалиемия. ВИЧ-инфицированным пациентам необходимо обеспечить тщательный мониторинг уровня калия в сыворотке крови; гипонатриемия, гипогликемия.

Со стороны психики: острый психоз.

Со стороны нервной системы: нейропатия (в том числе периферический неврит и парестезия), галлюцинации, увеит. Асептический менингит или менингитоподобные симптомы, атаксия, судороги, тремор в покое по типу болезни Паркинсона, иногда в сочетании с апатией, судороги стоп и размашистая 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 гепатобилиарной системы: повышение уровня печеночных ферментов/трансаминаз, холестатическая желтуха, тяжелый гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: макуло-папулезная сыпь, которая быстро проходит после отмены лекарственного средства, обычно со зудом, фоточувствительность, мультиформная эритема, синдром Стивенса - Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), пурпура Шенлейна.

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, могут усиливать диурез, в частности у пациентов с отеками, обусловленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

## **Срок годности**

5 лет.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 20 таблеток в блистере, по 1 блистеру в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

АО «Адамед Фарма», Польша

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

ул. Марш. Дж. Пилсудского 5, 95-200, Пабьянице, Польша.

### **Источник инструкции**

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