

## **Состав**

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

1 таблетка 100 мг/20 мг содержит сульфаметоксазола 100 мг, триметоприма 20 мг;

*вспомогательные вещества:* крахмал картофельный, тальк, магния стеарат, спирт поливиниловый.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки 100 мг/20 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 буквами «Bs».

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противомикробные средства для системного применения. Код АТХ J01E E01.

## **Фармакодинамика**

Комбинированный бактерицидный препарат, который содержит сульфаметоксазол - сульфаниламид со средней продолжительностью действия, ингибирует синтез фолиевой кислоты путем конкурентного антагонизма с парааминобензойной кислотой, и триметоприм - ингибитор бактериальной редуктазы дегидрофолиевой кислоты, отвечающей за синтез биологически активной тетрагидрофолиевой кислоты. Смесь этих веществ в соотношении 5 к 1 называется Бисептол.

Сочетание компонентов действует на одну цепь биохимических преобразований, способствует синергизма противобактериальным действия и медленном развитии нечувствительности бактерий.

Бисептол активен *in vitro* против *E.coli* (в том числе энтеропатогенные штаммов), индолопозитивных 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 carinii*.

## **Фармакокинетика**

Оба компонента лекарственного средства быстро всасываются в кровь из пищеварительного тракта. Максимальная концентрация обеих составляющих в плазме крови достигается через 1 - 4 часа после перорального приема.

Триметоприм связывается с белками плазмы 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 в желчи. Концентрация сульфаметоксазола в жидкостях организма несколько ниже. Оба соединения в высоких концентрациях появляются в мокроте, влагалищных выделениях и в 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 гидроксирования.

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 проникают в грудное молоко и поступают в кровоток плода.

## **Показания**

Лечение инфекций, вызванных чувствительными к лекарственному средству патогенными микроорганизмами, в том случае, когда преимущество от такого лечения превышает возможный риск; необходимо решить вопрос о возможности применения только одного антибактериального средства.

*ЛОР-органов и дыхательных путей:* острый и хронический бронхит, бронхоэктазы, пневмония (в том числе вызванная *Pneumocystis carinii*), фарингит, ангина (при инфекциях, вызванных  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А, частота эрадикации не вполне достаточное), синусит, средний отит.

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

*Инфекции пищеварительного тракта:* брюшной тиф и паратиф, шигеллез (вызванные чувствительными штаммами *Shigella flexneri* и *Shigella sonnei*, если показана антибактериальная терапия), диарея путешественника, вызванная энтеротоксигенными штаммами *Escherichia coli*, холера (в дополнение к восстановлению жидкости и электролитов).

*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 вспомогательных веществ лекарственного средства;
- острый гепатит, нарушение функции печени, тяжелая печеночная недостаточность, включая диагностировано 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, которая характеризуется клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, если нет возможности определения концентрации лекарственного средства в плазме крови (за исключением случаев проведения гемодиализа);
- лекарственный препарат противопоказан пациентам, которые проходят курс химиотерапии;
- лекарственное средство нельзя назначать в комбинации с дофетилида.

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

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

Нестероидные противовоспалительные средства, противодиабетические производные сульфонилмочевины, дифенин, антикоагулянты, барбитураты увеличивают риск возникновения побочных эффектов.

Аскорбиновая кислота повышает кристаллурия.

У больных, которые применяют Бисептол и циклоспорины после пересадки почки, может наблюдаться обратимое ухудшение функции почек, 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 лекарственного средства может проявиться особенно тогда, когда метотрексат применяется в большой дозе. Рекомендуется лечить таких пациентов фолиевой кислотой или фолиномом кальция, чтобы предотвратить влияние на гемопоэз.

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

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

Бисептол может усиливать действие лекарственных средств, которые метаболизируются CYP2C8 (например, пиоглитазон, репаглинид, розиглитазон паклитаксел, амиодарон, дапсон, репаглинидин, розиглитазон и пиоглитазон) или CYP2C9 (например, глипизид и глибурид) или которые выводятся почками через OCT2 (например, метформин), что приводит к повышению риска развития гипогликемии. Может потребоваться дополнительный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Паклитаксел и амиодарон имеют узкий терапевтический индекс. Если пациент получает паклитаксел или амиодарон, следует рассмотреть вопрос о назначении альтернативного антибиотика.

И дапсон, и Бисептол могут повлечь метгемоглобинурию. Пациенты, которые получают дапсон в сочетании с Бисептолом, следует наблюдать на предмет метгемоглобинурия. По возможности следует назначать альтернативные методы лечения.

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

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

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

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

Рифампицин: отмечено, что при одновременном применении ко-тримоксазола 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.

Бисептол 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 противозачаточных мер при лечении Бисептолом.

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

При одновременном назначении лекарственного средства с пириметамином, который применяют для профилактики малярии в дозе выше 25 мг/неделю, 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 пациентам, принимающих любые другие лекарственные средства, которые могут вызвать гиперкалиемию, например ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина и калийсберегающие диуретики, такие как спиронолактон. Одновременное применение с ними триметоприма-сульфаметоксазола (ко-тримоксазола) может привести к клинически значимой гиперкалиемии.

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

Азатиоприн: отмечено противоречивые клинические сообщения о взаимодействии между азатиоприн и триметопримом-сульфаметоксазол, которая приводила 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, фульминантной некроз печени, апластическая анемия, агранулоцитоз, другие нарушения состава крови и чувствительность дыхательных путей.

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

Следует сообщить пациентов по субъективных и объективных симптомов кожных реакций и необходимости тщательного наблюдения. Наибольший риск появления серьезных кожных реакций (синдром Стивенса -Джонсона и токсический эпидермальный некролиз) наблюдается в первые недели лечения.

Лечение Бисептолом следует прекратить в случае появления субъективных или объективных симптомов синдрома Стивенса -Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (таких как внезапное развитие кожных высыпаний, часто с пузырьками или поражение слизистых оболочек) (см. Раздел «Побочные реакции»).

Лучшие результаты в лечении синдрома Стивенса- Джонсона или токсический эпидермальный некролиз наблюдаются, если проведено раннюю диагностику 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 данный препарат.

При появлении кожной сыпи или любой другой побочной реакции (включая боль в горле, повышенную температуру тела, боль в суставах, бледность, пурпура, желтуху, которые не могут быть объяснены другими причинами) препарат следует отменить. Кашель, одышка и развитие легочного инфильтрата могут также быть признаками реакции гиперчувствительности. Необходимо соблюдать осторожность при применении лекарственного средства пациентам, в анамнезе которых указана 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, которые получали 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 необходимости и только в минимальных дозах.

Длительное лечение препаратом рекомендуется. Лечение больных пожилого возраста не должно быть длительным. У больных пожилого возраста при лечении

Бисептолом увеличивается риск повреждения почек или печени, тяжелых кожных реакций, угнетения функции костного мозга (включая образование кровяных телец), а также тромбоцитопения с пурпурой или без. Одновременное применение диуретиков повышает риск кровотечений.

Применение ко-тримоксазола при стрептококковом фарингите относительно часто заканчивается неудовлетворительным результатом, поскольку не удается элиминировать бактерии. Котримоксазол 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 нарушениями функции щитовидной железы. Больные, для обмена веществ которых характерно медленное ацетилирование, более склонны к развитию идиосинкразии к сульфаниламидам. Осторожно через возможное влияние на эффективность антимикробного действия (см. раздел «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, которые лечатся противосудорожными препаратами, больные с синдромом пониженного всасывания или пациентов, недоедают) и при нарушении кроветворения. Пациентам пожилого возраста, а также пациентам с возможным дефицитом фолиевой кислоты во время лечения следует рассмотреть вопрос о дополнительном назначении фолиевой кислоты.

Для предупреждения кристаллурии и закупорки канальцев почек пациенты должны потреблять достаточное количество жидкости (не менее 1,5 л в сутки). Риск кристаллурии повышается при нарушении питания.

При более длительном лечении необходимо тщательно контролировать картину крови, функцию печени и почек. Для ослабления гематологических эффектов при лечении можно добавлять фолиевую кислоту (5- 10 мг/сут) без риска любого 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 такие симптомы: сыпь, лихорадка, лейкопения, повышение уровней аминотрансфераз, гиперкалиемия и гипонатриемия.

Одновременное применение лекарственных средств, вызывающих гиперкалиемии, в том числе ко-тримоксазол, в сочетании с спиронолактон, может привести к тяжелой гиперкалиемии.

Во время лечения необходимо избегать прямого солнечного облучения или использовать защитную одежду и/или фотозащитными препараты при лечении в связи с фоточувствительностью.

Во время приема ко-тримоксазола (так же, как и при приеме других антибактериальных средств) может развиваться псевдомембранозный колит.

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

В случае легкого течения псевдомембранозного колита обычно достаточным является прекращение приема лекарственного средства. В случаях средней тяжести и тяжелых случаях пациентам необходимо ввести жидкость, электролиты, белок и антибактериальные средства, активны 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. В случае суперинфекции следует немедленно начать соответствующее лечение.

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

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

лекарственного средства.

Влияние на результаты лабораторных исследований. Триметоприм может влиять на результаты определения концентрации метотрексата в сыворотке энзиматическим методом, но не влияет на них при радиоиммунологическая методе определения.

Бисептол 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**

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

Если во время лечения развиваются побочные эффекты со стороны нервной системы (головокружение, головная боль, судороги, нервозность, чувство усталости), что может вызвать снижение скорости психомоторных реакций, следует избегать управления автотранспортом и работы с механизмами.

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

Бисептол нельзя применять в период беременности и кормления грудью.

#### Применение в период беременности

Нет достоверных данных относительно применения триметоприма и сульфаметоксазола беременным. Исследование «случай -контроль» показали возможную связь между действием антагонистов фолиевой кислоты и возникновением повреждений у плода.

Триметоприм является антагонистом фолиевой кислоты, и в исследованиях, проводившихся на животных, оба действующих вещества вызывали аномалии развития плода.

Не следует применять котримаксозол в период беременности, особенно в I триместре, кроме случаев крайней необходимости. При необходимости применения котримаксозола беременным, следует рассмотреть возможность дополнительного применения фолиевой кислоты.

Сульфаметоксазол конкурирует с билирубином за место связывания с альбуминами плазмы крови. При применении лекарственного средства матери перед родами значительные концентрации препарата, полученные от матери,

сохраняются у новорожденного в течение нескольких дней, а также 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, 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 ко-тримоксазола 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, учитывая риск развития гипербилирубинемии новорожденных.

### **Способ применения и дозы**

Взрослые и дети старше 12 лет. Начальная доза составляет 2 таблетки Бисептолу 400 мг/80 мг или 8 таблеток Бисептолу 100 мг/20 мг 2 раза в сутки (утром и вечером) после еды, запивая большим количеством жидкости. При тяжелых инфекциях можно назначать более высокие суточные дозы - до 3 таблеток Бисептолу 400 мг/80 мг или 12 таблеток Бисептолу 100 мг/20 мг 2 раза в сутки. Для поддерживающей терапии длительностью более 14 дней рекомендуется принимать по 1 таблетке Бисептолу 400 мг/80 мг или 4 таблетки Бисептолу 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 разделить 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 лекарственного средства (суспензия).

*Продолжительность курса* лечения при острых инфекциях, за исключением гонореи, должен составлять не менее 5 суток или еще 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 препарат 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 Бисептолу 400 мг/80 мг в течение 3 месяцев).

Для профилактики и лечения токсоплазмоза можно применять схему дозирования для *Pneumocystis carinii* (см. Ниже).

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.

Для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, рекомендуемая суточная доза составляет 20 мг триметоприма и 100 мг сульфаметоксазола на 1 кг массы тела (15 - 16 таблеток Бисептолу 400 мг/80 мг). Эту дозу следует распределять на 2 или более приемов, а лечение продолжать в течение 14 - 21 дня.

Для профилактики пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, рекомендуемая доза составляет 2 таблетки Бисептолу 400 мг/80 мг или 8 таблеток Бисептолу 100 мг/20 мг 1 раз в сутки или 2 таблетки Бисептолу 400 мг/80 мг или 8 таблеток Бисептола 100 мг/20 мг через день, или 2 таблетки Бисептолу 400 мг/80 мг или 8 таблеток Бисептолу 100 мг/20 мг 2 раза в сутки в течение периода повышенного риска инфекции.

Для профилактики детям обычную терапевтическую дозу, рассчитанную на основе возраста ребенка и массы тела, назначают 1 раз в сутки или 3 раза в неделю 3 дня подряд. Эта доза соответствует примерно 150 мг/м<sup>2</sup> триметоприма и 750 мг/м<sup>2</sup> сульфаметоксазола. Максимальные суточные дозы триметоприма и сульфаметоксазола составляют 320 мг и 1600 мг соответственно.

#### Особые группы пациентов

Пациентам с нарушением функции почек дозу подбирают по следующей схеме (взрослые и дети старше 12 лет):

Уровень креатинина в сыворотке крови		Суточная доза (% от обычной дозы)	Частота применения
> 25	мужчины: < 265 женщины: < 175	100	Каждые 12 часов

15-25	мужчины: 265 – 620 женщины: 175 – 400	50	Каждые 12 или 24 часа
< 15	мужчины: > 620 женщины: > 400	Следует избегать применения лекарственного средства, кроме случаев, когда проводится гемодиализ.	

Измерения плазменной концентрации сульфаметоксазола рекомендуется проводить через 2 - 3 дня лечения (через 12 часов после приема препарата). 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% от обычной дозы лекарственного средства перед гемодиализом и половину дозы после окончания этой процедуры. Гемодиализ продолжается 4 часа, в течение которых из организма выводится 44% триметоприма и 57% сульфаметоксазола. Препарат не рекомендуется применять в 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 одновременном применении других лекарственных средств.

## **Дети**

Лекарственное средство 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, коликообразная боль, тошнота, рвота, диарея, головокружение, головная боль, сонливость, потеря сознания. Может появиться лихорадка, гематурия и кристаллурия, при хронической передозировке может развиваться угнетение костного мозга, гепатит.

При острой передозировке триметоприма может возникнуть тошнота, рвота, головокружение, головная боль, 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 недостаточный, 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 обычное в таких случаях лечение. Гемодиализ малоэффективен. Перитонеальный диализ - неэффективен.

При хроническом отравлении наблюдается угнетение спинного мозга, манифестирующих тромбоцитопения, лейкопения или мегалобластная анемия. В таком случае следует применить лейковорин (5 - 15 мг в сутки).

### **Побочные реакции**

В основном соответствующие данные для оценки частоты возникновения 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 редко побочные реакции наблюдались, прежде всего, во время постмаркетинговых наблюдений.

Для классификации побочных реакций по частоте их возникновения применяется такая шкала: очень часто  $\geq 1/10$ , часто  $\geq 1/100$  и  $<1/10$ , нечасто  $\geq 1/1000$  и  $<1/100$ , редко  $\geq 1/10000$  и  $<1/1000$ , очень редко  $<1/10000$ , частота неизвестна - невозможно оценить частоту на основе имеющихся данных.

Часто 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 побочных эффектов являются:

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

*Со стороны системы 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 с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гипопротромбинемия.

*Со стороны иммунной системы:* очень редко: аллергический миокардит, озноб, светобоязнь, анафилактические реакции (включая тяжелые, угрожающие жизни), аллергический васкулит, напоминает пурпура Шенлейна - Геноха, ангионевротический отек, аллергическая кожная реакция, общие кожные реакции, воспаление кожи с отслоением, сыпь, сывороточная болезнь, узелковый 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, отдельные случаи псевдомембранозного энтероколита, псевдодифтерийное воспаление кишечника, повышение концентрации билирубина, уровня печеночных ферментов в сыворотке крови.

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

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

*Метаболизм и нарушения обмена веществ:* очень часто: гиперкалиемия; очень редко: гипонатриемия, снижение 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: головная боль; 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 органа зрения:* очень редко: увеит.

*Со стороны внутренней секреции:* сульфаниламиды имеют химическое родство с некоторыми антигистаминными препаратами, мочегонными (ацетазоламидом и тиазидами), а также с пероральными гипогликемическими препаратами, может быть причиной перекрестной аллергии.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто: высыпания; очень редко: фотосенсибилизация, ангиодема, эксфолиативный дерматит, стойкое медикаментозное высыпание, полиморфная эритема, синдром Стивенса - Джонсона \*, токсический эпидермальный некролиз \*; частота неизвестна: крапивница, зуд кожи, десквамативный дерматит.

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

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

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

*Общие нарушения:* слабость, ощущение усталости, бессонница.

\* См. описание отдельных побочных реакций

Описание отдельных побочных реакций ниже.

### *Асептический менингит*

Симптомы асептического менингита были обратимыми после отмены препарата, 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, очень редко имели летальный исход.

### *Заболевания пищеварительной системы*

Холестатическая желтуха и некроз печени могут иметь летальный исход.

### *Кожные побочные реакции (ТШПР)*

Сообщалось о возникновении синдрома Стивенса - Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) (см. 4.4).

### *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 наблюдались тяжелые реакции гиперчувствительности, что потребовало отмены приема препарата. Тяжелые реакции гиперчувствительности наблюдались у пациентов с ПЦП, которым повторно назначали лечение Бисептол, иногда после перерыва в несколько дней. При проявлении признаков угнетения костного мозга пациенту следует назначить корректировки недостатка фолата кальция (5 - 10 мг/день).

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

*Побочные реакции у больных СПИДом:* частота побочных реакций, особенно сыпи, лихорадки, лейкопении и повышение активности aminотрансфераз в сыворотке у больных СПИДом значительно выше, чем в 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 Бисептолу. 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 (примерно у 65% пациентов) и часто более тяжелыми, что вызывает необходимость в прерывании курса лечения

Бисептолом 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.

*Нарушение обмена веществ и питания:* гиперкалиемию. 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 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 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 пищеварительной системы:* повышение уровня печеночных ферментов/трансаминаз, холестатическая желтуха, тяжелый гепатит.

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

**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](#).