

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БІСЕПТОЛ

(BISEPTOL)

Склад:

діючі речовини: sulfamethoxazole/trimethoprim;

5 мл суспензії містять сульфаметоксазолу 200 мг, триметоприму 40 мг;

допоміжні речовини: поліетиленгліколь (макрогол) гідроксистеарат, натрію кармелоза, алюмінію-магнію силікат, кислоти лимонної моногідрат, натрію гідрофосфат додекагідрат, метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), мальтит рідкий, сахарин натрію, ароматизатор суничний (ароматичні речовини, пропіленгліколь), пропіленгліколь, вода очищена.

Лікарська форма. Суспензія оральна.

Основні фізико-хімічні властивості: суспензія білого або світло-кремового кольору з суничним запахом.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування; комбінація сульфаніламідів і триметоприму та його похідних. Код АТХ J01E E01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Антибактеріальна дія котримоксазолу *in vitro* поширюється як на грампозитивні, так і на грамнегативні збудники, у тому числі на нижчезазначені мікроорганізми, хоча чутливість може залежати від географічної зони.

Звичайно чутливі збудники (МІК (мінімальна інгібуюча концентрація) $90 \leq 2$ мг/л [триметоприм]; ≤ 38 мг/л [сульфаметоксазол])

Коки: *Moraxella catarrhalis*.

Грамнегативні палички: *Haemophilus parainfluenzae*, *Citrobacter freundii*, інші *Citrobacter* spp., *Klebsiella oxytoca*, інші *Klebsiella* spp., *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, інші *Serratia* spp., *Yersinia enterocolitica*, інші *Yersinia* spp., *Vibrio cholerae*.

Різноманітні грамнегативні палички: *Edwardsiella tarda*, *Alcaligenes faecalis*, *Burkholderia pseudomallei*.

На основі клінічного досвіду такі збудники також вважаються чутливими: *Brucella*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*), *Cyclospora cayetanensis*.

Частково чутливі збудники (МІК $90 = 4$ мг/л [триметоприм]; $= 76$ мг/л [сульфаметоксазол])

Коки: *Staphylococcus aureus* (метицилінчутливі та метицилінрезистентні), *Staphylococcus* spp. (коагулазонегативні), *Streptococcus pneumoniae* (чутливий до пеніциліну, резистентний до пеніциліну).

Грамнегативні палички: *Haemophilus influenzae* (β -лактамазопозитивний, β -лактамазонегативний), *Haemophilus ducreyi*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, інші *Providencia* spp., *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Stenotrophomonas maltophilia* (раніше *Xanthomonas maltophilia*).

Різноманітні грамнегативні палички: *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (особливо *A. baumannii*), *Aeromonas hydrophila*.

Резистентні збудники (МІК $90 \geq 8$ мг/л [триметоприм]; ≥ 152 мг/л [сульфаметоксазол])

Burkholderia (Pseudomonas) cepacia, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycoplasma* spp., *Mycobacterium tuberculosis*, *Shigella* spp., *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bacteroides*, інші виключно анаеробні збудники.

При застосуванні Бісептолу на емпіричній основі необхідно зважати на місцеву поширеність резистентності до котримоксазолу серед бактерій, що спричиняють інфекцію, з приводу якої проводиться лікування.

При інфекціях, спричинених помірно чутливими збудниками, слід провести тести на чутливість для виключення резистентності.

Чутливість до котримоксазолу можна визначати за допомогою стандартних методів, таких як метод дисків або метод розведення, рекомендованих Інститутом клінічних та лабораторних стандартів (ІКЛС). ІКЛС рекомендує використовувати нижчезазначені критерії чутливості:

	Метод дисків, діаметр зони пригнічення росту (мм)	Метод розведення,** МІК (мг/мл) ТМ СМЗ
Чутливі	≥ 16	≤ 2 ≤ 38
Частково чутливі	11-15	4 76

Стійкі	£ 10	3 8 3 152
--------	------	-----------

Диск: 1,25 мкг триметоприму і 23,75 мкг сульфаметоксазолу.

** Триметоприм (ТМ) і сульфаметоксазол (СМЗ) у співвідношенні 1 до 19.

Розвиток резистентності, перехресна резистентність.

Резистентність до котримоксазолу під час лікування розвивається лише у рідкісних випадках. Між усіма сульфаніламидами існує перехресна резистентність; перехресна резистентність до хімічно неспоріднених антибіотиків у результаті набуття резистентності до котримоксазолу не розвивається.

Синергізм, антагонізм.

Спостерігається виражений синергізм між сульфаметоксазолом та триметопримом. Цей синергізм у більшості випадків проявляється навіть за наявності резистентності до одного з двох компонентів препарату.

Фармакокінетика.

За клінічно значущими фармакокінетичними властивостями триметоприм та сульфаметоксазол є значною мірою подібними.

Всмоктування.

Після перорального прийому триметоприму та сульфаметоксазолу ці препарати швидко і майже повністю всмоктуються (біодоступність 80–100 %) у верхніх відділах травного тракту. Після одноразового прийому дози 160 мг триметоприму 800 мг сульфаметоксазолу максимальна плазмова концентрація 1,5–3 мг/л для триметоприму та 40–80 мг/л для сульфаметоксазолу досягається протягом 1–4 годин. Якщо прийом повторюється кожні 12 годин, то рівноважна плазмова концентрація сульфаметоксазолу і триметоприму у більшості випадків на 50–100 % вища, ніж після одноразового перорального прийому. Рівень у плазмі крові пропорційний дозі. Вплив їжі на кінетику діючих речовин Бісептолу не вивчався. Коли суспензію триметоприму приймають після їди, абсорбція менша, ніж за умови прийому натще, хоча швидкість всмоктування під дією звичайної їжі не зазнає змін.

Розподіл.

Об'єм розподілу триметоприму і сульфаметоксазолу становить приблизно 1,2–1,5 л/кг та 0,15–0,36 л/кг відповідно.

При вищезгаданих концентраціях 42–46 % триметоприму і 66 % сульфаметоксазолу зв'язуються з білками плазми крові.

Дослідження на тваринах та за участю людей показали, що котримоксазол добре проникає у тканини. Значна кількість триметоприму і незначна кількість сульфаметоксазолу переходить з кровообігу в інтерстиціальну рідину та інші позасудинні рідини організму. Концентрація триметоприму і сульфаметоксазолу може бути підвищеною у запалених тканинах.

Триметоприм і сульфаметоксазол були виявлені у плаценті плода, крові пуповини, амніотичній

рідині та тканинах плода (печінці, легенях), що підтверджує проникнення цих речовин через плацентарний бар'єр. Як правило, концентрація триметоприму близька за значенням до концентрації у кровообігу матері, тоді як рівень сульфаметоксазолу у плода нижчий.

Обидві речовини проникають у грудне молоко. Концентрація у грудному молоці близька за значенням (триметоприм) або нижча (сульфаметоксазол) порівняно з концентрацією препарату у плазмі крові матері.

Метаболізм.

Близько 50–70 % дози триметоприму і 10–30 % сульфаметоксазолу виводиться із сечею у незміненому вигляді. Основні метаболіти триметоприму – 1- і 3-оксиди і 3'- і 4'-гідроксипохідні; деякі з метаболітів є активними. Сульфаметоксазол метаболізується у печінці переважно шляхом N₄-ацетилювання і меншою мірою шляхом глюкуронізації; його метаболіти неактивні.

Виведення.

За умови нормальної функції нирок періоди напіввиведення обох компонентів є дуже близькими за значенням (у середньому 10 годин для триметоприму і 11 годин для сульфаметоксазолу).

Загальний рівень кліренсу становить близько 100 мл/хв для триметоприму і 20 мл/хв для сульфаметоксазолу.

Період напіввиведення триметоприму у дітей приблизно дорівнює половині періоду напіввиведення у дорослих, тоді як відповідних суттєвих відмінностей відносно сульфаметоксазолу не спостерігається.

Обидві речовини та їхні метаболіти виводяться переважно нирками як шляхом клубочкової фільтрації, так і за рахунок канальцевої секреції. Концентрація триметоприму і сульфаметоксазолу в сечі є приблизно у 100 та у 5 разів вищою, ніж відповідна концентрація у плазмі крові.

Рівень ниркового кліренсу становить 20–80 мл/хв для триметоприму і 1–5 мл/хв для сульфаметоксазолу.

Обидві речовини виявлені у калі у незначній кількості.

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів.

У пацієнтів літнього віку, а також у пацієнтів із порушенням функції нирок періоди напіввиведення обох компонентів препарату збільшуються, що зумовлює необхідність у відповідній корекції дози.

Незважаючи на те, що кінетика, особливо триметоприму, у пацієнтів із порушенням функції печінки не зазнає суттєвих змін, показана обережність при застосуванні Бісептолу у високих дозах при тяжкому порушенні функції печінки. Визначення рівня препарату у крові та корекція дози необхідні при застосуванні гемодіалізу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені чутливими до котримоксазолу мікроорганізмами, а саме:

- інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів та інфекції вуха: загострення хронічного бронхіту, бронхоектази, пневмонія (у тому числі пневмонія, спричинена *Pneumocystis jiroveci*), синусит, середній отит;
- інфекції сечостатевої системи: гострий та хронічний цистит, пієлонефрит, уретрит, простатит;
- інфекції травного тракту, включаючи тифозну та паратифозну гарячку (у тому числі лікування хронічних носіїв) і холеру (як доповнення до відновлення рідини та електролітів);
- інші бактеріальні інфекції, спричинені чутливими мікроорганізмами: гострий бруцельоз, нокардіоз, актиноміцетоз (за винятком спричиненої справжніми грибами), південноамериканський бластомікоз (*Paracoccidioides brasiliensis*).

При остеомієліті – як препарат останньої лінії (наприклад, якщо протипоказаний ванкоміцин), якщо доведено чутливість мультирезистентних збудників до котримоксазолу.

Слід дотримуватися офіційних рекомендацій щодо належного застосування антибіотиків, особливо рекомендацій щодо застосування з метою попередження збільшення резистентності до антибіотиків.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючих речовин, до сульфонамідів чи триметоприму або до будь-якої з допоміжних речовин.
- Виражене паренхіматозне захворювання печінки.
- Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 15 мл/хв), якщо немає можливості періодично визначати концентрацію триметоприму і сульфаметоксазолу у плазмі крові.
- Мегалобластна анемія, зумовлена дефіцитом фолатів.
- Імунна тромбоцитопенія, спричинена застосуванням триметоприму та/або сульфонамідів.
- Гематологічні порушення.
- Комбінація з дофетилідом.
- Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.
- Не слід застосовувати дітям віком до 2 місяців.
- Порфірія.

- Останній триместр вагітності та годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Підвищення рівня дигоксину у крові може розвиватися при одночасному лікуванні котримоксазолом, особливо у пацієнтів літнього віку.

Котримоксазол може пригнічувати печінковий метаболізм фенітоїну. Після застосування котримоксазолу у звичайних клінічних дозах спостерігалось збільшення періоду напіввиведення фенітоїну на 39 % та зменшення швидкості метаболічного кліренсу на 27 %. При одночасному прийомі обох препаратів слід зважати на ймовірність небажаного посилення ефекту фенітоїну. Необхідний ретельний нагляд за такими пацієнтами, слід контролювати рівень фенітоїну в плазмі крові.

Ефективність трициклічних антидепресантів може знижуватися при одночасному застосуванні котримоксазолу.

Сульфаніламід, в тому числі сульфаметоксазол, можуть витіснити метотрексат з точок зв'язування з білками плазми крові і погіршувати нирковий транспорт метотрексату, підвищуючи таким чином концентрацію вільного метотрексату і посилюючи його дію.

Котримоксазол може впливати на потребу в пероральних антидіабетичних засобах.

Подібно до інших антибіотиків, Бісептол може знижувати ефективність пероральних контрацептивів. Тому пацієнткам необхідно радити вживати додаткових протизаплідних заходів під час лікування Бісептолом.

При одночасному прийомі індометацину та котримоксазолу може підвищуватися рівень сульфаметоксазолу в крові.

У пацієнтів літнього віку, які одночасно приймали деякі діуретики, переважно тіазидного ряду, спостерігалася підвищена частота випадків тромбоцитопенії з пурпурою.

Повідомлялося, що котримоксазол може подовжувати протромбіновий час у пацієнтів, які приймають антикоагулянт варфарин (сульфаметоксазол може витіснити варфарин із з'єднання з альбумінами плазми). На цю взаємодію слід зважати при застосуванні Бісептолу у пацієнтів, які вже приймають антикоагулянти. У таких випадках необхідно регулярно перевіряти протромбіновий час і контролювати час згортання крові у пацієнтів.

У пацієнтів, які приймали котримоксазол та циклоспорин після трансплантації нирки, спостерігалось оборотне погіршення функції нирок, визначене за підвищенням рівнів сироваткового креатиніну. Вважається, що ця взаємодія зумовлена триметопримом.

Повідомлялося про випадки панцитопенії у пацієнтів, які приймали комбінацію триметоприму та метотрексату (див. розділ «Особливості застосування»). Триметоприму притаманна низька афінність до людської дигідрофолатредуктази, при цьому він здатний потенціювати побічну дію метотрексату, що призводить до небажаної гематологічної взаємодії з метотрексом, зокрема при наявності інших факторів ризику, таких як літній вік, гіпоальбумінемія, порушення функції нирок та зменшення резерву кісткового мозку. Ці небажані побічні реакції можуть виникати, зокрема, при застосуванні високих доз метотрексату.

Таким пацієнтам необхідно призначати фолієву кислоту або фолінат кальцію, щоб протидіяти впливу на гемопоез (невідкладне лікування).

Окремі повідомлення свідчать, що у пацієнтів, які приймають піриметамінвмісні препарати з метою профілактики малярії у дозах, що перевищують 25 мг піриметаміну на тиждень, при одночасному прийомі котримоксазолу може розвиватися мегалобластна анемія.

Повідомлялося про випадки токсичного делірію після одночасного прийому Бісептолу та амантадину.

Існує підтвердження того, що триметоприм може взаємодіяти з дофетилідом за рахунок гальмування ниркової транспортної системи. При одночасному прийомі триметоприму в дозі 160 мг у комбінації з сульфаметоксазолом у дозі 800 мг 2 рази на добу та дофетилідом у дозі 500 мкг 2 рази на добу протягом 4 днів спостерігалось збільшення площі під кривою «концентрація – час» (AUC) дофетиліду на 103 % і максимальної плазмової концентрації (C_{max}) на 93 %. Дофетилід може спричиняти серйозні шлуночкові аритмії, асоційовані з подовженням інтервалу QT, у тому числі двонаправлену шлуночкову тахікардію (піруетного типу), що прямо залежать від плазмової концентрації дофетиліду. Одночасний прийом дофетиліду і триметоприму протипоказаний.

Слід дотримуватися обережності, якщо пацієнт приймає інші препарати, які можуть спричинити гіперкаліємію.

Також, одночасне застосування триметоприму/сульфаметоксазолу (котримоксазолу) і спіронолактону може призвести до клінічно значущої гіперкаліємії.

Одночасне застосування з котримоксазолом може збільшити системну експозицію лікарських засобів, які метаболізуються в основному за допомогою CYP2C8, зокрема паклітакселу, аміодарону, дапсону, репаглініду, розиглітазону і піоглітазону.

Паклітаксел і аміодарон мають вузький терапевтичний індекс. Якщо пацієнт отримує паклітаксел або аміодарон, слід розглянути питання про призначення альтернативного антибіотика.

І дапсон, і котримоксазол можуть спричинити метгемоглобінурію. За пацієнтами, які отримують дапсон у комбінації з котримоксазолом, слід спостерігати на предмет метгемоглобінурії. По можливості слід призначити альтернативні методи лікування.

Вплив на лабораторні показники.

Бісептол, а саме триметоприм, що входить до його складу, може вплинути на результати визначення концентрації метотрексату в сироватці крові, проведеного методом конкурентного зв'язування з білками із застосуванням бактеріальної дигідрофолатредуктази як ліганду. Однак при визначенні метотрексату радіоімунним методом інтерференції не виникає.

Бісептол може змінювати реакцію визначення креатиніну за допомогою лужного пікрату за методом Яффе (підвищує рівень креатиніну приблизно на 10 %). Функціональні порушення каналцевої секреції креатиніну можуть давати хибне зниження рівня кліренсу креатиніну.

Призначення котримоксазолу в дозі 160 мг триметоприму і 800 мг сульфаметоксазолу викликає підвищення експозиції ламівудину на 40 % (з приводу триметоприму). Ламівудин не впливає на фармакокінетику триметоприму і сульфаметоксазолу.

Особливості застосування.

Бісептол слід з обережністю застосовувати пацієнтам з алергією в анамнезі або бронхіальною астмою.

Залежно від дози та тривалості лікування можливе підвищення ризику тяжких побічних реакцій у пацієнтів літнього віку, пацієнтів з ускладненими станами, такими як порушення функції печінки та/або нирок, а також у пацієнтів, які одночасно приймають інші лікарські засоби. Хоча й зрідка, повідомлялося про летальні наслідки у зв'язку з побічними реакціями, а саме зі стійкими патологічними змінами клітинного складу крові (дискразією), синдромом Стівенса – Джонсона, токсичним епідермальним некролізом (синдромом Лайєлла) та блискавичним некрозом печінки.

Після застосування сульфаметоксазолу спостерігалися прояви небезпечних для життя реакцій (синдрому Стівенса – Джонсона і токсичний епідермальний некроліз (ТЕН)). Слід повідомити пацієнта про ознаки і симптоми ураження шкірних покривів і необхідності ретельного спостереження за даною реакцією. Найбільший ризик розвитку змін з боку шкіри, пов'язаних із синдромом Стівенса – Джонсона та токсичного епідермального некролізу виявляється протягом перших тижнів лікування препаратом.

Якщо з'являться шкірні симптоми синдрому Стівенса – Джонсона або токсичного епідермального некролізу (наприклад, шкірні пухирчасті висипання або енантеми), слід припинити застосування сульфаметоксазолу.

Найкращі результати лікування при появі синдрому Стівенса – Джонсона та токсичного епідермального некролізу досягаються в разі їхньої ранньої діагностики і негайного припинення прийому підозрюваного продукту. Рання діагностика пов'язана з кращим прогнозом.

Якщо у пацієнта діагностовано синдром Стівенса – Джонсона або токсичного епідермального некролізу не можна повторно приймати сульфаметоксазол.

Описані рідкі випадки небезпечних для життя ускладнень, пов'язаних із застосуванням сульфаніламідів, в тому ж числі: синдром Стівенса – Джонсона, ТЕН, гострий некроз печінки, агранулоцитоз, мегалобластна анемія та інші ураження кісткового мозку, а також підвищена чутливість зі сторони дихальних шляхів.

Окрім виняткових випадків, Бісептол не слід призначати пацієнтам із серйозними стійкими змінами клітинного складу крові. Час від часу препарат призначали пацієнтам, які отримували цитотоксичні засоби для лікування лейкемії, при цьому не спостерігалось ознак ніяких побічних ефектів з боку кісткового мозку чи периферичної крові.

Зважаючи на ймовірність гемолізу, Бісептол не слід призначати пацієнтам з деякими гемоглобінопатіями (Hb-Цюрих, Hb-Кельн), за винятком випадків крайньої необхідності і тільки у мінімальних дозах.

Лікування слід негайно припинити при першій появі шкірних висипів або будь-яких інших серйозних побічних реакцій.

Щоб звести до мінімуму ризик побічних реакцій, тривалість лікування Бісептолом повинна бути якомога меншою, зокрема у пацієнтів літнього віку. При порушенні функції нирок дозування

потрібно коригувати відповідно до інструкцій з дозування, викладених у розділі «Спосіб застосування та дози».

У хворих на СНІД, які отримували котримоксазол для лікування інфекції, спричиненої *Pneumocystis jiroveci*, побічні реакції, такі як висип, гарячка, лейкопенія, збільшення рівня сироваткових амінотрансфераз, гіпокаліємія та гіпонатріємія, зустрічаються частіше.

Тяжка стійка діарея під час або після лікування може вказувати на псевдомембранозний коліт, що вимагає невідкладного лікування. У таких випадках необхідно припинити прийом Бісептолу і розпочати відповідні діагностичні та лікувальні заходи (наприклад, призначити ванкомицин по 250 мг 4 рази на добу перорально). Антиперистальтичні препарати у таких випадках протипоказані.

Якщо Бісептол приймають протягом тривалого періоду часу (довше 14 днів), необхідний регулярний загальний аналіз крові. Слід розглянути призначення фолієвої кислоти протягом лікування, проте слід врахувати можливий вплив на антибактеріальну ефективність.

В рідких випадках, зазвичай у виснажених хворих, при застосуванні сульфаніламідів спостерігалися кристали в сечі.

Під час тривалого лікування необхідно здійснювати моніторинг функції нирок та сечовидільної системи, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок.

Щоб запобігти розвитку кристалурії на тлі лікування, слід забезпечити достатнє вживання рідини та діурез.

Наявність кристалів у свіжій сечі відмічалася рідко, але спостерігалися в охолодженій сечі пацієнтів у період лікування. У пацієнтів з гіпоальбумінурією ризик утворення кристалів може підвищуватися.

Оскільки Бісептол, подібно до інших антибіотиків, може зменшувати ефект пероральних контрацептивів, пацієнткам необхідно радити вживати додаткових протизаплідних заходів під час лікування Бісептолом.

Тривале лікування Бісептолом може призводити до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів та грибів. У випадку суперінфекції необхідно негайно розпочати відповідне лікування.

При лікуванні пацієнтів із порфірією або порушенням функції щитовидної залози необхідна обережність.

У пацієнтів літнього віку або пацієнтів із порушенням функції нирок можуть спостерігатися зміни з боку крові, що вказують на дефіцит фолієвої кислоти. Вони зникають після призначення фолієвої кислоти.

Необхідна обережність при лікуванні пацієнтів із додатковими факторами ризику розвитку дефіциту фолієвої кислоти, якими є, наприклад, лікування фенітоїном або іншими антагоністами фолієвої кислоти та недостатнє харчування.

Повідомлялося про випадки панцитопенії у пацієнтів, які приймали комбінацію триметоприму та метотрексату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Встановлено, що триметоприму властива побічна дія на метаболізм фенілаланіну. Однак це не стосується пацієнтів із фенілкетонурією, які дотримуються відповідної дієти.

Особи з «повільним ацетилюванням» мають підвищений ризик реакцій ідіосинкразії на сульфаніламід.

У пацієнтів із ризиком гіперкаліємії та гіпонатріємії виправданий ретельний контроль калію та натрію у плазмі крові. Одночасне застосування лікарських засобів, які спричиняють гіперкаліємію, і спіронолактону може призвести до тяжкої гіперкаліємії.

Слід уникати застосування пацієнтам з ризиком чи підозрою розвитку порфірії. Застосування триметоприму та сульфаметоксазолу було пов'язане із загостренням порфірії.

Респіраторна токсичність

Під час лікування сульфаметоксазолом/триметопримом повідомлялося про дуже рідкісні важкі випадки респіраторної токсичності, що іноді переростала у гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Легеневі прояви, такі як кашель, лихоманка та задишка в поєднанні з рентгенологічними ознаками легневих інфільтратів, і погіршення легеневої функції можуть бути попередніми ознаками ГРДС. За таких обставин застосування сульфаметоксазолу/триметоприму слід припинити та призначити відповідне лікування.

Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ)

Дуже рідко повідомлялося про випадки виникнення гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу у пацієнтів, які отримували сульфаметоксазол/триметоприм. Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ) – це синдром патологічної імунної активації, що загрожує життю і характеризується клінічними ознаками та симптомами надмірного системного запалення (наприклад, лихоманка, гепатоспленомегалія, гіпертригліцеридемія, гіпофібриногенемія, високий рівень феритину в сироватці крові, цитопенія та гемофагоцитоз). Пацієнтів, у яких розвиваються ранні прояви патологічної імунної активації, слід негайно обстежити. Якщо встановлено діагноз гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз, лікування сульфаметоксазолом/триметопримом слід припинити.

Оскільки до складу допоміжних речовин входить мальтит рідкий, то пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю фруктози не слід приймати цей лікарський засіб. Мальтит рідкий може чинити м'яку проносну дію.

Лікарський засіб містить метилпарагідроксибензоат та пропілпарагідроксибензоат, тому може спричинити алергічні реакції (можливо уповільнені).

Лікарський засіб містить поліетиленгліколю (макроголу) гідроксистеарат, тому може спричинити головний біль, подразнення шлунково-кишкового тракту та діарею.

У 5 мл цього лікарського засобу міститься 38 мг натрію. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Триметоприм і сульфаметоксазол проникають через плацентарний бар'єр, їх безпека у вагітних жінок не встановлена.

Триметоприм є антагоністом фолієвої кислоти, а у ході досліджень на тваринах високі дози котримоксазолу спричинювали вади розвитку. Контрольні клінічні дослідження виявили можливий зв'язок між застосуванням антагоністів фолієвої кислоти та вродженими вадами розвитку у людини, тому не рекомендується призначати лікарський засіб у період вагітності, особливо у першому триместрі, крім випадків коли очікувана користь для матері переважає ризик для плоду. Якщо лікарський засіб призначають під час вагітності, слід розглянути можливість призначення фолієвої кислоти.

Застосування у третьому триместрі вагітності протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Сульфаметоксазол конкурує з білірубінном за зв'язки з альбумінами плазми крові, внаслідок чого значна кількість лікарського засобу проникає крізь плацентарний бар'єр та зберігається у крові новонародженого протягом декількох днів. Внаслідок цього можливий розвиток та загострення гіпербілірубінемії та пов'язаної з нею ядерної жовтяниці, якщо лікарський засіб застосовували матері за декілька днів до пологів. Даний теоретичний ризик має особливе значення у новонароджених з підвищеним ризиком гіпербілірубінемії, тобто у недоношених дітей або дітей з дефіцитом глюкозо-6фосфатдегідрогенази.

Годування груддю.

Оскільки триметоприм і сульфаметоксазол проникають у грудне молоко, годування груддю під час прийому Бісептолу не рекомендується. Якщо необхідне застосування лікарського засобу, годування груддю слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Бісептол зазвичай не чинить безпосереднього впливу на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами. Однак існує ймовірність виникнення небажаних ефектів з боку нервової системи та психіки, що можуть впливати на цю здатність, у деяких випадках – значною мірою (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Бісептол слід приймати кожні 12 годин. Бісептол найкраще застосовувати після їди з достатньою кількістю рідини. При гострих інфекціях Бісептол слід призначати на термін не менше 5 днів.

Препарат застосовувати перорально.

Перед застосуванням збовтувати до отримання однорідної суспензії.

5 мл суспензії містять 200 мг сульфаметоксазолу і 40 мг триметоприму.

До флакона додається мірка з поділками.

Діти і підлітки

2-5 місяців – 2,5 мл (вранці та ввечері) з інтервалом 12 годин;

6 місяців – 5 років – 5 мл двічі на добу з інтервалом 12 годин;

6-12 років – 10 мл двічі на добу з інтервалом 12 годин;

Понад 12 років – 20 мл двічі на добу з інтервалом 12 годин.

Режим дозування приблизно відповідає добовій дозі в 6 мг триметоприму і 30 мг сульфаметоксазолу на 1 кг маси тіла. При тяжких інфекціях дози можна збільшити на 50 %.

Дорослі

Приймати по 20 мл суспензії кожні 12 годин.

Мінімальна доза для дорослих та підлітків віком від 12 років, а також при довготривалому лікуванні (довше 14 днів) – 10 мл суспензії кожні 12 годин.

В особливо складних випадках інфекції – 30 мл суспензії кожні 12 годин.

Дозування в особливих випадках.

Пневмонія, спричинена Pneumocystis jiroveci.

Рекомендована доза становить до 20 мг триметоприму і до 100 мг сульфаметоксазолу на 1 кг маси тіла на добу, поділені на рівні дози для прийому кожні 6 годин протягом 14 днів.

Максимальну дозу залежно від маси тіла хворого визначають за таблицею:

Маса тіла, кг	Дози для прийому кожні 6 годин
8	5 мл
16	10 мл
24	15 мл
32	20 мл
40	25 мл
48	30 мл
64	40 мл
80	50 мл

Для профілактики пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jiroveci*, дорослим слід призначати 800 мг сульфаметоксазолу та 160 мг триметоприму. Дітям рекомендується доза триметоприму 150 мг/м²/добу і сульфаметоксазолу 750 мг/м²/добу, яку застосовують за 2 рівні прийоми протягом 3 днів поспіль.

Сумарна добова доза не повинна перевищувати 320 мг триметоприму і 1600 мг сульфаметоксазолу. При цьому можна дотримуватися таких рекомендацій:

Площа поверхні тіла, м ²	Дози для прийому кожні 12 годин
0,26	2,5 мл
0,53	5 мл
1,06	10 мл

Дозування для хворих із порушенням функції нирок.

Кліренс креатиніну	Рекомендований режим дозування
> 30 мл/хв	Звичайна доза
15-30 мл/хв	Половина звичайної дози
< 15 мл/хв	Застосовувати Бісептол не рекомендується

Пацієнти, які знаходяться на гемодіалізі.

Якщо Бісептол показаний пацієнтам на гемодіалізі, його слід приймати перший раз у стандартній дозі, потім половину або третину стандартної дози кожні 24-48 годин. Необхідно забезпечити моніторинг концентрації препарату у сироватці крові і відповідну корекцію дози.

Діти.

Препарат можна застосовувати дітям від 2 місяців.

Бісептол не можна призначати недоношеним дітям, а також новонародженим протягом перших 2 місяців життя з огляду на підвищений ризик ядерної жовтяниці (білірубінової енцефалопатії).

Передозування.

Симптоми *гострого передозування*: нудота, блювання, діарея, коліки, головний біль, вертиго, запаморочення, сонливість, втрата свідомості, сплутаність свідомості, гарячка, інтелектуальні і зорові розлади, жовтяниця, зміни складу крові, у тяжких випадках – кристалурія, гематурія і анурія.

Симптоми *хронічного передозування*: пригнічення кровотворення (тромбоцитопенія, лейкопенія, мегалобластна анемія), а також інші патологічні зміни картини крові внаслідок недостатності фолієвої кислоти.

Лікування (залежно від симптоматики): промивання шлунка, застосування лікарських засобів, що спричиняють блювання, посилення ниркової екскреції шляхом форсованого діурезу (підлужування сечі сприяє виведенню сульфаметоксазолу), гемодіаліз (перитонеальний діаліз неефективний). Необхідно контролювати картину крові та рівень електролітів. При виражених патологічних змінах картини крові або жовтяниці призначають специфічне лікування. Для усунення впливу триметоприму на кровотворення можна призначити фолінат кальцію у дозі 3-6 мг внутрішньом'язово протягом 5-7 днів.

Побічні реакції.

Основними побічними реакціями є шкірні реакції та легкі шлунково-кишкові розлади, що спостерігаються на тлі лікування приблизно у 5 % випадків.

Інфекції та паразитарні захворювання: грибкові інфекції, а саме кандидоз.

З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія, агранулоцитоз, анемія (мегалобластна, імуногемолітична, апластична), метгемоглобінемія, панцитопенія, нейтропенія, поліцитемія, гемоліз у пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Найчастіше виявлені зміни з боку крові були легкими, безсимптомними та оборотними після припинення прийому препарату.

З боку імунної системи: алергічні реакції, а саме гарячка, медикаментозна лихоманка, ангіоневротичний набряк, кропив'янка, анафілактоїдні реакції та сироваткова хвороба, вузликовий періартеріїт, алергічний васкуліт, алергічний міокардит, ексfolіативний дерматит, системний червоний вовчак, реакції гіперчутливості.

Порушення обміну речовин та харчування: підвищення рівня калію у сироватці крові – у значної частини пацієнтів з пневмонією, спричиненою *Pneumocystis jiroveci*, високі дози триметоприму зумовлюють прогресуюче, але оборотне підвищення концентрації калію у сироватці крові. У пацієнтів з порушенням обміну калію або нирковою недостатністю або у тих, хто приймає препарати, що індукують гіперкаліємію, триметоприм дуже часто може спричинити гіперкаліємію (у понад 60 % пацієнтів), навіть при застосуванні у рекомендованих дозах. У таких пацієнтів необхідно забезпечити ретельний моніторинг рівня калію.

Гіпонатріємія.

Гіпоглікемія у пацієнтів, які не хворіють на цукровий діабет, зазвичай розвивається в перші кілька днів лікування. Особливий ризик мають пацієнти з порушенням функції нирок, захворюваннями печінки або недостатнім харчуванням, а також ті, хто приймає високі дози триметоприму-сульфаметоксазолу.

З боку психіки: галюцинації, депресія, апатія, безсоння, підвищена втомлюваність, порушення сну. Делірій та психоз, зокрема у пацієнтів літнього віку.

З боку нервової системи: нейропатія (у тому числі периферичний неврит та парестезії), увеїт. Асептичний менінгіт або менінгітоподібні симптоми, атаксія, судоми, вертиго, шум у вухах, головний біль, запаморочення.

З боку органів дихання: пневмоніт з еозинофільною інфільтрацією, задишка, кашель, поверхнєве дихання, легеневі інфільтрати. Кашель, поверхнєве дихання, легеневі інфільтрати можуть бути ранніми показниками дихальної гіперчутливості, які дуже рідко мали летальний наслідок.

З боку травного тракту: нудота (з блюванням або без), анорексія, стоматит, глосит, гінгівіт, діарея, псевдомембранозний ентероколіт, гострий панкреатит у тяжко хворих пацієнтів, гастрит, абдомінальний біль.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня трансаміназ та білірубіну, гепатит, холестаза, жовтяниця, некроз печінки, синдром зникнення жовчних протоків, фульмінантний

гепатит, запалення паренхіми печінки.

З боку шкіри: висипання. Ці побічні ефекти у більшості випадків є легкими і швидко зникають після відміни препарату.

Як і при прийомі інших лікарських засобів, що містять сульфаніаміди, дуже рідкісними побічними реакціями є мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), пурпура, пурпура Шенляйна – Геноха, фоточутливість. Невідомо: Лікарський висип з еозинофілією та системними симптомами (DRESS)

З боку опорно-рухового апарату: артралгія, міалгія, рабдоміоліз.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: порушення функції нирок та ниркова недостатність, олігурія, анурія, інтерстиціальний нефрит, підвищений рівень азоту сечовини крові, підвищений рівень креатиніну сироватки крові, кристалурія. Сульфаніаміди, в тому числі Бісептол, можуть посилювати діурез, зокрема у пацієнтів з набряками, зумовленими захворюваннями серцево-судинної системи.

Препарат містить метилпарагідроксибензоат (E 218) та пропілпарагідроксибензоат (E 216), які можуть спричинити алергічні реакції (можливо відстрочені).

Небажані ефекти у ВІЛ-інфікованих пацієнтів:

ВІЛ-інфіковані пацієнти з частими супутніми захворюваннями та їх лікуванням зазвичай отримують тривалу профілактику або лікування пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jiroveci*, із застосуванням високих доз Бісептолу. Окрім невеликої кількості додаткових побічних ефектів, профіль побічних ефектів у таких пацієнтів є подібним до профілю у популяції пацієнтів, які не є ВІЛ-інфікованими. Однак деякі побічні ефекти спостерігаються частіше (приблизно у 65 % пацієнтів) і часто є більш тяжкими, що зумовлює необхідність у перериванні курсу лікування Бісептолом у 20–25 % пацієнтів.

Зокрема, додатково або з вищою частотою спостерігалися нижчезазначені небажані реакції:

З боку системи крові та лімфатичної системи: переважно нейтропенія, але також анемія, лейкопенія, гранулоцитопенія та тромбоцитопенія, агранулоцитоз.

З боку імунної системи: гарячка, зазвичай у зв'язку зі шкірними висипами, алергічні реакції, такі як ангіоневротичний набряк, анафілактоїдні реакції та сироваткова хвороба, реакції гіперчутливості.

Порушення обміну речовин та харчування: гіперкаліємія. У таких пацієнтів необхідно забезпечити ретельний моніторинг рівня калію у сироватці крові; гіпонатріємія, гіпоглікемія.

З боку психіки порушення: гострий психоз.

З боку нервової системи: нейропатія (у тому числі периферичний неврит та парестезії), галюцинації, увеїт. Асептичний менінгіт або менінгітоподібні симптоми, атаксія, судоми, тремор у спокої за типом хвороби Паркінсона, подеколи у поєднанні з апатією, судоми стоп та розмашиста хода, вертиго, шум у вухах.

З боку органів дихання: пневмоніт з еозинофільною інфільтрацією.

З боку травного тракту: анорексія, нудота з блюванням або без, а також діарея, стоматит, глосит, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових ферментів/ трансаміназ, холестатична жовтяниця, тяжкий гепатит.

З боку шкіри: макуло-папульозні висипання, які швидко минають після відміни препарату, зазвичай зі свербіжем, фоточутливість, мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), пурпура Шенляйна – Геноха. Гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз (синдром Світа).

З боку опорно-рухового апарату: артралгія, міалгія, рабдоміоліз.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: порушення функції нирок, азотемія, підвищення рівня креатиніну у сироватці крові, кристалурія, сульфаніламід, в тому числі Бісептол, можуть посилювати діурез, зокрема у пацієнтів із набряками, зумовленими захворюваннями серцево-судинної системи.

*Побічні реакції, пов'язані з інфекцією *Pneumocystis jiroverci* (*P.cairnii*), що спричиняє пневмоцистну пневмонію (ПЦП):* важкі реакції підвищеної чутливості, шкірні висипання, лихоманка, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня печінкових трансаміназ, рабдоміоліз, гіпокальціємія, гіпонатріємія, гіперкаліємія.

При застосуванні високих доз в терапії ПЦП спостерігалися тяжкі реакції підвищеної чутливості, що вимагало припинення прийому препарату. При проявленні ознак пригнічення функції кісткового мозку, пацієнту слід призначити коригування нестачі фолату кальцію (5–10 мг/день).

Важкі реакції підвищеної чутливості спостерігалися у пацієнтів з ПЦП, яким повторно призначалося лікування триметопримом і сульфаметоксазолом після перерви у декілька днів.

Рабдоміоліз спостерігали у ВІЛ-позитивних пацієнтів, що приймають котримоксазол з профілактичною метою або для лікування ПЦП.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Після відкриття флакон зберігати з щільно закритою кришкою протягом 8 місяців.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності.

Упаковка.

Флакони з темного скла по 80 мл з поліетиленовою кришкою, яка закручується.

По 1 флакону з дозатором (мірка з поділками) в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Фармацевтичний завод "ПОЛЬФАРМА" С.А. Відділ Медана в Сєрадзі/

Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A. Medana Branch in Sieradz

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

вул. Польської Організації Військової 57, 98-200 Сєрадз, Польща /

57, Polskiej Organizacji Wojskowej Str., 98-200 Sieradz, Poland.