

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БІСЕПТОЛ®
(BISEPTOL®)

Склад:

діючі речовини: сульфаметоксазол, триметоприм (co-trimoxazole);

1 таблетка 100 мг/20 мг містить сульфаметоксазолу 100 мг, триметоприму 20 мг;

1 таблетка 400 мг/80 мг містить сульфаметоксазолу 400 мг, триметоприму 80 мг;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, тальк, магнію стеарат, спирт полівініловий.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 100 мг/20 мг – таблетки білого кольору з жовтуватим відтінком, круглої форми, плоскі з обох боків, з гладкою поверхнею, з цілісними краями, з фаскою, з одного боку гравіровані літерами «Bs»;

таблетки 400 мг/80 мг – таблетки білого кольору з жовтуватим відтінком, круглої форми, плоскі з обох боків, з гладкою поверхнею, з цілісними краями, з фаскою, з одного боку гравіровані рискою «-», над якою знаходяться літери «Bs».

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування.

Код АТХ J01E E01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Комбінований бактерицидний лікарський засіб, який містить сульфаметоксазол – сульфаніламід із середньою тривалістю дії, що інгібує синтез фолієвої кислоти шляхом конкурентного антагонізму з параамінобензойною кислотою, і триметоприм – інгібітор бактеріальної редуктази дегідрофолієвої кислоти, що відповідає за синтез біологічно активної тетрагідрофолієвої кислоти. Суміш цих речовин у співвідношенні 5 до 1 називається ко-тримоксазолом.

Сполучення компонентів, що діє на один ланцюг біохімічних перетворень, сприяє синергізму протибактеріальної дії і повільнішому розвитку нечутливості бактерій.

Ко-тримоксазол активний *in vitro* проти *E.coli* (у тому числі ентеропатогенних штамів), індолопозитивних штамів *Proteus spp.* (у тому числі *P.vulgaris*), *Morganella morganii*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter sp.*, *Hemophilus influenzae*, *Str.pneumoniae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pneumocystis jirovecii*.

Фармакокінетика.

Обидва компоненти лікарського засобу швидко всмоктуються у кров з травного тракту. Максимальна концентрація обох складових у сироватці досягається через 1– 4 години після перорального прийому. Триметоприм зв'язується з білками сироватки на 70 %, сульфаметоксазол – на 44– 62 %.

Розподіл обох компонентів відрізняється: сульфаметоксазол розподіляється виключно в позаклітинному середовищі, триметоприм – в усіх рідинах організму.

Висока концентрація триметоприму визначається у секреті бронхіальних залоз, передміхуровій залозі та в жовчі. Концентрація сульфаметоксазолу у рідинах організму дещо нижча. Обидві сполуки у високих концентраціях з'являються у мокротинні, виділеннях піхви та в рідині середнього вуха.

Об'єм розподілу сульфаметоксазолу становить 0,36 л/кг, триметоприму – 2,0 л/кг.

Обидва компоненти метаболізуються у печінці: сульфаметоксазол – шляхом ацетилювання і зв'язування з глюкуроновою кислотою, триметоприм – шляхом окислення та гідроксилювання.

Виводиться в основному нирками шляхом фільтрування та активної канальцевої секреції.

Концентрація активних сполук у сечі значно вища, ніж у крові. Протягом 72 годин із сечею виводиться 84,5 % прийнятої дози сульфаметоксазолу і 66,8 % – триметоприму.

Період напіввиведення становить 10 годин для сульфаметоксазолу і 8– 10 годин – для триметоприму. У разі ниркової недостатності період напіввиведення обох компонентів продовжується.

Сульфаметоксазол і триметоприм проникають у грудне молоко та надходять до кровообігу плода.

Діти і підлітки

Фармакокінетика обох компонентів лікарського засобу Бісептол® (триметоприму і сульфаметоксазолу) у дітей та підлітків з нормальною функцією нирок залежить від віку. Відзначалося зниження швидкості виведення триметоприму і сульфаметоксазолу у дітей перших двох місяців життя, проте потім швидкість виведення і загальний кліренс як триметоприму, так і сульфаметоксазолу підвищується, а період напіввиведення знижується. Такі зміни фармакокінетики найбільш виражені у дітей віком від 1,7 до 24 місяців і зменшуються з віком, якщо порівнювати дітей молодшого віку (від 1 до 3,6 року), дітей віком від 7,5 до 10 років та дорослих (див. розділ «Спосіб застосування і дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Застосовувати для лікування інфекцій, спричинених чутливими до лікарського засобу патогенними мікроорганізмами, у разі коли перевага від такого лікування перевищує можливий ризик; необхідно вирішити питання про можливість застосування лише одного антибактеріального засобу. Приймаючи рішення про призначення лікарського засобу Бісептол®, необхідно врахувати офіційні рекомендації щодо відповідного застосування антибактеріальних засобів.

Інфекції ЛОР-органів та дихальних шляхів: гострий і хронічний бронхіт, бронхоектази, пневмонія (у тому числі спричинена *Pneumocystis jirovecii*), фарингіт, ангіна (при інфекціях, спричинених β -гемолітичними стрептококами групи А, частота ерадикації не цілком достатня), синусит, середній отит.

Інфекції нирок і сечовивідних шляхів: гострий і хронічний цистит, пієлонефрит, уретрит, простатит, м'який шанкр.

Інфекції травного тракту: черевний тиф і паратиф, шигельози (спричинені чутливими штамми *Shigella flexneri* і *Shigella sonnei*, якщо показана антибактеріальна терапія), діарея мандрівника, спричинена ентеротоксичними штамми *Escherichia coli*, холера (в доповнення до відновлення рідини і електролітів).

Інші бактеріальні інфекції: гострий і хронічний остеомієліт, бруцельоз, нокардіоз, актиномікоз, токсоплазмоз, південноамериканський бластомікоз.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до триметоприму і сульфаметоксазолу (включаючи сульфаніламідні похідні, протидіабетичні засоби сульфонілсечовини, а також тіазидні діуретики) та допоміжних речовин лікарського засобу.
- Гострий гепатит, порушення функції печінки, тяжка печінкова недостатність, включаючи діагностоване ушкодження паренхіми печінки, порфірія.
- Захворювання крові, порушення гемопоезу, тяжкі гематологічні порушення, мегалобластна анемія, спричинена дефіцитом фолієвої кислоти, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (загроза розвитку гемолізу);
- Тяжка ниркова недостатність, яка характеризується кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв, якщо немає можливості визначення концентрації лікарського засобу в плазмі крові (за винятком випадків проведення гемодіалізу).
- Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам, які проходять курс хіміотерапії.
- Лікарський засіб не можна призначати у комбінації з дофетилідом.
- Дитячий вік до 6 років (для даної лікарської форми).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лабораторні тести: триметоприм може вплинути на результати визначення вмісту креатиніну в сироватці/плазмі крові за допомогою реакції лужного пікрату. Це може призвести до підвищення концентрації креатиніну в сироватці/плазмі крові на 10 %. Кліренс креатиніну знижується: ниркова канальцева секреція креатиніну знижується з 23 % до 9 %, тоді як клубочкова фільтрація залишається незмінною.

Нестероїдні протизапальні засоби, протидіабетичні похідні сульфонілсечовини, дифенін, непрямі антикоагулянти, барбітурати збільшують ризик виникнення побічних ефектів.

Аскорбінова кислота підвищує кристалурію.

У хворих, які застосовують Бісептол® і циклоспорини після пересадки нирки, може спостерігатись оборотне погіршення функції нирок, що проявляється підвищенням рівня креатиніну та, вірогідно, зумовлено дією триметоприму.

Триметоприм має незначну спорідненість із людською дегідрофолатною редуктазою, але може підвищити токсичність метотрексату, особливо в присутності інших факторів ризику: літній вік, гіпоальбунемія, порушення функції нирок, пригнічення кісткового мозку. Така побічна дія лікарського засобу може проявитися особливо тоді, коли метотрексат застосовується у великій дозі. Рекомендується лікувати таких пацієнтів фолієвою кислотою чи фолінатом кальцію, щоб запобігти впливу на гемопоез.

У хворих, які застосовують триметоприм і метотрексат, були описані випадки панцитопенії.

Ко-тримоксазол збільшує концентрацію вільної фракції метотрексату у сироватці за рахунок витіснення його зі зв'язків з білками.

Бісептол® може потенціювати дію лікарських засобів, які метаболізуються CYP2C8 (наприклад, піоглітазон, репаглілід, розиглітазон паклітаксел, аміодарон, дапсон, репаглілідин, розиглітазон і піоглітазон) чи CYP2C9 (наприклад, гліпізид та глібурид) або які виводяться нирками через OAT2 (наприклад, метформін), що зумовлює підвищення ризику розвитку гіпоглікемії. Може бути потрібним додатковий моніторинг рівня глюкози в крові.

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

І дапсон, і Бісептол® можуть спричинити метгемоглобінурію. За пацієнтами, які отримують дапсон у комбінації з Бісептолом®, слід спостерігати на предмет метгемоглобінурії. По можливості слід призначати альтернативні методи лікування.

Зидовудин: у деяких випадках одночасне застосування ко-тримоксазолу та зидовудину підвищує ризик гематологічних порушень, зумовлених ко-тримоксазолом. У разі необхідності одночасного застосування ко-тримоксазолу та зидовудину слід проводити моніторинг показників крові.

Варфарин: виявлено, що ко-тримоксазол підсилює антикоагулянтну активність варфарину шляхом стереоселективного інгібування його метаболізму. Сульфаметоксазол може витіснити

варфарин зі з'єднання з альбумінами плазми *in vitro*. Тому під час лікування ко-тримоксазолом доцільним є ретельний контроль антикоагулянтної терапії.

У хворих, які застосовують індометацин, може збільшуватись концентрація сульфаметоксазолу в крові. Описано один випадок токсичного делірію після одночасного прийому Бісептолу® і амантадину.

При одночасному застосуванні ко-тримоксазолу з лікарськими засобами, що утворюють катіони у фізіологічному розчині рН і частково виводяться нирками шляхом активної секреції (наприклад, прокаїнамід, амантадин), може відбуватися конкурентне інгібування цього процесу, що може спричиняти підвищення концентрації у плазмі крові одного або обох препаратів.

Рифампіцин: відзначено, що при одночасному застосуванні ко-тримоксазолу і рифампіцину протягом тижня відбувається скорочення періоду напіввиведення триметоприму. Однак це не має істотного клінічного значення.

Триметоприм не можна застосовувати разом з дофетилідом. Призначення триметоприму 260 мг та сульфаметоксазолу 800 мг двічі на день у комбінації з дофетилідом 500 мг двічі на день протягом 4 днів спричиняє підвищення максимальної концентрації дофетиліду, що призводить до серйозних вентрикулярних аритмій.

У хворих літнього віку поєднання ко-тримоксазолу з деякими сечогінними препаратами, особливо тіазидами, збільшує ризик тромбоцитопенії з пурпурою або без.

Ко-тримоксазол може підвищувати концентрацію дигоксину в сироватці крові, особливо у пацієнтів літнього віку.

При одночасному застосуванні препарату з трициклічними антидепресантами знижується активність останніх.

Препарат знижує надійність пероральної контрацепції, тому необхідно радити пацієнткам вживати додаткових протизаплідних заходів під час лікування Бісептолом®.

Препарат гальмує метаболізм фенітоїну: в осіб, які застосовують обидва препарати, тривалість періоду напіввиведення фенітоїну збільшується приблизно на 39 %, а кліренс фенітоїну знижується приблизно на 27 %.

При одночасному призначенні лікарського засобу з піриметаміном, який застосовують для профілактики малярії в дозі вище 25 мг/тиждень, у пацієнтів може розвинутися мегалобластна анемія.

Ламівудин: застосування триметоприму і сульфаметоксазолу у дозі 800 мг 160 мг (ко-тримоксазолу) підвищує вплив ламівудину на організм на 40 % через вміст триметоприму. Ламівудин не впливає на фармакокінетику триметоприму або сульфаметоксазолу.

Гіперкаліємія: слід дотримуватися обережності щодо пацієнтів, які приймають будь-які інші лікарські засоби, що можуть спричинити гіперкаліємію, наприклад інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, блокатори ангіотензинових рецепторів та калійзберігаючі діуретики, такі як спіронолактон. Одночасне застосування з ними триметоприму-сульфаметоксазолу (ко-тримоксазолу) може призвести до клінічно значущої гіперкаліємії.

Фолінова кислота: показано, що додаткове застосування фолінової кислоти впливає на протимікробну ефективність триметоприму-сульфаметоксазолу. Це спостерігалось при профілактиці та лікуванні пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*.

Азатіоприн: відзначено суперечливі клінічні повідомлення про взаємодію між азатіоприном та триметопримом-сульфаметоксазолом, яка призводила до серйозних гематологічних порушень.

Особливості застосування.

Описано рідкісні випадки небезпечних для життя ускладнень, пов'язаних із застосуванням сульфаніламідів, у тому числі синдром Стівенса– Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, фульмінантний некроз печінки, апластична анемія, агранулоцитозу, інші порушення складу крові та гіперчутливість дихальних шляхів.

Повідомлялося про появу небезпечних для життя шкірних реакцій: синдром Стівенса– Джонсона і токсичний епідермальний некроліз – у зв'язку із застосуванням сульфаметоксазолу.

Слід повідомити пацієнтів щодо суб'єктивних та об'єктивних симптомів шкірних реакцій і необхідності ретельного спостереження. Найбільший ризик появи серйозних шкірних реакцій (синдрому Стівенса– Джонсона і токсичного епідермального некролізу) спостерігається в перші тижні лікування.

Лікування Бісептолом® слід припинити у разі появи суб'єктивних або об'єктивних симптомів синдрому Стівенса– Джонсона або токсичного епідермального некролізу (таких як раптовий розвиток шкірних висипів, часто з пухирцями або ураження слизових оболонок) (див. розділ «Побічні реакції»).

Найкращі результати в лікуванні синдрому Стівенса– Джонсона або токсичного епідермального некролізу спостерігаються, якщо проведено ранню діагностику і негайно припинено прийом лікарського засобу, який викликав цю реакцію. Негайна відміна лікарського засобу покращує прогноз.

Якщо під час лікування препаратом Бісептол® у пацієнта спостерігається синдром Стівенса– Джонсона або токсичний епідермальний некроліз, не слід в майбутньому призначати даний лікарський засіб.

При появі шкірного висипу або будь-якої іншої побічної реакції (включаючи біль у горлі, підвищену температуру тіла, біль у суглобах, блідість, пурпур, жовтяницю, які не можуть бути пояснені іншими причинами) препарат слід відмінити. Кашель, задишка та розвиток легеневого інфільтрату можуть також бути ознаками реакції гіперчутливості. Необхідно дотримуватись обережності при застосуванні лікарського засобу пацієнтам, в анамнезі яких зазначена тяжка алергічна реакція або бронхіальна астма.

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

Зважаючи на ймовірність гемолізу, Бісептол® не слід призначати пацієнтам із деякими гемоглобінопатіями (Hb-Цюріх, Hb-Кельн), за винятком випадків нагальної потреби і тільки у

мінімальних дозах.

Тривале лікування препаратом не рекомендовано. Лікування хворих літнього віку не повинно бути тривалим. У хворих літнього віку при лікуванні Бісептолом® збільшується ризик ушкодження нирок або печінки, тяжких шкірних реакцій, пригнічення функції кісткового мозку (включаючи утворення кров'яних тілець), а також тромбоцитопенія з пурпурою або без. Одночасне застосування діуретиків підвищує ризик кровотеч.

Застосування ко-тримоксазолу при стрептококовому фарингіті відносно часто закінчується незадовільним результатом, оскільки не вдається еліминувати бактерії. Ко-тримоксазол не призначений для лікування фарингіту і тонзиліту стрептококової етіології.

Триметоприм порушує обмін фенілаланіну, але при відповідній дієті не впливає на стан хворих на фенілкетонурію.

Як і при призначенні будь-яких сульфонамідів, необхідно бути обережним з хворими на порфірію та порушення функції щитовидної залози. Хворі, для обміну речовин яких характерне повільне ацетилювання, більш схильні до розвитку ідіосинкразії до сульфонамідів. обережно через можливий вплив на ефективність антимікробної дії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід обережно застосовувати Бісептол® при лікуванні хворих з недостатньою функцією печінки або нирок, нестачею фолієвої кислоти (наприклад пацієнтів літнього віку, хворих на алкоголізм, хворих, які лікуються протисудомними препаратами, хворих із синдромом зниженого всмоктування або пацієнтів, що недоїдають) та при порушенні кровотворення. Пацієнтам літнього віку, а також пацієнтам з імовірним дефіцитом фолієвої кислоти під час лікування препаратом слід розглянути питання про додаткове призначення фолієвої кислоти.

Для попередження кристалурії і закупорювання каналців нирок пацієнти повинні споживати достатню кількість рідини (принаймні 1,5 л на добу). Ризик кристалурії підвищується при порушенні харчування.

При більш тривалому лікуванні необхідно ретельно контролювати картину крові, функцію печінки і нирок. Для послаблення гематологічних ефектів під час лікування можна додавати фолієву кислоту (5–10 мг/добу) без ризику будь-якого зменшення антибактеріальних ефектів препарату.

Слід дотримуватись обережності при призначенні препарату Бісептол® пацієнтам з розумовою відсталістю, пов'язаною з Х-хромосомою, оскільки дефіцит фолієвої кислоти може призвести до загострення психомоторних розладів, пов'язаних із захворюванням.

У хворих на СНІД, що застосовують Бісептол® у зв'язку з пневмоцистним зараженням, частіше виникають такі симптоми: висип, пропасниця, лейкопенія, збільшення рівнів амінотрансфераз, гіперкаліємія та гіпонатріємія.

Супутнє застосування лікарських засобів, що викликають гіперкаліємію, в тому числі ко-тримоксазол, у поєднанні зі спіронолактоном, може призвести до важкої гіперкаліємії.

Під час лікування необхідно уникати прямого сонячного опромінювання або використовувати захисний одяг і/або фотозахисні препарати під час лікування у зв'язку з фоточутливістю.

Під час прийому ко-тримоксазолу (так само, як і під час прийому інших антибактеріальних засобів) може розвинути псевдомембранозний коліт.

Характер перебігу хвороби може бути від легкого до загрозливого для життя. Тому важливу роль відіграє правильна діагностика цього захворювання у пацієнтів, у яких в ході застосування антибактеріального лікарського засобу з'явилася діарея. Лікування антибактеріальними засобами впливає на зміну фізіологічної флори ободової кишки і може викликати надмірне збільшення кількості анаеробних паличок. Токсини, які продукують *Clostridium difficile*, є однією з головних причин розвитку коліту.

У разі легкого перебігу псевдомембранозного коліту зазвичай достатнім є припинення прийому лікарського засобу. У випадках середньої тяжкості та тяжких випадках пацієнтам необхідно ввести рідину, електроліти, білок і антибактеріальні засоби, активні щодо *Clostridium difficile* (метронідазол або ванкоміцин). Не слід вводити лікарські засоби, що пригнічують перистальтику, або інші протидіарейні препарати.

Тривале лікування може призводити до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів та грибів. У разі суперінфекції слід негайно розпочати відповідне лікування.

За умови виключення інших можливих причин, застосування лікарського засобу пов'язується з метаболічним ацидозом. При підозрі метаболічного ацидозу рекомендується ретельний нагляд за пацієнтом.

Поєднання антибіотиків із ко-тримоксазолом слід застосовувати тільки у випадках, коли на думку лікаря користь від лікування перевищує потенційний ризик. Слід врахувати можливість застосування одного ефективного антибактеріального лікарського засобу.

Вплив на результати лабораторних досліджень. Триметоприм може впливати на результати визначення концентрації меторексату у сироватці ензиматичним методом, але не впливає на них при радіоімуннологічному методі визначення.

Ко-тримоксазол може підвищувати приблизно на 10 % результати тесту Яффе з основним пікратом на креатинін.

Респіраторна токсичність

Під час лікування сульфаметоксазолом/триметопримом повідомлялося про дуже рідкісні важкі випадки респіраторної токсичності, що іноді переростала у гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Виникнення легневих проявів, таких як кашель, лихоманка та задишка в поєднанні з рентгенологічними ознаками легневих інфільтратів, та 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 небезпечний для життя синдром патологічної імунної активації, що 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 діагноз гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз встановлений, лікування

сульфаметоксазолом/триметопримом слід припинити.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Бісептол® не можна застосовувати в період вагітності та годування груддю.

Застосування у період вагітності

Немає достовірних даних щодо застосування триметоприму та сульфаметоксазолу вагітним. Дослідження «випадок– контроль» показали можливий зв'язок між дією антагоністів фолієвої кислоти і виникненням пошкоджень у плода.

Триметоприм є антагоністом фолієвої кислоти, та у дослідженнях, що проводилися на тваринах, обидві діючі речовини спричиняли аномалії розвитку плода.

Не слід застосовувати ко-тримаксозол у період вагітності, особливо у I триместрі, окрім випадків абсолютної необхідності. При необхідності застосування ко-тримаксозолу вагітним, слід розглянути можливість додаткового застосування фолієвої кислоти.

Сульфаметоксазол конкурує з білірубінном за місце зв'язування з альбумінами плазми крові. При застосуванні лікарського засобу матері перед пологами значні концентрації препарату, отримані від матері, зберігаються у новонародженого протягом декількох днів, а також існує ризик осадження білірубіну або посилення гіпербілірубінемії, з чим теоретично пов'язаний ризик розвитку ядерної жовтяниці. Особливо це стосується новонароджених дітей з підвищеним ризиком розвитку гіпербілірубінемії, таких як недоношені діти та діти з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Застосування у період годування груддю

Компоненти ко-тримоксазолу (триметоприм і сульфаметоксазол) проникають у грудне молоко. Слід уникати застосування ко-тримоксазолу на пізніх етапах вагітності та у період годування груддю, а також матерям або немовлятам з гіпербілірубінемією або ризиком її розвитку. Крім того слід уникати застосування ко-тримоксазолу дітям віком до восьми тижнів, зважаючи на ризик розвитку гіпербілірубінемії новонароджених.

Ко-тримоксазол не слід застосовувати у немовлят протягом перших 6 тижнів життя.

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

Лікарський засіб не зумовлює зниження психофізичної активності та здатності керувати транспортними засобами і обслуговувати механізми.

Якщо під час лікування розвиваються побічні ефекти з боку нервової системи (запаморочення, головний біль, судоми, нервозність, відчуття втоми), що може зумовити зниження швидкості психомоторних реакцій, слід уникати керування автотранспортом та роботи зі складними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі і діти віком від 12 років. Звичайна початкова доза становить 2 таблетки Бісептолу® 400 мг / 80 мг або 8 таблеток Бісептолу® 100 мг / 20 мг 2 рази на добу (вранці та ввечері). Приймати після їди, запивати великою кількістю рідини. При тяжких інфекціях можна призначати вищі добові дози – до 3 таблеток Бісептолу® 400 мг / 80 мг або 12 таблеток Бісептолу® 100 мг / 20 мг 2 рази на добу. Для підтримувальної терапії тривалістю більше 14 днів рекомендується приймати по 1 таблетці Бісептолу® 400 мг / 80 мг або 4 таблетки Бісептолу® 100 мг / 20 мг 2 рази на добу.

Діти 6–12 років. Рекомендована добова доза для дітей становить 6 мг триметоприму та 30 мг сульфаметоксазолу на 1 кг маси тіла. Цю дозу слід розподілити на два прийоми.

Рекомендована добова доза для дітей віком від 6 до 12 років становить 1 таблетку Бісептолу® 400 мг / 80 мг або 4 таблетки Бісептолу® 100 мг / 20 мг 2 рази на добу.

Дітям віком до 6 років рекомендується призначати інші лікарські форми ко-тримоксазолу (суспензія).

Тривалість курсу лікування при гострих інфекціях, за винятком гонореї, має становити щонайменше 5 діб або ще 2 дні після зникнення симптомів захворювання. Триденний курс лікування може бути достатнім для жінок з неускладненим гострим циститом. Однак дітям при цьому захворюванні рекомендується застосовувати лікарський засіб протягом 5–7 днів. При гострому бруцельозі тривалість лікування має становити не менше 4 тижнів, а при нокардіозі – навіть більше (по 6–8 таблеток Бісептолу® 400 мг / 80 мг протягом 3 місяців).

Лікування пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*, у дорослих та дітей:

рекомендована доза ко-тримоксазолу для осіб з підтвердженим запаленням становить 90–120 мг/кг маси тіла на добу, які треба приймати кожні 6 годин протягом 21 дня.

Таблиця 1. Максимальні дози препарату Бісептол® в залежності від маси тіла пацієнтів з пневмонією, спричиненою *Pneumocystis jirovecii*.

Маса тіла [кг]	Доза, що застосовується кожні 6 годин (мг ко-тримоксазолу)
16	480
24	720
32	960
40	1200
48	1440
64	1920
80	2400

Для профілактики та лікування токсоплазмозу можна застосовувати схему дозування для лікування пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii* (див. вище).

При неускладненій гонореї можливий одноденний курс лікування – по 5 таблеток Бісептолу®

400 мг / 80 мг 2 рази на добу (вранці та ввечері) або дводенний курс лікування – по 4 таблетки Бісептолу® 400 мг / 80 мг 2 рази на добу.

Профілактика інфекцій, спричинених *Pneumocystis jirovecii*

Дорослі та діти віком від 12 років: 960 мг ко-тримоксазолу (8 таблеток Бісептолу® 120 або 2 таблетки Бісептолу® 480) 1 раз на добу, протягом 7 днів. У разі поганої переносимості засобу можна розглянути зменшення добової дози до 480 мг.

Діти 6–12 років: 900 мг ко-тримоксазолу/м² поверхні тіла на добу у двох рівних дозах кожні 12 годин протягом 3 днів підряд.

Таблиця 2. Дози засобу Бісептол®, рекомендовані дітям у профілактиці пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*

Поверхня тіла [м ²]	Доза, що застосовується кожні 12 годин (мг ко-тримоксазолу)
0,53	240
1,06	480

Особливі групи пацієнтів

Пацієнтам із порушенням функції нирок дозу можна підбирати за такою схемою (дорослі і діти віком від 12 років):

Рівень креатиніну у сироватці крові		Добова доза (% від звичайної дози)	Частота застосування
Кліренс креатиніну, мл/хв	Кліренс креатиніну, ммоль/л		
> 25	Чоловіки: < 265 Жінки: < 175	100	Кожні 12 годин
15-25	Чоловіки: 265–620 Жінки: 175–400	50	Кожні 12 або 24 години
< 15	Чоловіки: > 620 Жінки: > 400	Слід уникати застосування лікарського засобу, крім випадків, коли проводиться гемодіаліз.	

Вимірювання плазмової концентрації сульфаметоксазолу рекомендується проводити через 2–3 дні лікування (через 12 годин після прийому лікарського засобу). Якщо плазмова концентрація сульфаметоксазолу досягає 150 мкг/мл, лікування слід призупинити до того часу, поки концентрація сульфаметоксазолу не зменшиться до 120 мкг/мл.

Пацієнти, яким регулярно проводиться гемодіаліз, повинні отримувати 50 % від звичайної дози лікарського засобу перед гемодіалізом і половину від застосованої дози після закінчення цієї процедури. Гемодіаліз триває 4 години, протягом яких з організму виводиться 44 % триметоприму і 57 % сульфаметоксазолу. Препарат не рекомендується застосовувати у дні, коли гемодіаліз не проводиться.

З особливою обережністю слід застосовувати Бісептол® *пацієнтам літнього віку*, оскільки у цієї категорії пацієнтів частіше розвиваються побічні реакції, особливо в осіб з нирковою або печінковою недостатністю або при супутньому застосуванні інших лікарських засобів.

Діти.

Лікарський засіб у формі таблеток застосовують для лікування дітей віком від 6 років. Дітям до 6 років за необхідності застосовують інші лікарські форми лікарського засобу (суспензія).

Передозування.

Невідомо, яка доза Бісептолу® може бути небезпечною для життя. При передозуванні сульфаніламідів спостерігається відсутність апетиту, колікоподібний біль, нудота, блювання, діарея, запаморочення, головний біль, сонливість, втрата свідомості. Може з'явитися пропасниця, гематурія та кристалурія, при хронічному передозуванні може розвинутися пригнічення функції кісткового мозку, гепатит.

При гострому передозуванні триметоприму може виникнути нудота, блювання, запаморочення, головний біль, психічна депресія, сплутаність свідомості, пригнічення функції кісткового мозку.

При появі симптомів передозування необхідно припинити застосування лікарського засобу, викликати блювання, прийняти велику кількість рідини, якщо діурез недостатній, а функція нирок нормальна. Підкислення сечі прискорить виведення триметоприму, але може збільшити ризик кристалізації сульфаніаміду в нирках. Слід контролювати картину крові, електроліти сироватки та інші біохімічні показники хворого. При появі ушкодження кісткового мозку або симптомів гепатиту слід застосувати типове у таких випадках лікування. Гемодіаліз малоефективний. Перитонеальний діаліз – неефективний.

При хронічному отруєнні спостерігається пригнічення функції спинного мозку, маніфестуючі тромбоцитопенія, лейкопенія або мегалобластна анемія. В такому випадку слід застосувати лейковорин (5 – 15 мг на добу).

Побічні реакції.

Здебільшого відповідні дані для оцінки частоти виникнення побічних реакцій не були доступні. Крім того частота виникнення залежить від нозології, при якій призначається лікарський засіб.

Дані про побічні реакції з частотою від «дуже часто» до «рідко» містяться в опублікованих масштабних клінічних дослідженнях. Дуже рідкі побічні реакції спостерігалися, перш за все, під час постмаркетингових спостережень.

Для класифікації побічних реакцій за частотою їх виникнення застосовується така шкала: дуже часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100$ та $< 1/10$, нечасто $\geq 1/1000$ та $< 1/100$, рідко $\geq 1/10\ 000$ та $< 1/1000$, дуже рідко $< 1/10\ 000$, частота невідома – неможливо оцінити частоту на основі наявних даних.

Найчастіші небажані реакції під час лікування Бісептолом® – з боку травного тракту (нудота, блювання, відсутність апетиту) та шкірні алергічні реакції (висип, кропив'янка).

Рідко можуть виникати симптоми, небезпечні для життя: синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), гострий некроз печінки.

При лікуванні препаратом можуть виникати грибкові інфекції, такі як кандидоз.

Крім цього, серед небажаних ефектів є:

Інфекції та паразитарні захворювання: часто: грибкові інфекції, дуже рідко: псевдомембранозний коліт.

З боку системи крові та лімфатичної системи: дуже рідко: гемолітична або апластична анемія, мегалобластна анемія, еозинофілія, метгемоглобінемія, лейкопенія, нейтропенія і тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія або пурпура, гемоліз у пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, гіпопротромбінемія.

З боку імунної системи: дуже рідко: алергічний міокардит, озноб, світлобоязнь, анафілактичні реакції (включаючи тяжкі, загрозливі для життя), алергічний васкуліт, що нагадує пурпуру Геноха – Шенлейна, ангіоневротичний набряк, алергічна шкірна реакція, загальні шкірні реакції, запалення шкіри з відшаруванням, висип, сироваткова хвороба, вузликовий періартеріт, системний червоний вовчак.

Симптоми гіперчутливості з боку дихальної системи, гіперемія кон'юнктиви і склери ока. Реакції гіперчутливості з тяжким перебігом лікування пневмоцистної пневмонії, висип, пірексія, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня печінкових ферментів, гіперкаліємія, гіпонатріємія, рабдоміоліз.

З боку травного тракту: часто: діарея, нудота (з блюванням або без); нечасто: блювання; дуже рідко: глосит, стоматит, панкреатит; частота невідома: біль у животі, відсутність апетиту, окремі випадки псевдомембранозного ентероколіту, псевдодифтерійне запалення кишок, підвищення концентрації білірубіну, рівня печінкових ензимів у сироватці.

З боку гепатобіліарної системи: дуже рідко: підвищений рівень амінотрансфераз та білірубіну у крові, холестатична жовтяниця, некроз печінки; частота невідома: гепатит, синдром зникнення жовчних проток, фульмінантний гепатит.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: збільшення діурезу, кристалурія, ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит, нефротоксичний синдром з олігурією або анурією, збільшення небілкового азоту та креатиніну у сироватці.

Метаболізм та порушення обміну речовин: дуже часто: гіперкаліємія; дуже рідко: гіпонатріємія, зниження апетиту, гіпоглікемія, метаболічний ацидоз.

Порушення з боку психіки: дуже рідко: депресія, галюцинації, гострий психоз, делірій та психоз у пацієнтів літнього віку, частота невідома: психотичний розлад.

З боку нервової системи: часто: головний біль, дуже рідко: асептичний менінгіт*, судоми, периферична нейропатія, атаксія, апатія, запаморочення; частота невідома: знервованість, шум у вухах, запалення периферичних нервів, парестезії, увеїт.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: дуже рідко: вертиго, шум у вухах.

З боку органів зору: дуже рідко: увеїт.

З боку системи внутрішньої секреції: сульфаніламідни мають хімічну спорідненість з деякими антидиабетичними препаратами, сечогінними (ацетазоламідом і тіазидом), а також з пероральними протидіабетичними препаратами, що може бути причиною перехресної алергії.

З боку шкіри і підшкірних тканин: часто: висипання; дуже рідко: фотосенсибілізація, ангіодема, ексфоліативний дерматит, стійке медикаментозне висипання, поліморфна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз*; частота невідома: кропив'янка, свербіж шкіри, десквамативний дерматит.*

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: дуже рідко: артралгія, міалгія; частота невідома: окремі випадки рабдоміолізу.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже рідко: задишка, кашель*, інфільтрати у легенях*.*

З боку нирок та сечовидільної системи: дуже рідко: порушення функції нирок (іноді ниркова недостатність), тубулоінтерстиціальний нефрит, увеїт, нирковий тубулярний ацидоз.

Загальні розлади: слабкість, відчуття втоми, безсоння.

* Див. опис окремих побічних реакцій

Опис окремих побічних реакцій нижче.

Асептичний менінгіт

Симптоми асептичного менінгіту були оборотними після відміни лікарського засобу, але поверталися після повторного застосування триметоприму або окремо сульфаметоксазолу.

Реакції гіперчутливості з боку легенів

Кашель, задишка, інфільтрація у легенях могли бути ранніми симптомами гіперчутливості дихальної системи, які дуже рідко мали летальний наслідок.

Захворювання гепатобіліарної системи

Холестатична жовтяниця та некроз печінки можуть мати летальний наслідок.

Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР)

Повідомлялося про виникнення синдрому Стівенса – Джонсона (ССД) та токсичного епідермального некролізу (ТЕН) (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції при лікуванні пневмоцистної пневмонії (ПЦП)

Дуже рідко: тяжкі реакції гіперчутливості, висип, пірексія, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня печінкових ферментів, гіперкаліємія, гіпонатріємія, рабдоміоліз.

При застосуванні високих доз у терапії ПЦП спостерігалися тяжкі реакції гіперчутливості, що вимагало відміни прийому лікарського засобу. Тяжкі реакції гіперчутливості спостерігалися у

пацієнтів з ПЦП, яким повторно призначали лікування ко-тримоксазолом, іноді після перерви у декілька днів. При проявленні ознак пригнічення кісткового мозку пацієнту слід призначити коригування нестачі фолату кальцію (5 – 10 мг/день).

Рабдоміоліз спостерігали у ВІЛ-позитивних пацієнтів, що приймали ко-тримоксазол з профілактичною метою або для лікування ПЦП.

Побічні реакції у хворих на СНІД: частота побічних реакцій, особливо висипу, гарячки, лейкопенії та підвищення активності амінотрансфераз у сироватці, у хворих на СНІД значно вища, ніж у інших хворих.

ВІЛ-інфіковані пацієнти з частими супутніми захворюваннями зазвичай отримують тривалу профілактику або лікування пневмонії, спричиненої *Pneumocystis carinii* (*Pneumocystis jirovecii*), із застосуванням високих доз Бісептолу®. Окрім невеликої кількості додаткових побічних ефектів, профіль таких ефектів у цих 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. ВІЛ-інфікованим пацієнтам необхідно забезпечити ретельний моніторинг рівня калію у сироватці крові; гіпонатріємія, гіпоглікемія.

Порушення з боку психіки: 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 і підшкірних тканин: макуло-папульозні висипи, які швидко минають після відміни лікарського засобу, зазвичай зі свербіжем, фоточутливість, мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), пурпура Шенлейна – Геноха.

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.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

Таблетки 100 мг/20мг.

По 20 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці; по 1000 таблеток у контейнері.

Таблетки 400 мг/80 мг.

По 20 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці; по 14 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці; по 1000 таблеток у контейнері.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АТ «Адамед Фарма», Польща

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

вул. Марш. Дж. Пілсудського 5, 95-200, Паб'яніце, Польща.