

Состав

действующие вещества: sulfamethoxazole / trimethoprim;

5 мл суспензии содержат сульфаметоксазола 200 мг, триметоприма 40 мг;

вспомогательные вещества: полиэтиленгликоль (макрогол) гидроксистеарат, натрия кармеллоза, алюминия-магния силикат, кислота лимонная, натрия фосфат додекагидрат, метилпарагидроксибензоат (Е 218), пропилпарагидроксибензоат (Е 216), мальтит жидкий, сахарин натрия, ароматизатор земляничный (ароматические вещества, пропиленгликоль), пропиленгликоль, вода очищенная.

Лекарственная форма

Суспензия оральная.

Основные физико-химические свойства: суспензия белого или светло-кремового цвета с земляничным запахом.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные средства для системного применения; комбинация сульфаниламидов и триметоприма и его производных. Код АТХ J01E E01.

Фармакодинамика

Антибактериальное действие котримоксазола *in vitro* распространяется как на грамположительные, так и на грамотрицательные возбудители, в том числе на нижеприведенные микроорганизмы, хотя чувствительность может зависеть от географической зоны.

Конечно чувствительны возбудители (МИК (минимальная ингибирующая концентрация) $90 \leq 2$ мг / л [Триметоприм]; ≤ 38 мг / л [сульфаметоксазол])

Кокки: *Moraxella catarrhalis*.

Грамотрицательные палочки: *Haemophilus parainfluenzae*, *Citrobacter freundii*, другие *Citrobacter* spp., *Klebsiella oxytoca*, другие *Klebsiella* spp., *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, другие *Serratia* spp., *Yersinia enterocolitica*, другие *Yersinia* spp., *Vibrio cholerae*.

Различные грамотрицательные палочки: *Edwardsiella tarda*, *Alcaligenes faecalis*, *Burkholderia pseudomallei*.

На основе клинического опыта такие возбудители также считаются чувствительными: *Brucella*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*), *Cyclospora cayetanensis*.

Частично чувствительные возбудители (МПК 90 = 4 мг / л [триметоприм]; = 76 мг / л [сульфаметоксазол])

Кокки: *Staphylococcus aureus* (метицилинчувствительный и метициллин), *Staphylococcus* spp. (Коагулазоотрицательные), *Streptococcus pneumoniae* (чувствительный к пенициллину, резистентный к пенициллину).

Грамотрицательные палочки: *Haemophilus influenzae* (β -лактамазопозитивный, β -лактамаз-отрицательный), *Haemophilus ducreyi*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, другие *Providencia* spp., *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Stenotrophomonas maltophilia* (ранее *Xanthomonas maltophilia*).

Различные грамотрицательные палочки: *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (особенно *A. baumannii*), *Aeromonas hydrophila*.

Резистентные возбудители (МИК 90 $\geq$ 8 мг / л [триметоприм]; $\geq$ 152 мг / л [сульфаметоксазол]) *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycoplasma* spp., *Mycobacterium tuberculosis*, *Shigella* spp., *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bacteroides*, другие исключительно анаэробные возбудители.

При применении Бисептола на эмпирической основе необходимо учитывать местную распространенность резистентности к котримоксазолу среди бактерий, вызывающих инфекцию, по поводу которой проводится лечение.

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

Чувствительность к котримоксазолу можно определять с помощью стандартных методов, таких как метод дисков или метод разведения, рекомендованных Институтом клинических и лабораторных стандартов (ИКЛС). ИКЛС рекомендует использовать нижеприведенные критерии чувствительности:

	Метод дисков, диаметр зоны угнетения роста (мм)	Метод разведения, ** МИК (мг / мл) ТМ + СМС
Чувствительные	≥ 16	$\leq 2 + \leq 38$
частично чувствительные	11-15	4 + 76
устойчивые	≤ 10	$\geq 8 + \geq 152$

Диск: 1,25 мкг триметоприма и 23,75 мкг сульфаметоксазола.

** триметоприм (ТМ) и сульфаметоксазол (СМС) в соотношении 1 к 19.

Развитие резистентности, перекрестная резистентность.

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

Синергизм, антагонизм

Наблюдается выраженный синергизм между сульфаметоксазол и триметопримом. Этот синергизм в большинстве случаев проявляется даже при наличии резистентности к одному из двух компонентов препарата.

Фармакокинетика

По клинически значимыми фармакокинетическими свойствами триметоприм и сульфаметоксазол в значительной мере подобными.

Всасывания

После приема триметоприма и сульфаметоксазола эти препараты быстро и почти полностью всасываются (биодоступность 80-100%) в верхних отделах пищеварительного тракта. После однократного приема дозы 160 мг триметоприма + 800 мг сульфаметоксазола максимальная плазменная концентрация 1,5-3 мг / л для триметоприма и 40-80 мг / л для сульфаметоксазола достигается в течение 1-4 часов. Если прием повторяется

каждые 12 часов, то равновесная плазменная концентрация сульфаметоксазола и триметоприма в большинстве случаев на 50-100% выше, чем после однократного приема. Уровень в плазме крови пропорционален дозе. Влияние пищи на кинетику действующих веществ Бисептола не изучали. Когда суспензию триметоприма принимают после еды, абсорбция меньше, чем при приеме натощак, хотя скорость всасывания под действием обычной пищи не изменится.

Распределение

Объем распределения триметоприма и сульфаметоксазола составляет примерно 1,2-1,5 л / кг и 0,15-0,36 л / кг соответственно.

При вышеуказанных концентрациях 42-46% триметоприма и 66% сульфаметоксазола связываются с белками плазмы крови.

Исследования на животных и с участием людей показали, что тримоксазол хорошо проникает в ткани. Значительное количество триметоприма и незначительное количество сульфаметоксазола переходит из кровообращения в интерстициальную жидкость и другие внесосудистые жидкости организма. Концентрация триметоприма и сульфаметоксазола может быть повышенной в воспаленных тканях.

Триметоприм и сульфаметоксазол были обнаружены в плаценте плода, крови пуповины, амниотической жидкости и тканях плода (печени, легких), что подтверждает проникновение этих веществ через плацентарный барьер. Как правило, концентрация триметоприма близка по значению к концентрации в кровообращении матери, тогда как уровень сульфаметоксазола у плода ниже.

Оба вещества проникают в грудное молоко. Концентрация в грудном молоке близка по значению (триметоприм) или ниже (сульфаметоксазол) по сравнению с концентрацией препарата в плазме крови матери.

Метаболизм

Около 50-70% дозы триметоприма и 10-30% сульфаметоксазола выводится с мочой в неизмененном виде. Основные метаболиты триметоприма - 1- и 3-оксиды и 3' и 4'-гидроксипроизводных; некоторые из метаболитов являются активными. Сульфаметоксазол метаболизируется в печени преимущественно путем N4-ацетилирования и в меньшей степени путем глюкуронизации; его метаболиты неактивны.

Вывод

При нормальной функции почек период полувыведения обоих компонентов очень близки по значению (в среднем 10 часов для триметоприма и 11 часов для сульфаметоксазола).

Общий уровень клиренса составляет около 100 мл / мин для триметоприма и 20 мл / мин для сульфаметоксазола.

Период полувыведения триметоприма у детей примерно равна половине периода полувыведения у взрослых, тогда как соответствующих существенных различий в отношении сульфаметоксазола не наблюдается.

Оба вещества и их метаболиты выводятся преимущественно почками как путем клубочковой фильтрации, так и за счет канальцевой секреции. Концентрация триметоприма и сульфаметоксазола в моче примерно в 100 и в 5 раз выше, чем соответствующая концентрация в плазме крови.

Уровень почечного клиренса составляет 20-80 мл / мин для триметоприма и 1-5 мл / мин для сульфаметоксазола.

Оба вещества обнаружены в кале в незначительном количестве.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

У пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с нарушением функции почек период полувыведения обоих компонентов препарата увеличиваются, что вызывает необходимость в соответствующей коррекции дозы.

Несмотря на то, что кинетика, особенно триметоприма, у пациентов с нарушением функции печени не претерпит существенных изменений, показана осторожность при применении Бисептола в высоких дозах при тяжелом нарушении функции печени. Определение уровня препарата в крови и коррекция дозы необходимы при применении гемодиализа.

Показания

Инфекции, вызванные чувствительными к котримоксазолу микроорганизмами:

- инфекции верхних и нижних дыхательных путей и инфекции уха: обострение хронического бронхита, бронхоэктазы, пневмония (в том числе пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*), Синусит, средний отит;
- инфекции мочеполовой системы: острый и хронический цистит, пиелонефрит, уретрит, простатит;
- инфекции пищеварительного тракта, включая тифозную и паратифозную горячку (в том числе лечение хронических носителей) и холерой

(дополнительно к восстановлению жидкости и электролитов);

- другие бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами: острый бруцеллез, нокардиоз, актиномицетоз (за исключением вызванного настоящими грибами), американский бластомикоз (*Parascoccidioides brasiliensis*). При остеомиелите - как препарат последней линии (например, если противопоказан ванкомицин), если доказана чувствительность мультирезистентных возбудителей к котримоксазолу.

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

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам, к сульфаниламидам или триметоприму или к любой из вспомогательных веществ.
- Выраженное паренхиматозное заболевание печени.
- Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина <15 мл / мин), если нет возможности периодически определять концентрацию триметоприма и сульфаметоксазола в крови.
- Мегалобластная анемия, обусловленная дефицитом фолатов.
- Иммунная тромбоцитопения, вызванная применением триметоприма и / или сульфаниламидам.
- Гематологические нарушения.
- Комбинация с дофетилида.
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Не следует применять детям до 2 месяцев.
- Порфирия.
- Последний триместр беременности и кормления грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

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

Тримоксазол может подавлять печеночный метаболизм фенитоина. После применения ко-тримоксазола в обычных клинических дозах наблюдалось увеличение периода полувыведения фенитоина на 39% и уменьшение скорости метаболического клиренса на 27%. При одновременном приеме этих препаратов следует учитывать вероятность нежелательного усиления эффекта фенитоина.

Необходимо тщательное наблюдение за такими пациентами, следует контролировать уровень фенитоина в плазме крови.

Эффективность трициклических антидепрессантов может снижаться при одновременном применении котримоксазола.

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

Тримоксазол может влиять на потребность в пероральных противодиабетических средствах.

Как и другие антибиотики, Бисептол может снижать эффективность пероральных контрацептивов. Поэтому пациенткам необходимо советовать принимать дополнительные противозачаточных мер при лечении Бисептолом.

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

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

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

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

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

Триметоприм присуща низкая аффинность к человеческой дигидрофолатредуктазы, при этом он способен усиливать побочное действие метотрексата, что приводит к нежелательной гематологической взаимодействия с метотрексатом, в частности при наличии других факторов риска, таких как

пожилой возраст, гипоальбуминемия, нарушение функции почек и уменьшение резерва костного мозга. Эти нежелательные побочные реакции могут возникать, например, при применении высоких доз метотрексата.

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

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

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

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

Одновременный прием дофетилида и триметоприма противопоказан

Следует соблюдать осторожность, если пациент принимает другие препараты, которые могут вызвать гиперкалиемию.

Также, одновременное применение триметоприма / сульфаметоксазола (котримоксазола) и спиронолактона может привести к клинически значимой гиперкалиемии.

Одновременное применение с котримоксазолом может увеличить системную экспозицию лекарственных средств, которые метаболизируются в основном с помощью CYP2C8, в частности паклитаксела, амиодарона, дапсона, репаглинида, росиглитазона и пиоглитазона.

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

И дапсон, и тримоксазол могут повлечь метгемоглобинурию. Пациенты, которые получают дапсон в сочетании с котримоксазолом, следует наблюдать на предмет метгемоглобинурии. По возможности следует назначить альтернативные методы лечения.

Влияние на лабораторные показатели

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

Бисептол может изменять реакцию определения креатинина с помощью щелочного пикрата по методу Яффе (повышает уровень креатинина примерно на 10%). Функциональные нарушения канальцевой секреции креатинина могут давать ложное снижение уровня клиренса креатинина.

Назначение котримоксазола в дозе 160 мг триметоприма и 800 мг сульфаметоксазола вызывает повышение экспозиции ламивудина на 40% (по поводу триметоприма). Ламивудин не влияет на фармакокинетику триметоприма и сульфаметоксазола.

Особенности применения

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

В зависимости от дозы и продолжительности лечения возможно повышение риска тяжелых побочных реакций у пациентов пожилого возраста, пациентов с осложненными состояниями, такими как нарушения функции печени и / или почек, а также у пациентов, которые одновременно принимают другие лекарственные средства. Хотя и редко, сообщалось о летальных последствиях в связи с побочными реакциями, а именно с устойчивыми патологическими изменениями клеточного состава крови (дискразией), синдромом Стивенса - Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и молниеносным некрозом печени.

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

связанных с синдромом Стивенса - Джонсона и токсический эпидермальный некролиз проявляется в течение первых недель лечения.

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

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

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

Описаны редкие случаи опасных для жизни осложнений, связанных с применением сульфаниламидов, в том же числе синдром Стивенса - Джонсона, ТЭН, острый некроз печени, агранулоцитоз, мегалобластная анемия и другие поражения костного мозга, а также повышенная чувствительность со стороны дыхательных путей.

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

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

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

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

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

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

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

У пациентов с риском гиперкалиемии и гипонатриемии оправдан тщательный контроль калия и натрия в плазме крови. Одновременное применение лекарственных средств, вызывающих гиперкалиемии, и спиронолактона может привести к тяжелой гиперкалиемии.

Следует избегать применения пациентам с риском или подозрением развития порфирии. Применение триметоприма и сульфаметоксазола было связано с обострением порфирии.

Поскольку в состав вспомогательных веществ входит мальтит жидкий, то пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат. Мальтит жидкий может оказать мягкое слабительное действие.

Лекарственное средство содержит метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, поэтому может вызвать аллергические реакции (возможно замедленные).

Лекарственное средство содержит полиэтиленгликоля (макрогол) гидроксистеарат, поэтому может вызвать головную боль, раздражение желудочно-кишечного тракта и диарею.

В 5 мл этого лекарственного средства содержится 38 мг натрия. Следует соблюдать осторожность при применении у пациентов, соблюдающих диету с контролируемым содержанием натрия.

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

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

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Триметоприм и сульфаметоксазол проникают через плацентарный барьер, их безопасность у беременных женщин не установлена.

Триметоприм является антагонистом фолиевой кислоты, а в ходе исследований на животных высокие дозы котримоксазола вызывали пороки развития.

Контрольные клинические исследования выявили возможную связь между применением антагонистов фолиевой кислоты и врожденными пороками развития у человека, поэтому не рекомендуется назначать препарат в период беременности, особенно в первом триместре, кроме случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает риск для плода. Если лекарственное средство назначают при беременности, следует рассмотреть возможность назначения фолиевой кислоты.

Применение в третьем триместре беременности противопоказано (см. «Противопоказания»)

Сульфаметоксазол конкурирует с билирубином за связи с альбуминами плазмы крови, в результате чего значительное количество лекарственного средства проникает через плацентарный барьер и сохраняется в крови новорожденного в течение нескольких дней. В результате возможно развитие и обострение гипербилирубинемии и связанной с ней ядерной желтухи, если лекарственное средство применяли матери за несколько дней до родов. Данный теоретический риск имеет особое значение у новорожденных с повышенным риском гипербилирубинемии, то есть у недоношенных детей или диче с дефицитом глюкозо-6фосфатдегидрогеназы.

Кормления грудью

Поскольку триметоприм и сульфаметоксазол проникают в грудное молоко, кормление грудью во время приема Бисептола не рекомендуется. Если необходимо применение лекарственного средства, кормление грудью следует прекратить.

Способ применения и дозы

Бисептол следует принимать каждые 12 часов. Бисептол лучше применять после еды с достаточным количеством жидкости. При острых инфекциях Бисептол назначают на срок не менее 5 дней.

Препарат применять перорально.

Перед применением взбалтывать до получения однородной суспензии.

5 мл суспензии содержат 200 мг сульфаметоксазола и 40 мг триметоприма.

К флакону прилагается мерка с делениями.

Дети и подростки

2-5 месяцев - 2,5 мл (утром и вечером) с интервалом 12 часов;

6 месяцев - 5 лет - 5 мл дважды в сутки с интервалом 12 часов;

6-12 лет - 10 мл дважды в сутки с интервалом 12 часов;

12 лет - 20 мл дважды в сутки с интервалом 12 часов.

Режим дозирования примерно соответствует суточной дозе 6 мг триметоприма и 30 мг сульфаметоксазола на 1 кг массы тела. При тяжелых инфекциях дозу можно увеличить на 50%.

Взрослые

Принимать по 20 мл суспензии каждые 12 часов.

Минимальная доза для взрослых и подростков старше 12 лет, а также при длительном лечении (дольше 14 дней) - 10 мл суспензии каждые 12 часов.

В особо сложных случаях инфекции - 30 мл суспензии каждые 12 часов.

Дозирование в особых случаях.

Пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci*.

Рекомендуемая доза составляет до 20 мг триметоприма и до 100 мг сульфаметоксазола на 1 кг массы тела в сутки, разделенные на равные дозы для приема каждые 6 часов в течение 14 дней.

Максимальную дозу в зависимости от массы тела больного определяют по таблице:

Масса тела, кг	Дозы для приема каждые 6 часов
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 профилактики пневмонии, вызванной *Pneumocystis jiroveci*, взрослым следует назначать 800 мг сульфаметоксазола и 160 мг триметоприма. Детям рекомендуется доза триметоприма 150 мг / м² / сутки и сульфаметоксазола 750 мг / м² / сутки, которую применяют по 2 уровня приема в течение 3 дней подряд.

Суммарная суточная доза не должна превышать 320 мг триметоприма и 1600 мг сульфаметоксазола. При этом можно придерживаться следующих рекомендаций:

Площадь поверхности тела, м ²	Дозы для приема каждые 12 часов
0,26	2,5 мл
0,53	5 мл
1,06	10 мл

Дозировка для больных с нарушением функции почек

КК	Рекомендуемый режим дозирования
> 30 мл/хв 15–30 мл/хв < 15 мл/хв	Обычная доза Половина обычной дозы Применять Бисептол не рекомендуется

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Если Бисептол показан пациентам на гемодиализе, его следует принимать первый раз в стандартной дозе, потом половину или треть стандартной дозы каждые 24-48 часов. Необходимо обеспечить мониторинг концентрации препарата в сыворотке крови и соответствующую коррекцию дозы.

Дети

Препарат можно применять детям от 2 месяцев.

Бисептол нельзя назначать недоношенным детям, а также новорожденным в течение первых 2 месяцев жизни, учитывая повышенный риск ядерной желтухи (билирубиновой энцефалопатии).

Передозировка

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

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

Лечение (в зависимости от симптоматики): промывание желудка, прием лекарственных средств, вызывающих рвоту, усиление почечной экскреции путем форсированного диуреза (подщелачивание мочи способствует выведению сульфаметоксазола), гемодиализ (перитонеальный диализ неэффективен). Необходимо контролировать картину крови и уровень электролитов. При выраженных патологических изменениях картины крови или желтухе назначают специфическое лечение. Для устранения влияния триметоприма на кроветворение можно назначить фолиат кальция в дозе 3-6 мг в течение 5-7 дней.

Побочные реакции

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

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

Со стороны системы крови и лимфатической системы: лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, эозинофилия, агранулоцитоз, анемия (мегалобластная, иммуногемолитическая, апластическая), метгемоглобинемия, панцитопения, нейтропения, полицитемия, гемолиз у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Чаще всего выявлены изменения со стороны крови были легкими, бессимптомными и обратными после прекращения приема препарата.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, а именно лихорадка, медикаментозная лихорадка, ангионевротический отек, крапивница, анафилактоидные реакции и сывороточная болезнь, узелковый периартериит, аллергический васкулит, аллергический миокардит, эксфолиативный дерматит, системная красная волчанка, реакции гиперчувствительности.

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

Гипонатриемия

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

Со стороны психики: галлюцинации, депрессия, апатия, бессонница, повышенная утомляемость, нарушение сна. Делирий и психоз, в частности у пациентов пожилого возраста.

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

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

Со стороны пищеварительного тракта: тошнота (с рвотой или без), анорексия, стоматит, глоссит, гингивит, диарея, псевдомембранозный энтероколит, острый панкреатит у тяжело больных пациентов, гастрит, боль в животе.

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

Со стороны кожи: высыпания. Эти побочные эффекты в большинстве случаев являются легкими и быстро исчезают после отмены препарата.

Как и при приеме других лекарственных средств, содержащих сульфаниламиды, очень редкими побочными эффектами являются мультиформная эритема, синдром Стивенса - Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), пурпура, пурпура Геноха - Геноха, фотосенсибилизация. Неизвестно: Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

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

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

Препарат содержит метилпарагидроксибензоат (Е 218) и пропилпарагидроксибензоат (Е 216), которые могут вызвать аллергические реакции (возможно отсроченные).

Побочные эффекты у ВИЧ-инфицированных пациентов: ВИЧ-инфицированные пациенты с частыми сопутствующими заболеваниями и их лечением обычно получают длительную профилактику или лечение пневмонии, вызванной

Pneumocystis jiroveci, с применением высоких доз Бисептола. Кроме небольшого количества дополнительных побочных эффектов, профиль побочных эффектов у таких 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: гиперкалиемия. У таких пациентов необходимо обеспечить тщательный мониторинг уровня калия в сыворотке крови гипонатриемия, гипогликемия.

Со стороны психики нарушения: острый психоз.

Со стороны нервной системы: нейропатия (в том числе периферический неврит и парестезии), галлюцинации, увеит. Асептический менингит или менингитоподобные симптомы, атаксия, судороги, тремор в покое по типу болезни Паркинсона, иногда в сочетании с апатией, судороги стоп и 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: макулопапулезная сыпь, которые быстро проходят после отмены препарата, обычно с зудом, фотосенсибилизация, мультиформная эритема, синдром Стивенса - Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), пурпура Геноха - Геноха.

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

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

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

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

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

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

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° C. Хранить в недоступном для детей месте.

После открытия флакон хранить с плотно закрытой крышкой в течение 8 месяцев.

Не применять после истечения срока годности.

Упаковка

Флаконы из темного стекла по 80 мл с полиэтиленовой крышкой закручивается. По 1 флакону с дозатором (мерка с делениями) в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Медана Фарма Акционерное Общество.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Ул. Польской Организации Военной 57, 98-200 Серадз, Польша.

Источник инструкции

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