МИНЗДРАВ РОССИИ
Л N013420/01-040920
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Бисептол®
Biseptol®

Регистрационный номер: П N013420/01

Торговое наименование: Бисептол®

Международное непатентованное или группировочное наименование: Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм]

Лекарственная форма: таблетки

Состав:
Бисептол® 120 мг: одна таблетка содержит: *действующие вещества:* сульфаметоксазол – 100,0 мг, триметоприм – 20,0 мг; *вспомогательные вещества:* крахмал картофельный – 44,25 мг, тальк – 3,75 мг, магния стеарат – 1,25 мг, поливиниловый спирт – 0,75 мг.

Бисептол® 480 мг: одна таблетка содержит: *действующие вещества:* сульфаметоксазол – 400,0 мг, триметоприм – 80,0 мг; *вспомогательные вещества:* крахмал картофельный – 177,00 мг, тальк – 15,00 мг, магния стеарат – 5,00 мг, поливиниловый спирт – 3,00 мг.

Описание
Плоские, круглые таблетки белого с желтоватым оттенком цвета, с фаской, с гравировкой “Bs” для таблеток 120 мг и с гравировкой ”Bs” и риской для таблеток 480 мг.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное комбинированное средство.
Код АТХ: J01EE01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Фармакодинамика
Комбинированное бактерицидное химиотерапевтическое средство
Препарат содержит два активных вещества, которые оказывают синергическое действие, блокируя два фермента, катализирующих последовательные стадии биосинтеза фолиновой кислоты в микроорганизмах. Благодаря этому механизму, бактерицидное действие *in vitro* достигается при таких концентрациях, в которых отдельные компоненты препарата

оказывают лишь бактериостатический эффект. Помимо этого, препарат часто бывает эффективен в отношении возбудителей, устойчивых к одному из его компонентов.

In vitro антибактериальное действие препарата охватывает широкий спектр грамположительных и грамотрицательных патогенных микроорганизмов, хотя чувствительность может зависеть от географического местоположения.

Обычно чувствительные возбудители (минимальная подавляющая концентрация (МПК) <80 мг/л по сульфаметоксазолу)
Кокки: *Branhamella catarrhalis*.
Грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae* (β-лактамазообразующие и β-лактамазонеобразующие штаммы), *Haemophilus parainfluenzae, E. coli, Citrobacter freundii,* другие виды *Citrobacter, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca,* другие виды *Klebsiella, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Hafnia alvei, Serratia marcescens, Serratis liquefaciens,* другие виды *Serratia, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Morganella morganii, Shigella spp., Yersinia enterocolitica,* другие виды *Yersinia, Vibrio cholerae*.
Различные грамотрицательные микроорганизмы: *Edwardsiella tarda, Alcaligenes faecalis, Pseudomonas cepacia, Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei.*
Клинический опыт показывает, что чувствительными могут быть и *Brucella, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, Pneumocystis jirovecii, Cyclospora cayetanensis.*

Частично чувствительные возбудители (МПК=80-160 мг/л по сульфаметоксазолу)
Кокки: *Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительные и метициллиноустойчивые штаммы), *Staphylococcus spp.* (коагулазоотрицательные), *Streptococcus pneumoniae* (пенициллиночувствительные и пенициллиноустойчивые штаммы).
Грамотрицательные палочки: *Haemophilus ducreyi, Providencia rettgeri,* другие виды *Providencia, Salmonella typhi, Salmonella enteritidis, Stenotrophomonas maltophilia (*ранее называвшаяся *Xanthomonas maltophilia).*
Различные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter Iwoffi, Acinetobacter anitratus (*главным образом, *A. baumanii), Aeromonas hydrophila.*

Устойчивые возбудители (МПК >160 мг/л по сульфаметоксазолу)
Mycoplasma spp., Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallidum.
Если сульфаметоксазол+триметоприм назначается эмпирически, необходимо учитывать местные особенности устойчивости к препарату возможных возбудителей конкретного инфекционного заболевания. При инфекциях, которые могут быть вызваны частично чувствительными микроорганизмами, рекомендуется провести пробу на чувствительность, чтобы исключить резистентность возбудителя. Чувствительность к сульфаметоксазолу+триметоприму можно определить стандартными методами, например, методом дисков или методом разведения, рекомендованными Институтом клинических и лабораторных стандартов (ИКЛС).

ИКЛС рекомендует следующие критерии чувствительности:

		Метод дисков*, диаметр зоны подавления роста (мм)	Метод разведения**, МПК (мкг/мл)	
			триметоприм	сульфаметоксазол
Enterobacteriaceae	Чувствительные	≥16	≤2	≤38
	Частично чувствительные	11-15	-	-
	Устойчивые	≤10	≥4	≥76
Acinetobacter spp.	Чувствительные	≥16	≤2	≤38
	Частично чувствительные	11-15	-	-
	Устойчивые	≤10	≥4	≥76
Burkholderia cepacia	Чувствительные	≥16	≤2	≤38
	Частично чувствительные	11-15	-	-
	Устойчивые	≤10	≥4	≥76
Stenotrophomonas maltophilia	Чувствительные	≥16	≤2	≤38
	Частично чувствительные	11-15	-	-
	Устойчивые	≤10	≥4	≥76
Прочие бактерии, помимо *Enterobacteriaceae* ***	Чувствительные	-	≤2	≤38
	Частично чувствительные	-	-	-
	Устойчивые	-	≥4	≥76
Staphylococcus spp.	Чувствительные	≥16	≤2	≤38
	Частично чувствительные	11-15	-	-
	Устойчивые	≤10	≥4	≥76
Enterococcus spp.	Чувствительные	≥16	≤0,5	≤9,5
	Частично чувствительные	11-15	1-2	19-38
	Устойчивые	≤10	≥4	≥76
Streptococcus pneumoniae	Чувствительные	≥19	≤0,5	≤9,5
	Частично чувствительные	16-18	1-2	19-38
	Устойчивые	≤15	≥4	≥76
Haemophilus influenzae & *Haemophilus parainfluenzae*	Чувствительные	≥16	≤0,5	≤9,5
	Частично чувствительные	11-15	1-2	19-38
	Устойчивые	≤10	≥4	≥76
Neisseria meningitidis	Чувствительные	≥30	≤0,12	≤2,4
	Частично чувствительные	26-29	0,25	4,75
	Устойчивые	≤25	≥0,5	≥9,5

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

** Триметоприм и сульфаметоксазол в соотношении 1:19.

*** Прочие бактерии включают *Pseudomonas spp.* и другие автотрофы, глюкозонеферментирующие и грамотрицательные бактерии, за исключением *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp., Burkholderia cepacia* и *Stenotrophomonas maltophilia.*

Фармакокинетика

Всасывание

После перорального приема сульфаметоксазола+триметоприма быстро и полностью всасываются в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта. Через 1-4 ч после однократного приема 160 мг триметоприма + 800 мг сульфаметоксазола максимальные

концентрации триметоприма в плазме составляют 1,5-3 мкг/мл, а сульфаметоксазола – 40-80 мкг/мл. При многократном приеме с интервалом 12 часов минимальные равновесные концентрации через 2-3 дня стабилизируются в пределах 1,3-2,8 мкг/мл для триметоприма и 32-63 мкг/мл для сульфаметоксазола.

Биодоступность

Всасывание сульфаметоксазола+триметоприма является полным, что соответствует 100 % абсолютной биодоступности при пероральном применении для обоих компонентов.

Распределение

Объем распределения триметоприма составляет около 1,6 л/кг, сульфаметоксазола - около 0,2 л/кг. Связывающая способность белков плазмы достигает 37 % для триметоприма и 62 % для сульфаметоксазола.

Триметоприм несколько лучше сульфаметоксазола проникает в невоспаленную ткань предстательной железы, семенную жидкость, секрет влагалища, слюну, здоровую и воспаленную ткань легких, желчь, в то время как в спинномозговую жидкость и водянистую влагу глаза оба компонента препарата проникают одинаково.

Большие количества триметоприма и несколько меньшие количества сульфаметоксазола поступают из кровотока в интерстициальную и другие экстравазальные жидкости организма, при этом концентрации триметоприма и сульфаметоксазола превышают минимальные подавляющие концентрации для большинства чувствительных микроорганизмов.

У человека триметоприм и сульфаметоксазол обнаруживаются в плаценте, крови пуповины, в околоплодных водах и тканях плода (печень, легкие), что указывает на проникновение обоих веществ через плацентарный барьер. Как правило, концентрации триметоприма у плода близки к таковым у матери, а концентрации сульфаметоксазола у плода ниже, чем у матери.

Оба вещества выделяются с грудным молоком. Концентрации в грудном молоке близки (триметоприм) или ниже (сульфаметоксазол) таковых в плазме матери.

Метаболизм

Приблизительно 30 % дозы триметоприма подвергается метаболизму. Согласно результатам исследования *in vitro* с печеночными микросомами человека, нельзя исключать роль изоферментов CYP3A4, CYP1A2 и CYP2C9 в окислительном метаболизме триметоприма. Основными метаболитами триметоприма являются 1- и 3-оксиды и 3'- и 4'-гидроксипроизводные. Некоторые метаболиты обладают антимикробной активностью.

Около 80 % дозы сульфаметоксазола метаболизируется в печени, преимущественно путем N_4-ацетилирования (приблизительно 40 %) и в меньшей степени путем конъюгации с глюкуроновой кислотой. Сульфаметоксазол подвергается окислительному метаболизму. Первая ступень окисления, приводящая к образованию производных гидроксиламина, катализируется изоферментом CYP2C9.

Выведение

Периоды полувыведения двух компонентов очень близки друг к другу (в среднем, 10 часов для триметоприма и 11 часов для сульфаметоксазола).

Оба вещества, а также их метаболиты, выводятся почти исключительно через почки, как путем клубочковой фильтрации, так и канальцевой секреции, вследствие чего концентрации обоих активных веществ в моче значительно выше, чем в крови.

Приблизительно две трети дозы триметоприма и одна пятая дозы сульфаметоксазола выводятся почками в неизменном виде. Общий плазменный клиренс триметоприма составляет 1,9 мл/мин/кг, сульфаметоксазола – 0,32 мл/мин/кг. Небольшая часть активных веществ выводится кишечником.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Дети

Фармакокинетика триметоприма и сульфаметоксазола зависит от возраста (согласно результатам исследований у детей с нормальной функцией почек). Отмечается снижение скорости выведения сульфаметоксазола+триметоприма у детей до 2-х месяцев, однако затем скорость выведения и общий клиренс возрастают, а период полувыведения уменьшается. Данные изменения фармакокинетики наиболее заметны у новорожденных в возрасте 1,7-24 месяцев и уменьшаются с возрастом (если сравнивать детей в возрасте от 1 до 3,6 лет, от 7,5 до 10 лет и взрослых пациентов).

Пациенты пожилого возраста

Принимая во внимание важность почечного клиренса при выведении триметоприма, а также физиологическое снижение клиренса креатинина с возрастом, можно ожидать снижения почечного клиренса и общего клиренса триметоприма у пожилых пациентов. Фармакокинетика сульфаметоксазола менее зависима от возраста, так как почечный клиренс сульфаметоксазола составляет лишь 20 % от его общего клиренса.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-30 мл/мин) периоды полувыведения обоих компонентов препарата увеличиваются, что требует коррекции дозы. Фракционный и непрерывный перитонеальный диализы не оказывают существенного влияния на выведение сульфаметоксазола+триметоприма. В ходе гемодиализа и гемофильтрации концентрация сульфаметоксазола+триметоприма в плазме крови значительно снижается.

Рекомендуется повышать дозу сульфаметоксазола+триметоприма на 50 % после каждого сеанса гемодиализа.

У детей с нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) клиренс триметоприма снижается, а период полувыведения увеличивается. Доза триметоприма-сульфаметоксазола у детей с нарушением функции почек должна быть рассчитана в соответствии с функцией почек.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с умеренной и тяжелой степенью нарушений функции печени фармакокинетика триметоприма и сульфаметоксазола значительно не отличается от таковой у здоровых добровольцев.

Пациенты с муковисцидозом

У пациентов с муковисцидозом отмечается повышение почечного клиренса триметоприма и метаболического клиренса сульфаметоксазола. У обоих компонентов препарата повышается суммарный плазменный клиренс и снижается период полувыведения.

Показания к применению

Бисептол® следует назначать только в тех случаях, когда, по мнению врача, преимущество такой терапии превышает возможный риск; необходимо решить вопрос о том, нельзя ли обойтись применением одного эффективного антибактериального средства, а также учитывать рекомендации официальных руководств по надлежащему применению антибактериальных препаратов и локальную распространенность устойчивости к антибактериальным препаратам.

Поскольку чувствительность бактерий к антибиотикам *in vitro* изменяется в разных географических областях и во времени, при выборе препарата следует учитывать местные особенности бактериальной чувствительности. Препарат Бисептол® следует применять только при терапии или профилактике инфекций, которые достоверно или с высокой вероятностью вызваны чувствительными к препарату бактериями или другими

микроорганизмами. В случае отсутствия такой информации надлежащая антибактериальная терапия должна быть эмпирически выбрана в соответствии с эпидемиологической обстановкой и местными особенностями бактериальной чувствительности.

Инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов: обострение хронического бронхита, средний отит у детей. Лечение и профилактика (первичная и вторичная) пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii,* у взрослых и детей, в том числе при выраженном иммунодефиците.
Инфекции мочеполового тракта: инфекции мочевыводящих путей, мягкий шанкр.
Инфекции желудочно-кишечного тракта: брюшной тиф и паратиф, шигеллезы (вызванные чувствительными штаммами *Shigella flexneri* и *Shigella sonnei,* если показана антибактериальная терапия), диарея путешественников, вызванная энтеропатогенными штаммами *Escherichia coli,* холера (в дополнение к восполнению жидкости и электролитов).
Другие инфекции: инфекции, вызванные целым рядом микроорганизмов (возможно сочетание с другими антибиотиками), например: бруцеллез, острый и хронический остеомиелит, нокардиоз, актиномикоз, токсоплазмоз и южноамериканский бластомикоз.

Противопоказания
- Повышенная чувствительность к ко-тримоксазолу, триметоприму, сульфаметоксазолу или какому-либо другому компоненту препарата;
- III триместр беременности, период грудного вскармливания;
- детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы);
- установленный диагноз повреждения паренхимы печени;
- тяжелая почечная недостаточность, при отсутствии возможности определения концентрации препарата в плазме крови (не рекомендуется применение при клиренсе креатинина ниже 15 мл/мин);
- тяжелые гематологические заболевания (апластическая анемия, В-12-дефицитная анемия, агранулоцитоз, лейкопения, мегалобластная анемия, гипербилирубинемия у детей, связанная с дефицитом фолиевой кислоты);
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (вероятность развития гемолиза);
- одновременный прием с дофетилидом, паклитакселом и амиодароном;
- следует избегать одновременного применения с клозапином, поскольку известна способность последнего вызывать агранулоцитоз;
- перитонеальный диализ.

С осторожностью
Препарат следует с осторожностью применять у пациентов с почечной недостаточностью (при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин), с дефицитом фолиевой кислоты (например, в пожилом возрасте, у лиц с алкогольной зависимостью, у пациентов, получающих лечение противосудорожными препаратами, у лиц с мальабсорбцией и недостаточным питанием), у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом, бронхиальной астмой и заболеваниями щитовидной железы, порфирией, в комбинации с препаратами, метаболизирующимися преимущественно изоферментами CYP2C8 и CYP2C9; одновременное применение ингибиторов АПФ (ангиотензинпревращающего фермента), блокаторов ангиотензиновых рецепторов, калийсберегающих диуретиков и преднизолона.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

У женщин, получающих препарат Бисептол® на ранних сроках беременности, риск развития врожденных аномалий плода не подтвердился.

Нельзя исключить увеличение риска спонтанных абортов в 2-3,5 раза у женщин, получавших только триметоприм или триметоприм в комбинации с сульфаметоксазолом в течение первого триместра беременности, по сравнению с женщинами, которые не получали антибиотики или получали антибиотики пенициллинового ряда.

У животных очень большие дозы триметоприма и сульфаметоксазола вызывали пороки развития плода, типичные для недостаточности фолиевой кислоты.

Поскольку как триметоприм, так и сульфаметоксазол проникают через плацентарный барьер и, таким образом, могут повлиять на обмен фолиевой кислоты, при беременности (I-II триместр) препарат Бисептол® следует назначать только в том случае, если ожидаемая польза от его применения превосходит возможный риск для плода. В ходе терапии препаратом Бисептол® беременным женщинам, а также женщинам, планирующим беременность, рекомендуется назначать по 5 мг фолиевой кислоты в сутки. На поздних сроках беременности необходимо избегать применения препарата Бисептол® из-за возможного риска ядерной желтухи у новорожденных.

Период грудного вскармливания

Как триметоприм, так и сульфаметоксазол проникают в грудное молоко. Несмотря на то, что с грудным молоком к ребенку попадает малое количество препарата Бисептол®, рекомендуется сопоставить возможный риск для грудного ребенка (ядерная желтуха, гиперчувствительность) с ожидаемым терапевтическим эффектом для матери.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь вовремя или после еды с достаточным количеством жидкости.

Доза назначается индивидуально.

Стандартное дозирование

Детям от 3 до 5 лет: по 2 таблетки (120 мг) 2 раза в сутки.

Детям от 6 до 12 лет: по 4 таблетки (120 мг) или по 1 таблетке (480 мг) 2 раза в сутки.

При гонорее - 2 г сульфаметоксазола 2 раза в сутки с интервалом 12 часов.

Взрослым и детям старше 12 лет: по 960 мг 2 раза в сутки, при длительной терапии по 480 мг 2 раза в сутки.

Продолжительность курса лечения составляет от 5 до 14 дней. При инфекции мочевыводящих путей лекарственный препарат применяют, как правило, в течение 10-14 дней, при обострении хронического бронхита - в течение 14 дней, при инфицировании желудочно-кишечного тракта палочками Shigella - в течение 5 дней. При тяжелом течении и/или хронической форме инфекционных заболеваний допустимо увеличение разовой дозы на 30-50 %.

В случае продления курса лечения более 5 дней и/или увеличения дозы необходимо проводить гематологический контроль; в случае изменения картины крови необходимо назначение фолиевой кислоты по 5-10 мг в сутки.

Дозирование в особых случаях

Пневмания, вызванная Pneumocystis jirovecii, у взрослых и детей

Рекомендованная доза для лиц с подтвержденной инфекцией составляет 90-120 мг триметоприма-сульфаметоксазола/мг массы тела/сутки в разделенных дозах, применяемых каждые 6 часов в течение 14 дней.

Верхний предел дозы определяют по данным, указанным в таблице

Таблица 1. Максимальные дозы препарата Бисептол® в зависимости от массы тела пациентов с пневманией, вызванной Pneumocystis jirovecii.

Масса тела [кг]	Доза, применяемая каждые 6 часов (мг ко-тримоксазола)
16	480
24	720
32	960
40	1200
48	1440
64	1920
80	2400

Профилактика пневмании, вызванной Pneumocystis jirovecii:

Взрослые и подростки (старше 12 лет): 960 мг сульфаметоксазола+триметоприма 1 раз в сутки в течение 7 дней. В случае плохой переносимости препарата можно рассмотреть снижение суточной дозы до 480 мг.

Дети от 3 до 12 лет: 900 мг ко-тримоксазола/м^2 поверхности тела в сутки в 2 равных разделенных дозах каждые 12 часов в течение 3 дней подряд каждую неделю.

Таблица 2. Дозы препарата Бисептол®, рекомендованные для детей от 3 до 12 лет для профилактики пневмании, вызванной Pneumocvstis jirovecii.

Площадь поверхности тела [м^2]	Доза, применяемая каждые 12 часов (мг сульфаметоксазола+ триметоприма)
0,53	240
1,06	480

Максимальная суточная доза составляет 1920 мг сульфаметоксазола+ триметоприма.

Мягкий шанкр

По 960 мг 2 раза в сутки. Если через 7 дней заживления кожного элемента не происходит, можно продлить терапию еще на 7 дней. Однако следует иметь в виду, что отсутствие эффекта может свидетельствовать о резистентности возбудителя.

Острые неосложненные инфекции мочевых путей

Женщинам с острыми неосложненными инфекциями мочевых путей рекомендуется разовый прием 1920 мг – 2880 мг. По возможности, их следует принимать вечером после еды или перед сном.

Нокардиоз

Взрослым по 2880 – 3840 мг в сутки в течение не менее 3 месяцев. Дозу следует корректировать в зависимости от возраста, массы тела больного, функции почек и тяжести заболевания. Иногда лечение продолжают до 18 месяцев.

Пациенты с нарушением функции почек

При клиренсе креатинина >30 мл/мин назначают обычную дозу, при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин назначают половину обычной дозы, а при клиренсе креатинина <15 мл/мин применение препарата противопоказано.

Пациенты, находящиеся на диализе
У пациентов, находящихся на гемодиализе, следует применять обычную дозу препарата. После каждого сеанса гемодиализа пациенты должны получать дополнительную дозу препарата, составляющую половину стандартной дозы.

Пациенты пожилого и старческого возраста
При нормальной функции почек назначают обычную дозу для взрослых.

В случае пропуска дозы лекарственного препарата
Если пациент забыл принять очередную дозу препарата, следует принять ее при первой же возможности. При этом интервал до приема следующей после этого дозы должен быть более 4 ч. Затем следует вернуться к прежнему режиму дозирования. Не следует принимать двойную дозу.

Побочное действие
В рекомендованых дозах препарат хорошо переносится. Самыми частыми побочными действиями являются кожная сыпь и желудочно-кишечные расстройства.
Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: *очень часто* (≥10%), *часто* (≥ 1% и <10%), *нечасто* (≥ 0,1% и < 1%), *редко* (≥ 0,01% и < 0,1%), *очень редко* (< 0,01%), частота неизвестна (не может быть вычислена на основании имеющихся данных).

Частота встречаемости нежелательных реакций
Инфекционные и паразитарные заболевания
Нечасто: грибковые инфекции (кандидоз).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы
Редко: лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, анемия (мегалобластная, гемолитическая/аутоиммунная или апластическая).
Очень редко: агранулоцитоз, метгемоглобинемия, панцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы
Очень редко: реакции гиперчувствительности, аллергические реакции (повышение температуры, ангионевротический отек, анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания
Редко: гипогликемия.
Нарушения психики
Редко: галлюцинации.

Нарушения со стороны нервной системы
Нечасто: судороги.
Редко: нейропатия (включая периферические невриты и парестезии).
Очень редко: атаксия, асептический менингит/менингеальная симптоматика.
Частота неизвестна: церебральный васкулит.

Нарушения со стороны органа зрения
Очень редко: увеит.

Частота неизвестна: ретинальный васкулит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения
Очень редко: системное и несистемное головокружение.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы
Очень редко: аллергический миокардит, пурпура, пурпура Шенлейн- Геноха
Частота неизвестна: васкулит, некротизирующий васкулит, гранулематоз с полиангиитом, узелковый периартериит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения
Очень редко: легочные инфильтраты.
Частота неизвестна: легочный васкулит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта
Часто: тошнота, рвота.
Нечасто: диарея, псевдомембранозный энтероколит.
Редко: стоматит, глоссит.
Частота неизвестна: острый панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей
Часто: повышение активности «печеночных» трансаминаз.
Нечасто: гепатит, повышение концентрации билирубина.
Редко: холестаз.
Очень редко: некроз печени.
Частота неизвестна: синдром «исчезающего желчного протока».

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей
Часто: сыпь, стойкая лекарственная эритема, эксфолиативный дерматит, макулопапулезная сыпь, эритема, зуд, кореподобная сыпь.
Нечасто: крапивница.
Очень редко: фотосенсибилизация, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS синдром).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани
Очень редко: рабдомиолиз.
Частота неизвестна: артралгия, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей
Часто: повышение концентрации азота в крови, повышение уровня креатинина.
Нечасто: нарушение функции почек.
Редко: кристаллурия.
Очень редко: интерстициальный нефрит, усиление диуреза.

Беременность, послеродовые и перинатальные состояния
Частота неизвестна: спонтанный аборт.

Изменения лабораторных показателей
Частота неизвестна: гиперкалиемия, гипонатриемия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения
Редко: венозная боль и флебит.

Описание отдельных нежелательных явлений
Нарушения со стороны крови чаще всего выражены слабо, протекают бессимптомно и исчезают после отмены препарата.
Аллергические реакции могут возникать у пациентов с гиперчувствительностью к компонентам препарата.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей обычно выражены слабо и быстро исчезают после отмены препарата.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: легочные инфильтраты, возникающие при эозинофильном или аллергическом альвеолите, могут проявляться такими симптомами как кашель и одышка.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания: применение больших доз триметоприма для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, может привести к прогрессирующему, но обратимому повышению концентрации калия в сыворотке крови. Даже при применении рекомендованных доз триметоприм может способствовать развитию гиперкалиемии у пациентов с нарушением калиевого обмена, почечной недостаточностью или при одновременном приеме препаратов, способствующих развитию гиперкалиемии.
У пациентов, не имеющих диагноза сахарного диабета и получающих сульфаметоксазол+триметоприм, наблюдались случаи гипогликемии, обычно через несколько дней после начала лечения. Риск гипогликемии выше у пациентов с нарушением функции почек, заболеваниями печени, недостаточным питанием или получающих большие дозы сульфаметоксазола+триметоприма.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: описаны случаи острого панкреатита на фоне лечения препаратом Бисептол®.
Побочные реакции у ВИЧ-инфицированных пациентов
В группе ВИЧ-инфицированных пациентов нежелательные явления сопоставимы с таковыми в общей популяции пациентов, однако некоторые нежелательные явления могут встречаться чаще и отличаться по клинической картине:

Система/орган/класс	Очень часто	Нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Гипогликемия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Анорексия, тошнота, рвота, диарея	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение «печеночных» трансаминаз	

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Макулопапулезная сыпь, зуд	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Повышение температуры тела (обычно в сочетании с макулопапулезной сыпью)	
Изменения лабораторных показателей	Гиперкалиемия	Гипонатриемия

Передозировка

Симптомы острой передозировки: тошнота, рвота, диарея, головная боль, головокружение, интеллектуальные и зрительные расстройства, в тяжелых случаях - кристаллурия, гематурия и анурия.

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

Лечение (в зависимости от симптоматики): меры по предотвращению дальнейшего всасывания препарата, усиление почечной экскреции путем форсированного диуреза (подщелачивание мочи способствует выведению сульфаметоксазола), гемодиализ (перитонеальный диализ неэффективен). Необходимо контролировать картину крови и электролиты. При выраженных патологических изменениях картины крови или желтухе назначают специфическое лечение. Для устранения действия триметоприма на кроветворение можно назначать фолинат кальция в дозе 3-6 мг в/м в течение 5-7 дней.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакокинетическое взаимодействие

Триметоприм является ингибитором транспортера органических катионов 2 (OCT2), а также слабым ингибитором изофермента CYP2C8. Сульфаметоксазол является слабым ингибитором изофермента CYP2C9.

Системная экспозиция препаратов, транспортируемых OCT2 (например, дофетилид, амантадин, мемантин и ламивудин), может увеличиваться при совместном применении сульфаметоксазола+триметоприма.

Не следует одновременно применять сульфаметоксазол+триметоприм и дофетилид. Триметоприм ингибирует почечную экскрецию дофетилида, увеличивает площадь под кривой «концентрация - время» AUC на 103 % и максимальную концентрацию на 93 % дофетилида. Увеличение концентрации дофетилида может вызывать серьезные желудочковые аритмии с удлинением интервала QT, включая аритмию *torsades de pointes.*

У пациентов, получающих амантадин или мемантин, увеличивается риск развития нежелательных явлений со стороны нервной системы (таких как делирий и миоклония).

Системная экспозиция препаратов, метаболизирующихся преимущественно изоферментом CYP2C8 (например, паклитаксел, амиодарон, дапсон, репаглинид, росиглитазон и пиоглитазон), может увеличиваться при совместном применении сульфаметоксазола+триметоприма.

Паклитаксел и амиодарон обладают низким терапевтическим индексом, одновременное их применение с сульфаметоксазолом+триметопримом не рекомендуется.

Дапсон и сульфаметоксазол+триметоприм могут стать причиной развития метгемоглобинемии, так как существует потенциал для их фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия. Пациентов, получающих дапсон и сульфаметоксазол+триметоприм, необходимо тщательно мониторировать на предмет

развития метгемоглобинемии. При необходимости следует назначить альтернативную терапию.

Пациентов, получающих репаглинид или пиоглитазон, необходимо регулярно мониторировать на предмет развития гипогликемии.

Системная экспозиция препаратов, метаболизирующихся преимущественно изоферментом CYP2C9 (например, кумарины (варфарин, аценокумарол), фенитоин и производные сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид и глипизид)), может увеличиваться при совместном применении сульфаметоксазола-триметоприма.

У пациентов, получающих кумарины, необходимо мониторировать свертываемость крови.

Препарат Бисептол® может угнетать печеночный метаболизм фенитоина. После назначения стандартных доз триметоприма и сульфаметоксазола наблюдалось увеличение периода полувыведения фенитоина на 39 % и уменьшение его клиренса на 27 %. Пациентов, получающих фенитоин, необходимо мониторировать на предмет возникновения токсического действия фенитоина. Пациентов, получающих производные сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид и глипизид), необходимо мониторировать на предмет развития гипогликемии.

Препарат Бисептол® способен снижать эффективность пероральных контрацептивов. В ходе терапии препаратом Бисептол® женщинам рекомендуется использовать дополнительные методы контрацепции.

Одновременное применение сульфаметоксазола+триметоприма и индометацина может стать причиной повышения концентрации сульфаметоксазола в плазме крови.

Препарат Бисептол® может повысить сывороточные концентрации дигоксина, особенно у пожилых пациентов, поэтому необходим мониторинг концентраций дигоксина в сыворотке.

Фармакодинамическое взаимодействие и взаимодействие с неизвестным механизмом

Частота развития и тяжесть миелотоксичных и нефротоксичных нежелательных явлений может увеличиваться при одновременном применении сульфаметоксазола+триметоприма и других препаратов, обладающих миелосупрессивным действием или способных вызывать нарушение функции почек (аналоги нуклеозидов, такролимус, азатиоприн или меркаптопурин). Пациентов, получающих такие препараты одновременно с сульфаметоксазол+триметоприм, следует мониторировать на предмет развития гематологической и/или почечной токсичности.

Следует избегать одновременного применения с клозапином, поскольку известна способность последнего вызывать агранулоцитоз.

У пациентов пожилого и старческого возраста при одновременном применении некоторых диуретиков (главным образом, тиазидных) наблюдалось увеличение количества случаев тромбоцитопении.

У пациентов, получающих диуретики, следует регулярно мониторировать уровень тромбоцитов в крови.

У пациентов, получающих сульфаметоксазол+триметоприм и циклоспорин после пересадки почки, может наблюдаться обратимое ухудшение функции почек.

Сульфонамиды, в том числе сульфаметоксазол, могут конкурировать за связывание с белками и почечный транспорт метотрексата, увеличивая, таким образом, концентрации свободного метотрексата и его системный эффект.

У пациентов, принимающих триметоприм и метотрексат, были описаны случаи панцитопении. Триметоприм обладает низкой аффинностью к дегидрофолатредуктазе человека, однако может усилить токсичность метотрексата, особенно в присутствии таких факторов риска, как старческий возраст, гипоальбуминемия, нарушение функции почек,

угнетение костного мозга, а также у пациентов, получающих высокие дозы метотрексата. Для профилактики миелосупрессии таким пациентам необходимо назначать фолиевую кислоту или фолинат кальция.

Можно предполагать, что при одновременном назначении сульфаметоксазол+триметоприм пациентам, которые получают пириметамин для профилактики малярии в дозах более 25 мг в неделю, у них может развиться мегалобластная анемия. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении сульфаметоксазол+триметоприм и препаратов, повышающих концентрацию калия в сыворотке крови (таких как ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, калийсберегающие диуретики и преднизолон), за счет калийсберегающего действия сульфаметоксазол+триметоприм.

Лабораторные исследования

Сульфаметоксазол+триметоприм и, в частности, входящий в его состав триметоприм могут повлиять на результаты определения концентрации метотрексата в сыворотке, проводимого методом конкурентного связывания с белками с применением бактериальной дигидрофолатредуктазы в качестве лиганда. Однако при определении метотрексата радиоиммунным методом влияния нет.

Триметоприм и сульфаметоксазол могут также влиять на результаты реакции Яффе (определение креатинина по реакции с пикриновой кислотой в щелочной среде), при этом в диапазоне нормальных значений результаты завышаются примерно на 10 %.

Препарат может снижать эффективность трициклических антидепрессантов.

Особые указания

Препарат следует назначать только в тех случаях, когда польза такой комбинированной терапии превышает возможный риск по сравнению с другими антибактериальными монопрепаратами. Поскольку чувствительность бактерий к антибактериальным препаратам in vitro изменяется в разных географических областях и во времени, при выборе препарата следует учитывать местные данные по бактериальной чувствительности.

Сульфаметоксазол+триметоприм не рекомендуется применять при тонзиллите и фарингите, которые вызваны β-гемолитическим стрептококком группы А, из-за широко распространенной резистентности штаммов.

Описаны редкие случаи представляющих угрозу для жизни осложнений, связанных с применением сульфаниламидов, в том числе некроза печени, апластической анемии, агранулоцитоза, других нарушений со стороны крови и реакции повышенной чувствительности со стороны дыхательной системы (инфильтраты в легких).

Гиперчувствительность и аллергические реакции: при первом появлении кожной сыпи или любой другой тяжелой побочной реакции препарат следует отменить. Пациентам со склонностью к аллергическим реакциям и с бронхиальной астмой препарат Бисептол® следует назначать с осторожностью.

Инфильтраты в легких (по типу эозинофильного или аллергического альвеолита) могут проявляться такими симптомами как кашель или одышка. При появлении или внезапном нарастании указанных симптомов необходимо повторно обследовать пациента и рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Бисептол®.

Нарушения со стороны почек: сульфаниламиды, включая препарат Бисептол®, могут усиливать диурез, особенно у пациентов с отеками, вызванными сердечной недостаточностью. Тщательный контроль функции почек и концентрации калия в сыворотке крови необходим пациентам, получающим высокие дозы препарата Бисептол® (в том числе при терапии пневмоцистной пневмонии, вызванной *P. jirovecii*), а также

следующим группам: пациентам с нарушением метаболизма калия в анамнезе, получающим стандартные дозы препарата; пациентам с почечной недостаточностью; пациентам, получающим препараты, способствующие развитию гиперкалиемии.

Серьезные нежелательные реакции: сообщалось о летальных исходах, хотя и редких, связанных с такими побочными реакциями, как нарушения со стороны крови, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS синдром), и фульминантный некроз печени. Необходимо информировать пациентов о признаках и симптомах реакций со стороны кожи, а также о необходимости тщательного контроля их развития. Наибольший риск развития синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза отмечается в течение первых недель лечения. Необходимо прекратить лечение препаратом Бисептол® в случае появления признаков или синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза. Лучшие результаты лечения синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза могут быть достигнуты в случае их раннего обнаружения и немедленной отмены препарата, который мог их вызвать. Если во время лечения препаратом Бисептол® у пациента развивается синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз, не следует возобновлять лечение этим препаратом.

У пациентов со СПИДом, получающих лечение сульфаметоксазолом+триметопримом по причине инфекции, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, чаще отмечаются нежелательные явления, в частности, сыпь, повышение температуры тела, лейкопения, повышение активности аминотрансфераз в плазме крови, гиперкалиемия и гипонатриемия.

Во время приема сульфаметоксазола+триметоприма (как и при применении других антибактериальных препаратов) может развиваться псевдомембранозный колит.

В легких случаях псевдомембранозного колита достаточно просто прекратить прием препарата. В случаях умеренной и тяжелой степени необходимо восполнить потерю жидкости, электролитов и белка, а также применять антибактериальные средства, воздействующие на *Clostridium difficile* (метронидазол или ванкомицин). Не следует принимать препараты, тормозящие перистальтику, а также другие препараты с противодиарейным действием.

Особые группы пациентов: у пациентов пожилого и старческого возраста, а также у пациентов с сопутствующими заболеваниями, например, с нарушением функции почек и/или печени, либо при одновременном приеме других препаратов, существует повышенный риск развития тяжелых нежелательных реакций, который в этих случаях связан с дозой и продолжительностью терапии. Наиболее частыми тяжелыми нежелательными реакциями у пациентов пожилого возраста являются тяжелые реакции со стороны кожи, миелосупрессия, а также тромбоцитопения с пурпурой или без нее. Одновременное применение мочегонных препаратов повышает риск развития пурпуры.

Продолжительность лечения препаратом Бисептол® должна быть как можно более короткой, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. При нарушении функции почек дозу следует скорректировать согласно указаниям в разделе «Способ применения и дозы». Пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина 15-30 мл/мин), получающих сульфаметоксазол+триметоприм, необходимо тщательно наблюдать на предмет развития симптомов токсичности (тошнота, рвота, гиперкалиемия).

Пациентам с тяжелыми гематологическими заболеваниями препарат Бисептол® можно назначать лишь в исключительных случаях.

У пациентов пожилого и старческого возраста, а также у пациентов с уже имеющимся дефицитом фолиевой кислоты или почечной недостаточностью, могут возникать

гематологические изменения, характерные для дефицита фолиевой кислоты. Они исчезают после назначения фолиевой кислоты (3-6 мг/сутки).
Из-за риска развития гемолиза препарат Бисептол® не следует назначать пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, за исключением случаев наличия абсолютных показаний, и применять только в минимальных дозах.
Как и при назначении любых сульфаниламидов, необходимо соблюдать осторожность у пациентов с порфирией или нарушением функции щитовидной железы.
Пациенты, у которых метаболические процессы характеризуются «медленным ацетилированием», более склонны к развитию идиосинкразии к сульфаниламидам.
Длительная терапия: при длительном применении препарата Бисептол® необходимо регулярно определять число форменных элементов крови. При значимом снижении числа любых клеток крови препарат Бисептол® следует отменить.
Пациентам, длительно получающим лечение препаратом Бисептол® (особенно при почечной недостаточности), необходимо регулярно проводить общий анализ мочи и контролировать функцию почек. Во время лечения нужно обеспечить достаточное поступление жидкости в организм и адекватный диурез для предотвращения кристаллурии.
На фоне лечения препаратом Бисептол® не рекомендуется употреблять пищевые продукты, содержащие большие количества ПАБК – зеленные овощи (цветная капуста, шпинат, бобовые), морковь, помидоры.
Следует избегать чрезмерного солнечного и УФ-облучения.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами
Препарат Бисептол®, как правило, не влияет на психофизические способности и возможность управления движущимися механизмами, а также транспортным средством во время движения.
Однако при появлении таких нежелательных симптомов, как головная боль, тремор, нервозность, чувство усталости, следует соблюдать осторожность во время управления транспортным средством и работы с механизмами.

Форма выпуска
Таблетки по 120 мг и 480 мг.
Для дозировки 120 мг:
По 20 таблеток в блистер из ПВХ/Al фольги. По 1 блистеру в картонной пачке с инструкцией по применению.
Для дозировки 480 мг:
По 20 таблеток в блистер из ПВХ/Al фольги. По 1 блистеру в картонной пачке с инструкцией по применению.
По 14 таблеток в блистер из ПВХ/Al фольги. По 2 блистера в картонной пачке с инструкцией по применению.

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

Срок годности
5 лет.
Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска
Отпускают по рецепту.

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ДЕРЖАТЕЛЯ (ВЛАДЕЛЬЦА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
АО «Адамед Фарма»
ул. М. Адамкевича 6А, 05-152 Чоснув, Польша.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
АО «Адамед Фарма»
ул. Маршала Юзефа Пилсудского 5, 95-200 Пабянице, Польша.

Претензии потребителей направлять по адресу:
ООО «Адамед Раша»
125047, г. Москва, Лесной 4-й пер, дом № 4, тел.: (495) 225-86-26.

Генеральный директор ООО «Адамед Раша» Соловьев Н.Ю.