П N015943/01 от 03.02.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1883
(Входящий МЗ №4214123)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Бисептол 480

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Бисептол 480

Международное непатентованное или группировочное наименование:

ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

Состав на 1 мл

действующие вещества: сульфаметоксазол 80,0 мг + триметоприм 16,0 мг;

вспомогательные вещества: пропиленгликоль, этанол 96 %, натрия гидроксид, этаноламин, натрия гидроксида раствор 10 % до pH 9,5–10,5, вода для инъекций.

Ампула 5 мл содержит: 400 мг сульфаметоксазола + 80 мг триметоприма.

Описание

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство комбинированное

Код АТХ: J01EE01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Комбинированное бактерицидное химиотерапевтическое средство.

Ко-тримоксазол 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1883
(Входящий МЗ №4214123)

Помимо этого, ко-тримоксазол часто бывает эффективен в отношении возбудителей, устойчивых к одному из его компонентов.

In vitro антибактериальное действие ко-тримоксазола 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 cloaceae, Enterobacter aerogenes, Hafnia alvei, Serratia marcescens, Serratia 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 spp., Listeria monocytogenes. Nocardia asteroides, Pneumocystis jirovecii, Cyclospora cavetanensis.*

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, Providentia rettgeri,* другие виды *Providentia, Salmonella typhi, Salmonella enteritidis, Stenotrophomonas maltophilia* (ранее называвшаяся *Xanthomonas maltophilia).*

Различные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter Iwoffi, Acinetobacter anitratus* (главным образом, *A. baumanii), Aeromonas hydrophilia.*

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 ко-тримоксазолу (сульфаметоксазол+триметоприм) возможных возбудителей конкретного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1883
(Входящий МЗ №4214123)

инфекционного заболевания.

При инфекциях, которые могут быть вызваны частично чувствительными микроорганизмами, рекомендуется провести пробу на чувствительность, чтобы исключить резистентность возбудителя.

Чувствительность к ко-тримоксазолу 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1883
(Входящий МЗ №4214123)

	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

Максимальная концентрация сульфаметоксазола и триметоприма, определяемая через один час, является более высокой и достигается быстрее после внутривенного введения ко-тримоксазола 80 мг/16 мг в 1 мл, по сравнению с концентрацией, получаемой после приема внутрь в эквивалентной дозе. Концентрация в плазме крови, период полувыведения и степень экскреции с мочой после приема ко-тримоксазола внутрь в основном были такие же, как при внутривенном введении.

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, чем сульфаметоксазол 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1883
(Входящий МЗ №4214123)

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 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 исключить 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 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 неизмененном виде. Общий плазменный клиренс триметоприма

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1883
(Входящий МЗ №4214123)

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 триметоприма-сульфаметоксазола 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, 7,5 до 10 лет и взрослых пациентов).

Пациенты пожилого и старческого возраста

Принимая во внимание важность почечного клиренса в 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 ко-тримоксазола. В ходе гемодиализа и гемофильтрации концентрация триметоприма и сульфаметоксазола в плазме крови значительно снижается.

Рекомендуется повышать дозу ко-тримоксазола 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 ко-тримоксазола 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 нарушения функции печени фармакокинетика ко-тримоксазола значительно не отличается от таковой у здоровых

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1883
(Входящий МЗ №4214123)

добровольцев.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к ко-тримоксазолу микроорганизмами*:

- Тяжелые неосложненные инфекции мочевыводящих путей, мягкий шанкр.
- Инфекции дыхательных путей: хронический бронхит, лечение и профилактика пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii* (ранее *P. carinii*).
- Инфекции ЛОР-органов: средний отит (у детей).
- Инфекции ЖКТ: брюшной тиф и паратиф, холера, дизентерия, гастроэнтериты, вызванные энтеротоксичными штаммами *Escherichia coli*.
- Лечение и профилактика токсоплазмоза.
- Другие бактериальные инфекции: нокардиоз, бруцеллез, актиномикоз, южноамериканский бластомикоз.

* Для терапии неосложненных инфекций мочевыводящих путей легкого течения рекомендуется применение эффективного антибактериального монопрепарата.

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных лекарственных препаратов.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ко-тримоксазолу, сульфаниламидам, триметоприму или к другим компонентам препарата в анамнезе.
- Выраженные поражения паренхимы печени.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин).
- Заболевания крови (апластическая анемия, В12-дефицитная анемия, агранулоцитоз, лейкопения, мегалобластная анемия, вследствие дефицита фолиевой кислоты).
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Детский возраст до 3 лет (за исключением лечения или профилактики пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*).
- III триместр беременности.
- Период грудного вскармливания.
- В комбинации с дофетилидом, паклитакселом и амиодароном.
- Следует избегать одновременного применения с клозапином, поскольку известна

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1883
(Входящий МЗ №4214123)

способность последнего вызывать агранулоцитоз.

- Лекарственная тромбоцитопения, связанная с приемом сульфаниламидов и/или триметоприма в анамнезе.

- Следует избегать введения препарата пациентам с диагностированной порфирией или пациентам, у которых существует риск развития острой порфирии.

С осторожностью

Нарушение функции щитовидной железы, бронхиальная астма, дефицит фолиевой кислоты; I–II триместр беременности; в комбинации с препаратами, метаболизирующимися преимущественно изоферментами CYP2C8 и CYP2C9; одновременное применение ингибиторов АПФ (ангиотензинпревращающего фермента), блокаторов ангиотензиновых рецепторов, калийсберегающих диуретиков и преднизолона; заболевания печени; алкоголизм; черепно-мозговая травма или заболевания головного мозга; детский возраст от 3 лет; пожилой возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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) ко-тримоксазол следует назначать только в том случае, если ожидаемая польза от его применения превосходит возможный риск для плода. В ходе терапии ко-тримоксазолом, беременным женщинам, а также женщинам, планирующим беременность, рекомендуется назначать по 5 мг фолиевой кислоты в сутки. В III триместре беременности применение ко-тримоксазола противопоказано 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 ко-тримоксазола, рекомендуется сопоставить возможный риск для грудного ребенка (ядерная желтуха, гиперчувствительность) с ожидаемым терапевтическим эффектом для матери. При назначении препарата следует рассмотреть вопрос о прекращении грудного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1883
(Входящий МЗ №4214123)

вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутривенно капельно.

Бисептол 480, концентрат для приготовления раствора для инфузий, предназначен только для внутривенного введения, и его следует разводить непосредственно перед применением.

После введения препарата Бисептол 480 в раствор для инфузий полученную смесь необходимо энергично встряхнуть с целью полного смешивания. В случае обнаружения осадка или появления кристаллов до смешивания или во время инфузии, смесь следует уничтожить и приготовить новую.

Рекомендуется следующая схема разведения препарата Бисептол 480:

1 ампула (5 мл) препарата Бисептол 480 в 125 мл раствора для инфузий;

2 ампулы (10 мл) препарата Бисептол 480 в 250 мл раствора для инфузий;

3 ампулы (15 мл) препарата Бисептол 480 в 500 мл раствора для инфузий.

Допускается применение следующих растворов для инфузий для разведения препарата Бисептол 480:

- 5 % и 10 % раствор глюкозы;
- 0,9 % раствор натрия хлорида;
- раствор Рингера;
- 0,45 % раствор натрия хлорида с 2,5 % раствором глюкозы.

Срок годности препарата после разведения

Была доказана химическая и физическая стабильность препарата после разведения в течение 6 часов при температуре 25°С. С микробиологической точки зрения разведенный препарат необходимо использовать немедленно после приготовления. Если разведенный препарат не был использован сразу после приготовления, ответственность за время и условия хранения несет потребитель.

Приготовленный раствор для инфузий препарата Бисептол 480 не следует смешивать с другими лекарственными препаратами или отличными от вышеперечисленных растворов для инфузий.

Продолжительность инфузии должна составлять примерно 60–90 минут и зависит от степени гидратации пациента.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1883
(Входящий МЗ №4214123)

Если пациенту противопоказано введение большого количества жидкости, допускается применение более высокой концентрации ко-тримоксазола - 5 мл в 75 мл 5% глюкозы. Продолжительность такой инфузии не должна превышать 60 минут.

Неиспользованный раствор следует вылить.

Острые инфекции

Взрослые и дети в возрасте старше 12 лет: обычно применяют по 2 ампулы (10 мл) каждые 12 часов.

Дети в возрасте от 3 до 12 лет: из расчета 30 мг сульфаметоксазола и 6 мг триметоприма на кг массы тела в сутки, в 2 введения.

Схема дозирования препарата Бисептол 480 (перед введением препарат следует развести, как описано выше):

- *дети в возрасте от 3 до 5 лет*: 2,5 мл каждые 12 часов;
- *дети в возрасте от 6 до 12 лет*: 5 мл каждые 12 часов.

В случае очень тяжелых инфекций во всех возрастных группах дозы можно увеличить на 50%.

Лечение следует проводить в течение как минимум пяти дней или в течение двух дней после исчезновения симптомов заболевания.

Пневмония, вызванная Pneumocystis jirovecii (ПЦП)

Лечение

Из расчета 100 мг сульфаметоксазола и 20 мг триметоприма на кг массы тела в сутки в 2 или более разделенных дозах. При первой возможности пациент должен перейти на пероральную форму лекарственного препарата. Курс лечения не должен превышать 14 дней. Целью терапии является достижение максимальной концентрации триметоприма в плазме, больше или равной 5 мкг/мл (определяемой у пациентов, получающих препарат внутривенно капельно в течение часа).

Профилактика

Обычное дозирование в течение всего времени подверженности риску.

Токсоплазмоз

Единого мнения относительно наиболее приемлемой дозировки для лечения или профилактики данного состояния нет. Решение следует принимать на основании клинической практики. Для профилактики, однако, могут применяться дозировки, показанные для профилактики пневмоцистной пневмонии (ПЦП).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1883
(Входящий МЗ №4214123)

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого и старческого возраста

При нормальной функции почек назначают обычную дозу для взрослых.

Пациенты с нарушениями функции печени

Данные относительно режима дозирования у пациентов с нарушениями функции печени отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

У взрослых и детей старше 12 лет (данные относительно детей в возрасте младше 12 лет отсутствуют) с почечной недостаточностью дозирование препарата следует модифицировать в зависимости от клиренса креатинина.

Клиренс креатинина (мл/мин)	**Рекомендуемое дозирование**
Выше 30 мл/мин	Обычная доза
От 15 до 30 мл/мин	1/2 обычной дозы
Менее 15 мл/мин	Применение не рекомендуется

Рекомендуется определение концентрации сульфаметоксазола в сыворотке каждые 2–3 дня в образцах, взятых спустя 12 часов после введения препарата Бисептол 480. Если общая концентрация сульфаметоксазола превышает 150 мкг/мл, лечение следует прекратить до момента снижения концентрации менее 120 мкг/мл.

Побочное действие

В рекомендованных дозах ко-тримоксазол (сульфаметоксазол+триметоприм) обычно хорошо переносится. Самыми частыми побочными действиями являются кожная сыпь и желудочно-кишечные расстройства.

Частота побочных реакций определялась в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным).

Система /орган/класс	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекционные и паразитарные заболевания		Грибковые инфекции (кандидоз)			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1883
(Входящий МЗ №4214123)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Лейкопения, гранулоцито-пения, тромбоцитопения, анемия (мегалобластная, гемолитическая/ аутоиммунная или апластическая)	Агранулоцитоз, метгемоглобин емия, панцитопения, эозинофилия	
Нарушения со стороны иммунной системы				Реакции гипер-чувствитель-ности, аллергические реакции (повышение температуры, ангионевро-тический отек, анафилакто-идные реакции, сывороточная болезнь)	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			Гипогликемия		
Нарушения психики			Галлюцинации, депрессия		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Судороги	Нейропатия (включая периферические неврит и парестезию)	Атаксия, асептический менингит/ме-нингеальная симптоматика, дезориентация	Церебральный васкулит
Нарушения со стороны органа зрения				Увеит	Ретинальный васкулит

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1883
(Входящий МЗ №4214123)

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения				Системное и несистемное головокружение, шум в ушах	
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы				Аллергический миокардит, пурпура, пурпура Шенлейн-Геноха	Васкулит, некротизирующий васкулит, гранулематоз с полиангиитом, узелковый периартериит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				Кашель, одышка, легочные инфильтраты	Легочный васкулит
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, рвота	Диарея, псевдомембранозный энтероколит	Стоматит, глоссит		Острый панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности «печеночных» трансаминаз	Гепатит, повышение концентрации билирубина	Холестаз	Холестатическая желтуха, некроз печени	Синдром «исчезающего желчного протока»

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1883
(Входящий МЗ №4214123)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь, стойкая лекарственная эритема, эксфолиативный дерматит, макулопапулезная сыпь, эритема, зуд, кореподобная сыпь	Крапивница		Фотосенсибилизация, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS синдром)	Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита)
Нарушения со стороны костномышечной и соединительной ткани				Рабдомиолиз	Артралгия, миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Повышение концентрации азота в крови, повышение концентрации креатинина	Нарушение функции почек (почечная недостаточность)	Кристаллурия	Интерстициальный нефрит, усиление диуреза	
Изменения лабораторных показателей	Гиперкалиемия, гипонатриемия				
Общие расстройства и нарушения в месте введения			Венозная боль и флебит		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1883
(Входящий МЗ №4214123)

Описание отдельных нежелательных явлений

Асептический менингит

Асептический менингит быстро проходил после отмены препарата, однако во многих случаях наступал его рецидив при возобновлении применения ко-тримоксазола или одного триметоприма.

Аллергические реакции могут возникать у пациентов с гиперчувствительностью к компонентам 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 триметоприм-сульфаметоксазол, 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 триметоприма-сульфаметоксазола.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: описаны случаи острого панкреатита на фоне лечения ко-тримоксазолом (триметоприм-сульфаметоксазол).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1883
(Входящий МЗ №4214123)

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	Гипонатремия

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 триметоприма-сульфаметоксазола.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1883
(Входящий МЗ №4214123)

Не следует одновременно применять триметоприм-сульфаметоксазол 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 вызвать тяжелые желудочковые аритмии с удлинением интервала QT, включая аритмию *torsades de pointes*.

У пациентов, получающих *амантадин или мемантин*, увеличивается риск 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 триметоприма-сульфаметоксазола.

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

Дапсон и триметоприм-сульфаметоксазол могут стать причиной развития метгемоглобинемии, так как существует потенциал для их фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия. Пациентов, получающих дапсон и триметоприм-сульфаметоксазол, 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, глипизид), может увеличиваться при совместном применении триметоприма-сулъфаметоксазола.

У пациентов, получающих *кумарины*, необходимо мониторировать свертываемость крови. Ко-тримоксазол 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, глипизид*), необходимо мониторировать на предмет развития гипогликемии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1883
(Входящий МЗ №4214123)

Ко-тримоксазол способен снижать эффективность *пероральных контрацептивов*. В ходе терапии ко-тримоксазолом женщинам рекомендуется использовать дополнительные методы контрацепции.

Одновременное применение триметоприма-сульфаметоксазола и *индометацина* может стать причиной повышения концентрации сульфаметоксазола в плазме крови. Ко-тримоксазол может повысить сывороточные концентрации *дигоксина*, особенно у пожилых пациентов, поэтому необходим мониторинг концентраций дигоксина в сыворотке.

Фармакодинамическое взаимодействие с неизвестным механизмом

Частота развития и тяжесть миелотоксичных и нефротоксичных нежелательных явлений может увеличиваться при одновременном применении триметоприма-сульфаметоксазола и других *препаратов, обладающих миелосупрессивным действием* или способных вызывать нарушение функции почек (аналоги нуклеозидов, такролимус, азатиоприм, меркаптопурин). Пациентов, получающих такие препараты одновременно с триметоприм-сульфаметоксазолом, 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 количество тромбоцитов в крови.

У пациентов, получающих триметоприм-сульфаметоксазол 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1883
(Входящий МЗ №4214123)

метотрексата. Для профилактики миелосупрессии таким пациентам необходимо назначать фолиевую кислоту или фолинат кальция.

Можно предполагать, что при одновременном назначении триметоприма-сульфаметоксазола 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 триметоприма-сульфаметоксазола и *препаратов, повышающих концентрацию калия в сыворотке крови* (таких как ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, калийсберегающие диуретики, напр., спиронолактон и преднизолон), за счет калийсберегающего действия триметоприма-сульфаметоксазола. Сочетанное применение этих препаратов с триметопримом-сульфаметоксазолом (ко-тримоксазол) может привести к клинически значимой гиперкалиемии.

Лабораторные исследования

Триметоприм-сульфаметоксазол 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 дегидрофолатредуктазы 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%.

Особые указания

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 ко-тримоксазол следует назначать с осторожностью.

Инфильтраты в легких (по типу эозинофильного и 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 ко-тримоксазолом.

Нарушения со стороны почек: сульфонамиды, включая ко-тримоксазол, могут усиливать диурез, особенно у пациентов с отеками, вызванными сердечной недостаточностью.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1883
(Входящий МЗ №4214123)

Тщательный контроль функции почек и концентрации калия в сыворотке крови необходим пациентам, получающим высокие дозы ко-тримоксазола (в том числе при лечении пневмонии, вызванной *P. jirovecii*), а также следующим группам пациентов: 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 патологические изменения крови, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS синдром) и молниеносный некроз печени.

Особые группы пациентов: у пациентов пожилого и старческого возраста, а также у пациентов с сопутствующими заболеваниями, например нарушением функции почек и/или печени, либо при одновременном приеме других препаратов существует повышенный риск тяжелых побочных реакций; в этих случаях риск связан с дозой и продолжительностью терапии. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах этих серьезных побочных эффектов и тщательно контролироваться на предмет возникновения кожных реакций. Риск развития тяжелых кожных реакций наиболее высок в первые несколько недель лечения. Если появляются признаки или симптомы тяжелых кожных реакций (например, прогрессирующая сыпь, часто с волдырями или сопутствующими поражениями слизистой оболочки), терапию ко-тримоксазолом следует прекратить. Течение данных реакций во многом определяется ранней диагностикой и немедленным прекращением приема всех подозреваемых лекарственных средств, что улучшает прогноз. После появления тяжелых кожных реакций, связанных с использованием ко-тримоксазола, пациент никогда не должен повторно применять ко-тримоксазол.

Продолжительность лечения ко-тримоксазолом должна быть как можно более короткой, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста.

При нарушении функции почек дозу следует скорректировать. Пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина 15–30 мл/мин), получающих ко-тримоксазол, необходимо тщательно мониторировать на предмет развития симптомов токсичности (тошнота, рвота, гиперкалиемия).

У пациентов пожилого и старческого возраста, а также у пациентов с уже имеющимся

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1883
(Входящий МЗ №4214123)

дефицитом фолиевой кислоты или почечной недостаточностью, могут возникнуть гематологические изменения, характерные для недостатка фолиевой кислоты. Они исчезают после назначения фолиевой кислоты.

Из-за возможности гемолиза ко-тримоксазол не следует назначать пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.

Как и при назначении любых сульфонамидов, необходимо соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции щитовидной железы.

Пациенты, для обмена веществ которых характерно «медленное ацетилирование», более склонны к развитию идиосинкразии к сульфонамидам.

Длительная терапия: при длительном назначении ко-тримоксазола необходимо регулярно определять число форменных элементов крови.

При значительном снижении числа любых клеток крови ко-тримоксазол следует отменить.

Пациентам, длительно получающим лечение ко-тримоксазолом (особенно при почечной недостаточности), необходимо регулярно делать общий анализ мочи и контролировать функцию почек. Во время лечения нужно обеспечить достаточное поступление жидкости в организм и адекватный диурез для предотвращения кристаллурии.

Псевдомембранозный колит, вызываемый *Clostridium difficile*, может появляться как на фоне длительного применения, так и через 2–3 нед. после прекращения лечения; проявляется диареей, лейкоцитозом, лихорадкой, болями в животе (иногда сопровождающимися выделением с каловыми массами крови и слизи). При возникновении этих явлений в легких случаях достаточно отмены лечения и применения ионообменных смол (колестирамин, колестипол), в тяжелых случаях показано возмещение потери жидкости, электролитов и белка, назначение ванкомицина внутрь или метронидазола. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Не следует применять препарат Бисептол 480 в лечении фарингита, вызванного бета-гемолитическими стрептококками из группы А. Эрадикация этих бактерий в носоглотке данным препаратом менее эффективна, чем при применении пенициллина.

Следует избегать введения ко-тримоксазола у пациентов с диагностированной порфирией или у пациентов, находящихся в группе риска развития порфирии. Как триметоприм, так и сульфонамиды (хотя это не специфично для сульфаметоксазола) связаны с клиническими обострениями порфирии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1883
(Входящий МЗ №4214123)

Респираторная токсичность

При применении сульфаметоксазол и триметоприм-содержащих лекарственных препаратов очень редко сообщалось о тяжелых случаях респираторной токсичности, иногда приводящей к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Появление симптомов дыхательных расстройств, сопровождающихся, в том числе, кашлем, лихорадкой и одышкой, в сочетании с рентгенологическими признаками легочной инфильтрации и ухудшением функции внешнего дыхания, может быть связано с начальными признаками развития ОРДС. В таких случаях необходимо прекратить применение лекарственного препарата и назначить соответствующее лечение.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ).

Очень редко сообщалось о случаях развития ГЛГ при применении сульфаметоксазол и триметоприм-содержащие лекарственные препараты.

ГЛГ - угрожающий жизни синдром аномальной активации иммунной системы, характеризирующийся клиническими признаками и симптомами избыточной системной воспалительной реакции (например, лихорадка, увеличение печени и селезенки, гипертриглицеридемия, гипофибриногенемия, гиперферритинемия, цитопения и гемофагоцитоз). При появлении начальных признаков аномальной активации иммунной системы, пациентов необходимо незамедлительно обследовать. Если установлен диагноз ГЛГ применение лекарственного препарата следует прекратить.

Препарат содержит 420 мг пропиленгликоля в 1 мл, что соответствует 2100 мг в 5 мл. Совместное применение с другими субстратами алкогольдегидрогеназы, такими как этанол, может вызывать побочные действия у детей в возрасте до 5 лет.

Хотя не было продемонстрировано токсического воздействия пропиленгликоля на размножение и развитие потомства, он может проникать через плацентарный барьер и в молоко матери. В связи с этим применение препаратов, содержащих пропиленгликоль у беременных женщин или женщин, кормящих грудью, следует рассматривать индивидуально в каждом конкретном случае.

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью должны оставаться под наблюдением врача из-за угрозы возникновения различных побочных эффектов, связанных с пропиленгликолем, таких как нарушения функции почек (острый некроз почечных канальцев), острая почечная недостаточность и нарушения функции печени.

В одной ампуле препарата содержится 12,4 % об. этанола (спирта), т. е. до 500 мг/5 мл, что эквивалентно 11,88 мл пива или 4,95 мл вина. Это вредно для пациентов с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1883
(Входящий МЗ №4214123)

алкогольной болезнью. Содержание алкоголя следует учитывать при применении препарата у беременных или кормящих грудью женщин, детей и пациентов из групп высокого риска, например, с заболеваниями печени или эпилепсией.

Препарат содержит 34,5 мг натрия в 5 мл, что соответствует 1,73% рекомендованной ВОЗ максимальной суточной дозы натрия 2 г у взрослых.

Препарат следует развести перед применением. Содержание натрия в растворе для разведения следует учитывать при расчете общего содержания натрия в приготовленном разведении препарата. Для получения подробной информации о содержании натрия в растворе, используемом для разведения препарата, следует ознакомиться с его инструкцией по применению.

В состав препарата Бисептол 480 входят два антибактериальных компонента. Препарат Бисептол 480 следует применять только в случаях, когда по мнению врача предполагаемая польза от его применения превышает любой возможный риск; следует рассмотреть возможность применения однокомпонентных эффективных антибактериальных препаратов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Ко-тримоксазол (триметоприм-сульфаметоксазол) не оказывает прямого влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Тем не менее, развившееся побочное действие препарата может повлиять (иногда значительно) на данные способности.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий (80,00 мг + 16,00 мг)/мл.

По 5 мл в ампулы из бесцветного гидролитического стекла. Над местом насечки ампулы находится точка белого цвета, а также двойное кодирующее кольцо желто-красного цвета. По 5 ампул помещают в поддон для ампул из ПВХ. Два поддона в картонную пачку с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1883
(Входящий МЗ №4214123)

Срок годности

2 года 6 месяцев.

Не применять препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АО Варшавский фармацевтический завод Польфа

ул. Каролькова 22/24, 01–207 Варшава, Польша.

Производитель

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

ул. Пельплиньска 19, 83–200 Старогард Гданьски, Польша.

Организация, принимающая претензии потребителей

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»

(АО «АКРИХИН»), Россия

142450, Московская область, г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03.

Представитель компании  Петрушина О. Э.