

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
02.12.2020 № 2779
Реєстраційне посвідчення
№ UA/3795/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

БІСЕПТОЛ 480
(BISEPTOL 480)

Склад:
діючі речовини: сульфаметоксазол, триметоприм;
1 мл концентрату містить сульфаметоксазолу 80 мг, триметоприму 16 мг;
допоміжні речовини: пропіленгліколь, етанол 96 %, етаноламін, натрію гідроксид, натрію гідроксиду 10 % розчин (для регулювання рН), вода для ін'єкцій;
1 ампула (5 мл концентрату) містить: сульфаметоксазолу 400 мг і триметоприму 80 мг.

Лікарська форма. Концентрат для приготування розчину для інфузій.
Основні фізико-хімічні властивості: безбарвна або світло-жовта рідина.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Комбінації сульфаніламідів та триметоприму, включаючи його похідні.
Код АТХ J01E E01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Бісептол 480 – антибактеріальний лікарський засіб, який містить дві активних речовини – сульфаметоксазол та триметоприм.

Механізм дії.

Активність *in vitro*: сульфаметоксазол інгібує синтез фолієвої кислоти шляхом конкурентного антагонізму з параамінобензойною кислотою. Це є бактеріостатичною дією. Триметоприм є інгібітором бактеріальної дигідрофолатредуктази і залежно від умов виявляє бактерицидну або бактеріостатичну дію. Таким чином, триметоприм і сульфаметоксазол блокують дві послідовні стадії біосинтезу пуринів, а потім нуклеїнових кислот, необхідних для багатьох бактерій, що призводить до значного взаємного потенціювання активності *in vitro* обох компонентів.

Розвиток резистентності, перехресна резистентність.

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

Механізм резистентності.

У дослідженнях *in vitro* було показано, що бактеріальна резистентність розвивається повільніше при застосуванні комбінації сульфаметоксазолу та триметоприму, ніж при застосуванні їх окремо.

Резистентність до сульфаметоксазолу може розвиватися різними механізмами. Бактеріальні мутації спричиняють збільшення концентрації параамінобензойної кислоти (ПАБК) і таким самим витісняють сульфаметоксазол у результаті скорочення інгібуючого ефекту на фермент дигідропетроат-синтетазу. Інший механізм резистентності – плазмідопосередкований.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



пов'язаний із синтезом зміненого ферменту дигідрофтероат-синтетази, зі зменшеною спорідненістю із сульфаметоксазолом порівняно з немутованими ферментами. Резистентність до триметоприму виникає через плазмідопосередковану мутацію, що призводить до продукування зміненого ферменту дигідрофолатредуктази зі зниженою спорідненістю з триметопримом порівняно з немутованим ферментом. Спорідненість триметоприму DHFR (дигідрофолатредуктази) ссавців приблизно у 50000 разів менша порівняно зі спорідненістю триметоприму з бактеріальним ферментом. Велика кількість бактерій чутливі *in vitro* до значно менших концентрацій триметоприму і сульфаметоксазолу порівняно з концентраціями препаратів у крові, тканинах, рідинах і сечі після застосування рекомендованих доз. Дія *in vitro* не обов'язково свідчить про клінічну ефективність препарату, тому слід враховувати, що задовільні тести на чутливість можна отримати тільки після застосування субстрату без речовин, що інгібують, особливо тимідину і тиміну.

Чутливість за даними Європейського комітету тестування чутливості антибактеріальних лікарських засобів (EUCAST).

Enterobacteriaceae: $S \leq 2$ $R > 4$

S. maltophilia: $S \leq 4$ $R > 4$

Acinetobacter: $S \leq 2$ $R > 4$

Staphylococcus: $S \leq 2$ $R > 4$

Enterococcus: $S \leq 0.032$ $R > 1$

Streptococcus ABCG: $S \leq 1$ $R > 2$

Streptococcus pneumoniae: $S \leq 1$ $R > 2$

Haemophilus influenza: $S \leq 0,5$ $R > 1$

Moraxella catarrhalis: $S \leq 0,5$ $R > 1$

Pseudomonas aeruginosa and other non-enterobacteriaceae: $S \leq 2^*$ $R > 4^*$

S = чутливі, R = резистентні.

*За даними Інституту клінічних та лабораторних стандартів (ІКЛС) — дані EUCAST щодо чутливості цих мікроорганізмів наразі недоступні.

Триметоприм і сульфаметоксазол у співвідношенні 1 : 19.

Граничні значення визначені за концентрацією триметоприму

Антибактеріальний спектр

При застосуванні Бісептолу 480 на емпіричній основі необхідно зважати на місцеву поширеність резистентності до котримаксозолу серед бактерій, що спричиняють інфекцію, з приводу якої проводиться лікування, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. При інфекціях, спричинених помірно чутливими збудниками, слід провести тести на чутливість для виключення резистентності.

Чутливість триметоприму/сульфаметоксазолу щодо мікроорганізмів показана в нижченаведеній таблиці:

Зазвичай чутливі збудники

Грамположитивні аероби:

Staphylococcus aureus, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes*

Грамнегативні аероби:

Enterobacter cloacae, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Salmonella* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Yersinia* spp.

Частково чутливі

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



Грампозитивні аероби:

Enterococcus faecalis, *Enterococcus faecium*, *Nocardia* spp., *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*

Грамнегативні аероби:

Citrobacter spp., *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* spp., *Serratia marcescens*

Звичайно резистентні мікроорганізми

Грамнегативні аероби:

Pseudomonas aeruginosa, *Shigella* spp., *Vibrio cholera*

Фармакокінетика.

Максимальна концентрація сульфаметоксазолу і триметоприму після внутрішньовенного введення, визначена через 1 годину, є вищою і досягається швидше, ніж після застосування всередину. Значної різниці концентрацій котримоксазолу у плазмі крові, періоду напіввиведення та елімінації після перорального і внутрішньовенного введення не встановлено.

Розподіл.

Триметоприм є слабким лугом ($pK_a = 7,3$) з ліпофільними властивостями. Концентрація триметоприму в тканинах вища за концентрацію в плазмі, особливо висока вона в легенях і нирках. Більша концентрація триметоприму порівняно з плазмою спостерігається в жовчі, рідині і тканинах передміхурової залози, мокроті, вагінальних виділеннях. Концентрації триметоприму у грудному молоці, цереброспінальній рідині, секреті середнього вуха, синовіальній рідині, внутрішньоклітинній рідині (інтерстиціальній) відповідають концентраціям, необхідним для антибактеріальної дії. Триметоприм проникає у навколоплідні води і тканини плода, досягаючи там концентрації, близької до концентрації, що спостерігається у сироватці матері.

Приблизно 50 % триметоприму зв'язується з білками плазми. Період напіввиведення в осіб з нормальною функцією нирок становить від 8,6 до 17 годин. Не відзначено значущих відмінностей в осіб літнього віку порівняно з молодими пацієнтами.

Виведення.

Триметоприм виводиться в основному нирками, приблизно 50 % виводиться у незміненому вигляді протягом 24 годин із сечею. У сечі ідентифіковано декілька метаболітів триметоприму. Сульфаметоксазол є слабкою кислотою з $pK_a = 6,0$. Концентрація активної форми сульфаметоксазолу у навколоплідній рідині, жовчі, цереброспінальній рідині, секреті середнього вуха, мокроті, синовіальній рідині, внутрішньоклітинній рідині становить від 20 % до 50 % сульфаметоксазолу, що знаходиться у плазмі крові.

Приблизно 66 % сульфаметоксазолу зв'язується з білками плазми крові. Період напіввиведення в осіб з нормальною функцією нирок становить від 9 до 11 годин. В осіб з порушенням функції нирок зміна періоду напіввиведення активної форми сульфаметоксазолу не встановлена, але спостерігається подовження періоду напіввиведення головного ацетильованого метаболіту у випадку, якщо кліренс креатиніну становить менше 25 мл/хв.

Сульфаметоксазол виводиться перш за все нирками, від 15 % до 30 % введеної дози виявляється в сечі в активній формі. У пацієнтів літнього віку спостерігається зниження ниркового кліренсу сульфаметоксазолу.

Діти та підлітки

Фармакокінетика обох компонентів лікарського засобу Бісептол 480 у дітей та підлітків з нормальною функцією нирок залежить від віку. Відзначали зниження швидкості виведення триметоприму і сульфаметоксазолу у дітей перших двох місяців життя, проте потім швидкість виведення і загальний кліренс як триметоприму, так і сульфаметоксазолу підвищуються, а період напіввиведення знижуються. Такі зміни фармакокінетики найбільш виражені у дітей

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



віком від > 1,7 до 24 місяців життя та зменшуються з віком, якщо порівнювати дітей молодшого віку (від 1 року до 3,6 року), дітей віком від 7,5 до 10 років та дорослих пацієнтів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Бісептол 480 показаний для дітей віком від 6 тижнів та дорослих для лікування інфекцій, викликаними чутливими до котримоксазолу мікроорганізмами (див. розділ «Фармакодинаміка»):

- для лікування тяжких неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів (при початкових явищах неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів рекомендується надавати перевагу застосуванню ефективного монопрепарату, порівняно з комбінованим лікуванням);
- для лікування і профілактики пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jiroveci* (раніше *P. carinii*) (пневмоцистна пневмонія — ПЦП);
- для лікування і профілактики токсоплазмозу.

Показання для застосування котримоксазолу у формі концентрату для приготування розчину для інфузій такі ж, як і для пероральних форм.

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

Протипоказання.

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

Котримоксозол протипоказаний дітям віком до 6 тижнів.

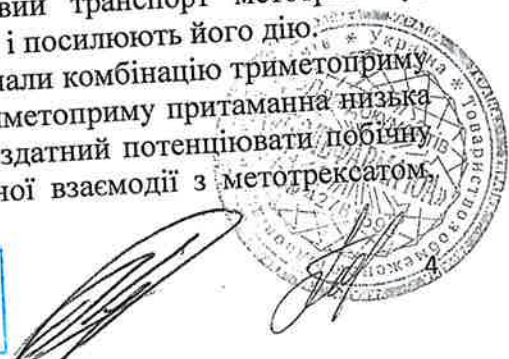
Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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

Сульфаніламід, у тому числі сульфаметоксозол, можуть витіснити метотрексат з точок зв'язування з білками плазми крові і погіршувати нирковий транспорт метотрексату, підвищуючи таким чином концентрацію вільного метотрексату, і посилюють його дію. Повідомлялося про випадки панцитопенії у пацієнтів, які приймали комбінацію триметоприму та метотрексату (див. розділ «Особливості застосування»). Триметоприму притаманна низька афінність до людської дигідрофолатредуктази, при цьому він здатний потенціювати побічну дію метотрексату, що призводить до небажаної гематологічної взаємодії з метотрексатом.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



зокрема при наявності інших факторів ризику, таких як літній вік, гіпоальбумінемія, порушення функції нирок та зменшення резерву кісткового мозку. Ці небажані побічні реакції можуть виникати, зокрема, при застосуванні високих доз метотрексату.

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

Котримоксазол може впливати на потребу у пероральних антидіабетичних засобах. Взаємодія з гіпоглікемічними лікарськими засобами, похідними сульфонілсечовини, виникає рідко, проте відзначалося потенціювання їх дії.

Триметоприм може підвищувати дію репаглініду, що може призвести до гіпоглікемії.

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

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

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

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

Слід дотримуватися обережності, якщо пацієнти приймають інші препарати, що можуть спричинити гіперкаліємію, наприклад інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину та калійзберігаючі діуретики, такі як спіронолактон. Одночасне застосування з котримоксазолом може призвести до клінічно значимої гіперкаліємії. Відзначено, що при одночасному застосуванні котримоксазолу і рифампіцину протягом тижня відбувається скорочення періоду напіввиведення триметоприму. Однак це не має істотного клінічного значення.

У деяких випадках одночасне застосування котримоксазолу та зидовудину може підвищувати ризик гематологічних порушень, зумовлених котримоксазолом. У разі необхідності застосування котримоксазолу та зидовудину слід проводити постійний моніторинг показників крові.

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

Повідомлялося про випадки токсичного делірію після одночасного прийому Бісептолу 480 та амантадину.

Застосування триметоприму і сульфаметоксазолу у дозі 800 мг + 160 мг призводить до підвищення на 40 % ламівудину на організм, через вміст триметоприму. Ламівудин не впливає на фармакокінетику триметоприму і сульфаметоксазолу.

Ефективність трициклічних антидепресантів може знижуватися при одночасному застосуванні котримоксазолу.

Встановлено, що добавки фолієвої кислоти знижують антимікробну ефективність триметоприму/сульфаметоксазолу. Це спостерігали при профілактиці та лікуванні пневмонії, викликаній *Pneumocystis jirovecii*.

Подібно до інших антибіотиків, Бісептол 480 може знижувати ефективність пероральних контрацептивів. Механізм такого ефекту неясний. Тому пацієнткам необхідно радити застосовувати додаткові протизаплідні засоби під час лікування Бісептолом 480.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



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

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

Існують суперечливі клінічні дані про взаємодію азатіоприну з триметопримом/сульфаметоксазолом, що призводить до серйозних гематологічних порушень.

Вплив на лабораторні показники.

Бісептол 480, а саме триметоприм, що входить до його складу, може вплинути на результати визначення концентрації метотрексату у сироватці крові, проведеного методом конкурентного зв'язування з білками із застосуванням бактеріальної дигідрофолатредуктази як ліганду. Однак при визначенні метотрексату радіоімунним методом інтерференції не виникає.

Бісептол 480 може змінювати реакцію визначення креатиніну за допомогою лужного пікрату за методом Яффе (підвищує рівень креатиніну приблизно на 10 %). Функціональні порушення каналцевої секреції креатиніну можуть давати хибне зниження рівня кліренсу креатиніну (зниження з 23 % до 9 %), клубочкова фільтрація не змінюється.

Особливості застосування.

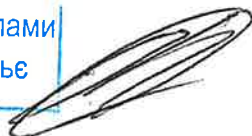
Бісептол 480 слід застосовувати у випадках, коли пацієнт не може приймати лікарські препарати всередину, а лікування необхідно почати негайно або коли пацієнт одночасно отримує внутрішньовенні інфузії і введення лікарського препарату є доцільним і зручним. Хоча внутрішньовенне введення котримоксазолу ефективно при лікуванні пацієнтів у тяжкому стані, ця лікарська форма не дає більшого терапевтичного ефекту порівняно з пероральними препаратами.

Бісептол 480 слід з обережністю застосовувати пацієнтам з алергією в анамнезі або бронхіальною астмою.

Описані рідкі випадки небезпечних для життя ускладнень, пов'язаних із застосуванням сульфаніламідів, в тому ж числі: синдром Стівенса — Джонсона, ТЕН, гострий некроз печінки, агранулоцитоз, мегалобластна анемія та інші ураження кісткового мозку, а також підвищена чутливість зі сторони дихальних шляхів. Залежно від дози та тривалості лікування можливе підвищення ризику тяжких побічних реакцій у пацієнтів літнього віку, пацієнтів з ускладненими станами, такими як порушення функції печінки та/або нирок, а також у пацієнтів, які одночасно приймають інші лікарські засоби. Хоча і зрідка, повідомлялося про летальні наслідки у зв'язку з побічними реакціями, а саме — зі стійкими патологічними змінами клітинного складу крові (дискразією), синдромом Стівенса — Джонсона, токсичним епідермальним некролізом (синдромом Лаелла) та блискавичним некрозом печінки.

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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Якщо з'являються шкірні симптоми синдрому Стівенса — Джонсона або токсичного епідермального некролізу (наприклад, шкірні пухирчасті висипи або енантеми), слід припинити застосування сульфаметоксазолу.

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

Якщо у пацієнта діагностовано синдром Стівенса — Джонсона або токсичний епідермальний некроліз, не можна повторно приймати сульфаметоксазол.

На початку лікування є ризик виникнення генералізованої фебрильної еритеми з пустулами, що може бути проявом гострого генералізованого екзантематозного пустульозу (див. розділ «Побічні реакції»); при виникненні подібних симптомів слід негайно припинити лікування і більше ніколи повторно не застосовувати котримоксазол ні як монотерапію, ні в поєднанні з іншими препаратами.

Описані рідкісні випадки небезпечних для життя ускладнень, пов'язаних із застосуванням сульфаніламідів, у тому числі: гострий некроз печінки, агранулоцитоз, мегалобластна анемія та інші ураження кісткового мозку, а також підвищена чутливість з боку дихальних шляхів.

Окрім виняткових випадків, Бісептол 480 не слід призначати пацієнтам із серйозними стійкими змінами клітинного складу крові. Час від часу препарат призначали пацієнтам, які отримували цитотоксичні засоби для лікування лейкемії, при цьому не спостерігалось ознак ніяких побічних ефектів з боку кісткового мозку чи периферичної крові.

Зважаючи на імовірність гемолізу, Бісептол 480 не слід призначати пацієнтам з деякими гемоглобінопатіями (Hb-Дюріх, Hb-Кельн), за винятком випадків крайньої необхідності і тільки у мінімальних дозах.

У пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G-6-PD) може розвинути гемоліз. Лікування слід негайно припинити при першій появі шкірних висипів або будь-яких інших серйозних побічних реакцій.

У пацієнтів із захворюваннями системи кровообігу і дихальної системи, особливо після введення високих доз лікарського засобу, може наступити значна гіпергідратація.

Щоб звести до мінімуму ризик побічних реакцій, тривалість лікування Бісептолом 480 повинна бути якомога меншою, зокрема у пацієнтів літнього віку. При порушенні функції нирок дозування потрібно коригувати відповідно до інструкцій з дозування, викладених у розділі «Спосіб застосування та дози».

У пацієнтів із ризиком гіперкаліємії та гіпонатріємії виправданий ретельний контроль калію та натрію у плазмі крові.

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

Тяжка стійка діарея під час або після лікування може вказувати на псевдомембранозний коліт, що вимагає невідкладного лікування. У таких випадках необхідно припинити прийом Бісептол 480 і розпочати відповідні діагностичні та лікувальні заходи (наприклад, призначити ванкомицин по 250 мг 4 рази на добу перорально). Антиперистальтичні препарати у таких випадках протипоказані.

Якщо Бісептол 480 приймати протягом тривалого періоду часу, необхідний регулярний загальний аналіз крові. При значному зменшенні кількості формених елементів крові нижче нормального рівня прийом Бісептолу 480 необхідно припинити.

Рідко, зазвичай у виснажених хворих, при застосуванні сульфаніламідів спостерігалось утворення кристалів в сечі.

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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Щоб запобігти розвитку кристалурії на тлі лікування, слід забезпечити достатнє вживання рідини та діурез. Наявність кристалів у свіжій сечі відзначалося рідко, але спостерігалися в охолодженій сечі пацієнтів у період лікування. У пацієнтів з гіпоальбумінурією ризик утворення кристалів може підвищуватися.

Оскільки Бісептол 480, подібно до інших антибіотиків, може зменшувати ефект пероральних контрацептивів, пацієнткам необхідно радити вживати додаткові протизаплідні способи під час лікування Бісептолом 480.

Тривале лікування Бісептолом 480 може призводити до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів та грибів. У випадку суперінфекції необхідно негайно розпочати відповідне лікування.

При лікуванні пацієнтів із порушенням функції щитовидної залози необхідна обережність.

Не слід призначати Бісептол 480 пацієнтам з діагностованою порфірією або пацієнтам з ризиком розвитку гострої порфірії. Застосування як триметоприму, так і сульфаніламідів (хоча це не є характерним для сульфаметоксазолу) пов'язують із загостренням клінічних симптомів. У пацієнтів літнього віку або пацієнтів із порушенням функції нирок можуть спостерігатися зміни з боку крові, що вказують на дефіцит фолієвої кислоти. Вони зникають після призначення фолієвої кислоти (5–10 мг на добу).

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

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

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

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

Не слід застосовувати препарат Бісептол 480 при лікуванні фарингіту, спричиненого бета-гемолітичним стрептококом групи А, через незначну чутливість порівняно з пеніцилінами.

Бісептол 480 – лікарський засіб, що містить два антибактеріальних препарати – слід застосовувати тільки у випадках, коли, на думку лікаря, користь від лікування перевищує потенційний ризик. Слід врахувати можливість застосування одного ефективного антибактеріального препарату.

Респіраторна токсичність

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

Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ)

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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного dossier



Цей лікарський засіб містить 12,4 % (об/об) етанолу 96 %, тобто до 500 мг на дозу, що еквівалентно 11,88 мл пива, 4,95 мл вина на дозу. Шкідливий для пацієнтів, хворих на алкоголізм. Слід бути обережним при застосуванні вагітним та жінкам, які годують груддю, дітям та пацієнтам із захворюваннями печінки та хворим на епілепсію.

Лікарський засіб містить пропіленгліколь (2,1 г в 5 мл) — це може спричинити симптоми, схожі з такими, що виникають при вживанні алкоголю.

Лікарський засіб містить 1,5 ммоль/ 5 мл (34,5 мг/ 5 мл) натрію — це слід враховувати при лікуванні пацієнтів, які дотримуються дієти з контролем натрію, та пацієнтів з порушенням функції нирок.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Сульфаметоксазол та триметоприм проникають крізь плацентарний бар'єр. Немає достовірних даних щодо застосування котримоксазолу вагітним. Дослідження показали можливий зв'язок між дією антагоністів фолієвої кислоти і розвитком пошкоджень у плода. Триметоприм є антагоністом фолієвої кислоти, у дослідженнях, що проводилися на тваринах, обидві діючі речовини спричиняли аномалії розвитку плода.

Не слід застосовувати котримоксазол у період вагітності, особливо у I триместрі, крім випадків з абсолютною необхідністю. При необхідності його застосування вагітним необхідно розглянути можливість застосування фолієвої кислоти.

Сульфаметоксазол конкурує з білірубінном за місце зв'язування з альбумінами плазми крові. Якщо лікарський засіб застосовували матері безпосередньо перед пологами, значні концентрації лікарського засобу, отримані з організму матері, зберігаються у новонародженого протягом декількох днів, та існує ризик осадження білірубіну або посилення гіпербілірубінемії, з чим теоретично пов'язаний ризик розвитку ядерної жовтяниці. Особливо це стосується новонароджених дітей з підвищеним ризиком розвитку гіпербілірубінемії, особливо у недоношених дітей та у дітей з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Годування груддю.

Оскільки триметоприм і сульфаметоксазол проникають у грудне молоко, годування груддю під час прийому Бісептолу 480 не рекомендується, особливо для дітей з гіпербілірубінемією або ризиком її розвитку.

Крім того, слід уникати застосування котримоксазолу новонародженим віком до 8 тижнів, зважаючи на ризик гіпербілірубінемії новонароджених.

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

Бісептол 480 зазвичай не чинить безпосереднього впливу на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами. Однак існує імовірність виникнення небажаних ефектів з боку нервової системи та психіки, що можуть впливати на цю здатність, у деяких випадках — значною мірою (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Бісептол 480, концентрат для приготування розчину для інфузій, призначений тільки для внутрішньовенного введення. Розвести перед застосуванням.

Препарат Бісептол 480 необхідно розводити безпосередньо перед застосуванням. При змішуванні препарату Бісептол 480 з розчинами для інфузій отриману суміш необхідно енергійно струшувати для повного змішування. У разі виявлення осаду або при появі кристалів у розведеному концентраті його слід знищити і приготувати нову інфузію. Рекомендується така схема розведення препарату Бісептол 480:

1 ампула (5 мл) препарату Бісептол 480 у 125 мл розчину для інфузій;

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



2 ампули (10 мл) препарату Бісептол 480 у 250 мл розчину для інфузій;

3 ампули (15 мл) препарату Бісептол 480 у 500 мл розчину для інфузій.

Для розведення препарату Бісептол 480 застосовувати такі розчини для інфузій:

- 5 % і 10 % розчин глюкози;
- 0,9 % розчин натрію хлориду;
- розчин Рінгера;
- 0,45 % розчин натрію хлориду з 2,5 % розчином глюкози.

Не слід застосовувати інші розчини для розведення препарату Бісептол 480, крім вищезазначених.

Приготований розчин препарату не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

Інфузія препарату повинна тривати приблизно 60-90 хвилин і залежати від ступеня гідратації пацієнта.

Якщо пацієнту протипоказане введення великої кількості рідини, допускається застосування більшої концентрації котримоксазолу – 5 мл в 75 мл 5 % глюкози. Готовий розчин препарату слід вводити не довше 1 години.

Невикористаний розчин слід вилити.

Гострі інфекції

Дорослі і діти віком від 12 років

Зазвичай застосовувати по 2 ампули (10 мл) кожні 12 годин.

Діти віком до 12 років

3 розрахунку 30 мг сульфаметоксазолу і 6 мг триметоприму на 1 кг маси тіла на добу в 2 прийоми:

діти віком від 6 тижнів до 5 місяців: 1,25 мл кожні 12 годин;

діти віком від 6 місяців до 5 років: 2,5 мл кожні 12 годин;

діти віком від 6 до 12 років: 5 мл кожні 12 годин.

У разі дуже тяжких інфекцій у всіх вікових групах дози можна підвищити на 50 %.

Лікування Бісептолом 480, концентратом для приготування розчину для інфузій, повинно тривати як мінімум п'ять днів або протягом двох днів після зникнення симптомів захворювання.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Дорослим та дітям віком від 12 років (дані щодо дітей віком до 12 років відсутні) дозування слід модифікувати залежно від кліренсу креатиніну.

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Дозування, що рекомендується
Вище 30 мл/хв	Звичайна доза
Від 15 до 30 мл/хв	1/2 звичайної дози
Нижче 15 мл/хв	Застосування не рекомендується

Рекомендується визначення концентрації сульфаметоксазолу в сироватці крові кожні 2-3 дні в зразках, узятих через 12 годин після введення препарату Бісептол 480. Якщо загальна концентрація сульфаметоксазолу перевищує 150 мкг/мл, лікування слід припинити до зниження концентрації менше 120 мкг/мл.

Пневмонія, спричинена *Pneumocystis jiroveci* (раніше *P. carinii*).

З розрахунку 100 мг сульфаметоксазолу і 20 мг триметоприму на 1 кг маси тіла на добу в 2 або більше прийоми. При першій можливості лікування потрібно перевести на пероральну лікарську форму. Курс лікування не повинен перевищувати 14 днів. Метою терапії є досягнення максимальної концентрації триметоприму у плазмі або в сироватці крові, що дорівнює або більша 5 мкг/мл.

Для профілактики потрібне звичайне дозування препарату (внутрішньовенно або внутрішньо, якщо можливо) протягом усього періоду ризику.

Токсоплазмоз.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Для лікування або профілактики токсоплазмозу дозування не встановлено, і рішення повинно ґрунтуватися на клінічному досвіді лікаря.

З метою профілактики передбачається таке ж дозування, що й при профілактиці ПЦП (пневмонія, спричинена *Pneumocystis jiroveci*).

Пацієнти літнього віку

Див. розділ «Особливості застосування».

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Немає даних щодо дозування для пацієнтів з порушенням функції печінки.

Діти.

Застосовувати дітям віком від 6 тижнів.

Передозування.

Максимальна доза, яка переноситься людиною невідома. Симптоми *гострого передозування*: нудота, блювання, діарея, коліки, головний біль, вертиго, запаморочення, сонливість, втрата свідомості, сплутаність свідомості, гарячка, інтелектуальні і зорові розлади, жовтяниця, порушення складу крові, у тяжких випадках – кристалурія, гематурія та анурія. Симптоми *хронічного передозування*: пригнічення кровотворення (тромбоцитопенія, лейкопенія, мегалобластна анемія), а також інші патологічні зміни картини крові внаслідок недостатності фолієвої кислоти.

Лікування. У випадку встановленого, підозрюваного або випадкового передозування слід негайно відмінити препарат. Посилення ниркової екскреції шляхом форсованого діурезу (підлякування сечі сприяє виведенню сульфаметоксазолу), гемодіаліз (перитонеальний діаліз неефективний). Необхідно контролювати картину крові та рівень електролітів. При виражених патологічних змінах картини крові або жовтяниці призначати специфічне лікування. Для усунення впливу триметоприму на кровотворення можна призначити фолінат кальцію у дозі 3–6 мг внутрішньом'язово протягом 5–7 днів.

Побічні реакції.

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

Інфекції та паразитарні захворювання: грибові інфекції, а саме: кандидоз, псевдомембранозний коліт.

З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія, нейтропенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія, агранулоцитоз, анемія (мегалобластна, імуногемолітична, апластична), метгемоглобінемія, панцитопенія, нейтропенія, поліцитемія, пурпура, гемоліз у пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Найчастіше виявлені зміни з боку крові були легкими, безсимптомними та оборотними після припинення прийому препарату.

Більшість змін не супроводжувалися клінічними симптомами, проте в окремих випадках вони можуть переходити у важкий стан, особливо у пацієнтів літнього віку, пацієнтів з порушенням функції печінки або нирок, а також у пацієнтів з дефіцитом фолієвої кислоти.

Зареєстровані летальні випадки у пацієнтів з групи високого ризику, тому перед застосуванням слід проводити ретельний моніторинг.

З боку імунної системи: алергічні реакції, а саме: гарячка, медикаментозна гарячка, ангіоневротичний набряк, кропив'янка, анафілактоїдні реакції та сироваткова хвороба, вузликовий періартеріїт, алергічний васкуліт, алергічний міокардит, системний червоний вовчак, реакції гіперчутливості, геморагічний васкуліт (пурпура Шенляйна – Геноха). Важкі реакції гіперчутливості, асоційовані з ПЦП, шкірні висипи, лихоманка, нейтропенія.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



тромбоцитопенія, підвищення рівня печінкових трансаміназ, гіперкальціємія, гіпонатріємія, рабдоміоліз.

Порушення обміну речовин та харчування: гіперкаліємія, гіпоглікемія, гіпонатріємія, зниження апетиту, метаболічний ацидоз, підвищення рівня калію у сироватці крові – у значної частини пацієнтів з пневмонією, спричиненою *Pneumocystis jiroveci*, високі дози триметоприму зумовлюють прогресуюче, але оборотне підвищення концентрації калію у сироватці крові. У пацієнтів з порушенням обміну калію або нирковою недостатністю або у тих, хто приймає препарати, що індукують гіперкаліємію, триметоприм дуже часто може спричинити гіперкаліємію (у понад 60 % пацієнтів), навіть при застосуванні у рекомендованих дозах. Для таких пацієнтів необхідно забезпечити ретельний моніторинг рівня калію. Гіпонатріємія. Гіпоглікемія у пацієнтів, які не хворіють на цукровий діабет, зазвичай розвивається у перші кілька днів лікування. Особливий ризик мають пацієнти з порушенням функції нирок, захворюваннями печінки або недостатнім харчуванням, а також ті, хто приймає високі дози триметоприму-сульфаметоксазолу. Анорексія.

З боку психіки: галюцинації, депресія, психічні розлади, апатія, безсоння, підвищена втомлюваність, порушення сну. Делірій та психоз, зокрема у пацієнтів літнього віку. Лікарський засіб містить пропіленгліколь це може спричинити симптоми, схожі з такими, що виникають при вживанні алкоголю.

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

Симптоми асептичного менінгіту були оборотними після відміни препарату, але відновлювалися після повторного застосування триметоприму чи сульфаметоксазолу окремо.

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

З боку судинної системи: частота виникнення невідома – циркуляторний шок.

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

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

Холестатична жовтяниця та гепатонекроз можуть мати летальний наслідок.

З боку шкіри: висипання. Слід негайно відмінити препарат при появі перших ознак висипання. Ці побічні ефекти у більшості випадків є легкими і швидко зникають після відміни препарату.

Як і при прийомі інших лікарських засобів, що містять сульфаніаміди, дуже рідкісними побічними реакціями є синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), пурпура, пурпура Шенляйна — Геноха, фоточутливість, ексfolіативний дерматит, стійке медикаментозне висипання, поліморфна еритема, гострий генералізований екзантематозний пустульоз. Синдром Лаелла пов'язаний з високою летальністю. Гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз (синдром Світа).

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

З боку нирок та сечовивідних шляхів: порушення функції нирок та ниркова недостатність, олігурія, анурія, інтерстиціальний нефрит, підвищений рівень азоту сечовини крові, підвищений рівень креатиніну сироватки крові, кристалурія. Сульфаніаміди, у тому числі Бісептол 480, можуть посилювати діурез, зокрема у пацієнтів з набряками, зумовленими захворюваннями серцево-судинної системи.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Загальні розлади та реакції у місці введення: реакції у місці введення, біль та подразнення по ходу вени, флебіт.

Небажані ефекти у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

ВІЛ-інфіковані пацієнти з частими супутніми захворюваннями та їх лікуванням зазвичай отримують тривалу профілактику або лікування пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jiroveci*, із застосуванням високих доз Бісептолу 480. Окрім невеликої кількості додаткових побічних ефектів, профіль побічних ефектів у таких пацієнтів є подібним до профілю у популяції пацієнтів, які не є ВІЛ-інфікованими. Однак деякі побічні ефекти спостерігаються частіше (приблизно у 65 % пацієнтів) і часто є більш тяжкими, що зумовлює необхідність у перериванні курсу лікування Бісептолом 480 у 20–25 % пацієнтів.

Зокрема, додатково або з вищою частотою спостерігалися нижчезазначені небажані реакції

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

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

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

З боку психіки порушення: гострий психоз.

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

З боку органів дихання: пневмоніт з еозинофільною інфільтрацією.

З боку судинної системи: циркуляторний шок. Повідомлялося про випадки циркуляторного шоку, часто у поєднанні з лихоманкою та відсутністю ефекту від стандартного лікування гіперчутливості, під час застосування сульфаметоксазолу/триметоприму, переважно в імунокомпрометованих пацієнтів.

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

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

З боку шкіри: макуло-папульозні висипи, які швидко минають після відміни препарату, зазвичай зі свербіжем, фоточутливість, мультиформна еритема, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), пурпура Шенляйна — Геноха.

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

З боку нирок та сечовивідних шляхів: порушення функції нирок, азотемія, підвищення рівня креатиніну у сироватці крові, кристалурія, сульфаніламіді, у тому числі Бісептол 480, можуть посилювати діурез, зокрема у пацієнтів із набряками, зумовленими захворюваннями серцево-судинної системи.

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

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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного довідника



Тяжкі реакції підвищеної чутливості спостерігалися у пацієнтів з ПЦП, яким повторно призначали лікування триметопримом і сульфаметоксазолом після перерви у декілька днів. Рабдоміоліз спостерігали у ВІЛ-позитивних пацієнтів, які приймають котримоксазол з профілактичною метою або для лікування ПЦП.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2,5 року.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності.

Термін придатності після розведення

Доведено фізичну і хімічну стабільність лікарського засобу протягом 6 годин після розведення при 25 °С. З мікробіологічної точки зору, препарат після розведення слід використати одразу після приготування. Якщо розведений препарат не був використаний одразу після приготування, відповідальність за час і умови зберігання несе споживач.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Готовий розчин для інфузій препарату Бісептол 480 не слід змішувати з іншими лікарськими засобами. Для приготування розчину препарату необхідно застосовувати тільки ті розчинники, що зазначені в розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

По 5 мл концентрату в ампулі з безбарвного скла (над місцем розлому ампули є біла або червона крапка); по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці;
по 2 контурні чарункові упаковки в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Фармацевтичний завод «ПОЛЬФАРМА» С.А./
Pharmaceutical Works «POLPHARMA» S.A.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Пельплиньска 19, 83-200, Старогард Гданьски, Польща/
19, Pelplinska Str., 83-200 Starogard Gdanski, Poland

Дата останнього перегляду.

23.03.2026

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Текст узгоджено

