

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**БІСЕПТОЛ 480**  
**(BISEPTOL480)**

**Загальна характеристика:**

**Міжнародна назва:** co-trimoxazole;

**основні фізико-хімічні властивості:** безбарвний або світло-жовтий розчин;

**склад:** 1 мл розчину містить сульфаметоксазолу 80 мг, триметоприму 16 мг;

**допоміжні речовини:** пропіленгліколь, натрію гідроксид, етанол 96%, спирт бензиловий, натрію піросульфат, вода для ін'єкцій.

Форма випуску.

Концентрат для приготування розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні засоби для системного застосування; сульфаніламід і триметоприм та його похідні.

Код АТС J 01E E01.

Фармакологічні властивості.

**Фармакодинаміка.** Комбінований антибактеріальний препарат, який містить сульфаметоксазол і триметоприм у співвідношенні 1: 5. Сульфаметоксазол – сульфаніламід, який має середню тривалість дії, що гальмує синтез фолієвої кислоти шляхом конкурентного антагонізму з параамінобензойною кислотою. Триметоприм – інгібітор бактеріальної редуктази дигідрофолієвої кислоти. Сполучення обох компонентів дає синергічний ефект антибактеріальної дії. Бактеріальна резистентність виявляється рідко у порівнянні з такою інших препаратів.

**Фармакокінетика.** Зв'язок триметоприму з білками плазми – 50%, а сульфаметоксазолу – 66%. Розподіл обох компонентів різний: сульфаметоксазол розподіляється виключно в зовнішньоклітинному просторі, а триметоприм – в усіх рідинах організму. Висока концентрація триметоприму визначається у секреті бронхіальних залоз, передміхуровій залозі та в жовчі. Концентрація сульфаметоксазолу у рідинах організму дещо нижча. Обидві сполуки у терапевтичних концентраціях спостерігається у мокротинні, виділеннях піхви та в рідині середнього вуха.

Обидва компоненти метаболізуються у печінці і виділяються головним чином нирками шляхом клубочкового фільтрування та активної канальцевої секреції. Концентрація обох сполучень у сечі значно вища, ніж у крові. Протягом 72 годин із сечею виводиться 84,5% прийнятої дози сульфаметоксазолу і 66,8% – триметоприму.

Період напіввиведення становить 10 годин для сульфаметоксазолу і 8 – 10 годин – для триметоприму. При нирковій недостатності період напіввиведення обох сполук подовжується, що обґрунтовує модифікацію доз (див. розділ “Спосіб застосування та дози”).

Сульфаметоксазол і триметоприм проникає у жіноче молоко та крізь плацентарний бар'єр.

Показання для застосування.

Тяжкі або ускладнені інфекції сечовидільної системи, спричинені чутливими до препарату штамами *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter sp.*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*.

Інфекції шлунково-кишкового тракту, спричинені чутливими штамами *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei* (бактеріальна дизентерія).

Пневмонія у дорослих і дітей, спричинена *Pneumocystis carinii*.

Токсоплазмоз.

Діарея «мандрівника», спричинена *Escherichia coli*.

Спосіб застосування та дози.

Препарат слід застосовувати тільки повільними внутрішньовенними краплинними вливаннями після попереднього розведення в перелічених розчинах (інші не застосовувати!):

- 5% або 10% розчин глюкози;
- 0,9% розчин NaCl;
- розчин Рінгера;
- 0,45% розчин NaCl із 2,5% розчином глюкози.

Схема розведення:

5 мл (1 ампула) в 125 мл розчину;

10 мл (2 ампули) в 250 мл розчину.

Приготовлений розчин слід застосувати відразу після розчинення і ретельного змішування!

При виявленні покаламутнення або осаду в приготованому розчині препарат не застосовувати!

Якщо хворому не можна приймати велику кількість рідини, застосовують більшу концентрацію ко-тримоксазолу – 5 мл на 75 мл 5% глюкози.

*Більшість гострих інфекцій*

Дорослі та діти старше 12 років: звичайно призначають 10 мл (2 ампули) через 12 годин. При тяжких інфекціях дозу збільшують до 15 мл (3 ампули) через 12 годин.

Діти до 12 років: 30 мг сульфаметоксазолу/6 мг триметоприму/кг маси тіла на добу у вигляді 2 інфузій.

3 – 5 місяців життя – 1,25 мл через 12 годин;

6 місяців – 5 років – 2,5 мл через 12 годин;

6 – 12 років – 5 мл через 12 годин

При особливо тяжких інфекціях дозу можливо збільшувати на 50 %.

Звичайний курс лікування становить 2 – 5 діб.

*Хворі з нирковою недостатністю*

Дозування для дорослих і дітей старше 12 років залежить від кліренса креатиніну:

більше 30 мл/хв – застосовується звичайна доза;

15 – 30 мл/хв – застосовується ½ звичайної дози максимум 3 дні;

менше 15 мл/хв – застосування не рекомендується.

*Пневмонія, спричинена *Pneumocystis carinii**: 100 мг сульфаметоксазолу/20 мг триметоприму/кг маси тіла на добу у 4 розподілених дозах, застосованих через 6 годин. Як тільки стає можливим лікування продовжують пероральною формою препарату.

Тривалість лікування не повинна перевищувати 14 діб.

Побічна дія.

Звичайно в рекомендованих дозах препарат переноситься добре.

Частіше зустрічається легка форма побічних ефектів: нудота (з блюванням або без) і шкірний висип.

Рідко мають місце тяжкі форми шкірної реакції підвищеної чутливості: синдром Стівенса–Джонсона, епідермальний токсичний некроліз (синдром Лайєлла).

Може спостерігатися псевдомембранозний ентероколіт.

Рідко відмічалися випадки печінкової недостатності, жовтухи, навіть некрозу печінки.

Дуже рідко спостерігалися пронос, глосит і виражений кандидоз.

Відмічалися гематологічні зміни легкої форми, які минали після відміни препарату: лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія; рідше – агранулоцитоз, мегалобластна анемія та пурпура. Звичайно ці гематологічні зміни не призводили до клінічних проявів, але в деяких випадках можливі тяжкі форми, особливо в осіб похилого віку з печінковою недостатністю або низьким рівнем фолатів.

Препарат може спричинити гемоліз у хворих з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази незалежно від прийнятої дози.

Із застосуванням ко-тримоксазолу пов'язують виникнення лімфоцитарного менінгіту, який минає після відміни препарату. Але після повторного застосування сульфаметоксазолу або триметоприму

відмічався рецидив хвороби.

Застосування препарату при інфекціях *Pneumocystis carinii* у хворих на синдром набутого імунodefіциту спричинює уртикарію, пропасницю, нейтропенію, тромбоцитопенію, підвищення печінкових ферментів.

Відмічались окремі випадки головного болю, депресії, запаморочення, галюцинацій, але без доказу зв'язку із застосуванням препарату.

При появі пропасниці, болю в суглобах, кашлю, ядухи або жовтухи слід відразу припинити застосування препарату. Спорадично може розвинутися тромбозне запалення вени в місці ін'єкції.

### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до сульфаніламідів, триметоприму і допоміжних речовин препарату.
- Мегалобластна анемія, спричинена дефіцитом фолієвої кислоти.
- Печінкова або ниркова недостатність, коли не можна визначити концентрацію препарату в плазмі крові.
- Дитячий вік до 3 місяців.

### **Передозування.**

Не визначена максимальна доза препарату, що переноситься хворим.

Ознаками передозування сульфаніламідів є відсутність апетиту, коліка, нудота, блювання, запаморочення, головний біль, сонливість, втрата свідомості.

Відмічались випадки пропасниці, гематурії та кристалурії.

Більш пізні ознаки передозування – патологічний склад крові і жовтуха.

Тяжкою формою передозування триметоприму є відсутність апетиту, коліка, нудота, блювання, запаморочення, головний біль, сонливість, стан сплутаності, втрата свідомості та пригнічення функції кісткового мозку.

Тривале застосування великих доз препарату може призвести до пригнічення функції кісткового мозку: до тромбоцитопенії, лейкопенії, мегалобластної анемії. В такому випадку необхідно припинити застосування препарату, призначити фолат кальцію у дозі 5 – 15 мг на добу (або відповідну дозу фолієвої кислоти).

Перитонеальний діаліз для елімінації триметоприму і сульфаметоксазолу не є результативним, а гемодіаліз ефективний частково.

### **Особливості застосування.**

Застереження і спеціальні заходи при застосуванні.

У зв'язку з можливим розвитком псевдомембранозного ентероколіту, спричиненого надмірним розмноженням *Clostridium difficile*, при появі проносу у хворих, що лікуються ко-тримоксазолом, необхідно провести обстеження для уточнення діагнозу псевдомембранозного ентероколіту для застосування своєчасного лікування. У випадку легких форм цього захворювання достатньо припинити застосування препарату. При середньотяжких і тяжких формах хвороби необхідно призначення рідини, сольових і білкових розчинів, а також антибактеріальних препаратів, до яких чутливі *Clostridium difficile* (метронідазол або ванкоміцин). Не можна призначати препарати, що гальмують перистальтику, а також протипроносні.

З обережністю призначати препарат хворим з печінковою або нирковою недостатністю, з дефіцитом фолієвої кислоти (наприклад хворим похилого віку, особам з алкогольною залежністю, хворим, що приймали протисудомні засоби, хворим з синдромом порушеного всмоктування), хворим з тяжкою формою алергії, хворим на бронхіальну астму, хворим з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

При застосуванні препарату у пацієнтів похилого віку підвищується ризик виникнення небажаних реакцій, в тому числі печінкової або ниркової недостатності, шкірних реакцій, пригнічення функції кісткового мозку, а також тромбоцитопенії.

При застосуванні Бісептолу 480 необхідно контролювати загальний та біохімічний аналіз крові, в тому числі електrolітний баланс, у хворого за наявності патологічних змін або виникненні жовтухи

необхідно відмінити препарат і застосувати відповідне лікування.

У хворих на СНІД, що застосовують Бісептол 480 у зв'язку із зараженням *Pneumocystis carinii*, частіше виникають такі симптоми, як висип, пропасниця, лейкопенія, збільшення активності амінотрансфераз у сироватці крові, гіпокаліємія та гіпонатріємія.

Препарат містить пропіленгліколь, тому при тривалому застосуванні може розвинути лактатний ацидоз.

При застосуванні препарату більше 14 днів необхідно контролювати картину крові.

#### Застосування в періоди вагітності і лактації

У зв'язку з відсутністю контрольованих спостережень не рекомендується застосування препарату в останній період вагітності, тому що у немовля може розвинути жовтуха субкортикальних ядер мозку. Препарат можна застосовувати у початкові місяці вагітності у випадках, коли, на думку лікаря, користь для матері буде переважати потенційну небезпеку для плода.

Препарат не слід застосовувати в період лактації. За необхідності лікування цим препаратом годування груддю слід припинити на час лікування.

#### Вплив на здатність керувати транспортними засобами і обслуговувати механізми

Препарат не спричинює зниження психофізичної активності на здатність керувати транспортними засобами і обслуговувати механізми, але слід враховувати, що іноді виникає запаморочення.

#### Вплив на результати лабораторних досліджень

Ко-тримоксазол може впливати на результати аналізів щодо виявлення ступеня конкурентного зв'язування метотрексату з білками плазми крові, коли як білок для аналізів застосовується бактеріальна дегідрофолієва редуктаза. Не відмічався вплив на результати, коли метотрексат виявлявся за допомогою радіоімунологічного тесту.

Присутність ко-тримоксазолу може змінити результати (приблизно на 10 %) реакції Jaffa із застосуванням пікрату під час виявлення креатиніну.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

У хворих літнього віку застосування ко-тримоксазолу з деякими сечогінними засобами, особливо тіазидами, збільшує ризик тромбцитопенії.

Ко-тримоксазол може посилювати дію протитромбозних засобів, фенітоїну, протидіабетичних препаратів, похідних сульфанілсечовини, а також підвищувати концентрацію дигоксинау у сироватці крові.

У пацієнтів, які лікувалися ко-тримоксазолом і циклоспорином (наприклад після трансплантації нирок), спостерігалось минуше порушення функції нирок.

При одночасному застосуванні ко-тримоксазолу і метотрексату необхідно додатково призначати фолієву кислоту.

Поєднання ко-тримоксазолу з піриметаміном (протималярійний засіб) у дозі 25 мг на тиждень може призвести до мегалобластної анемії. Тому одночасне застосування цих препаратів не рекомендується.

Одночасне застосування з прокаїнамідом і амантадином підвищує концентрацію у сироватці крові цих препаратів.

Умови та термін зберігання.

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

Захищати від світла.

Термін придатності – 5 років.

Приготовлений розчин препарату використати одразу.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 5 мл концентрату в скляних ампулах №10, у картонній коробці.

Виробник. Варшавський фармацевтичний завод Польфа АТ.

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

Адреса. Вул. Каролькова, 22/24, 01- 207 Варшава, Польща.