

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

БІСЕПТОЛ
(BISEPTOL)

Склад:

діючі речовини: сульфаметоксазол, триметоприм;

5 мл суспензії містять сульфаметоксазолу 200 мг, триметоприму 40 мг.

допоміжні речовини: макрогліцерол гідроксистеарат, натрію кармелоза, алюмінію-магнію силікат, кислоти лимонної моногідрат, натрію гідрофосфат додекагідрат, метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), малтит рідкий, сахарин натрію, ароматизатор суничний (ароматичні речовини, пропіленгліколь), пропіленгліколь, вода очищена.

Лікарська форма.

Суспензія для перорального застосування.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування; комбінація сульфаніламідів і триметоприму та його похідних. Код АТС J01E E01.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції дихальних шляхів (бронхіт, бронхопневмонія, пневмонії, в тому числі пневмоцистні;
- синусит, середній отит;
- інфекції сечових шляхів і нирок (пієлонефрит, пієліт, цистит, уретрит, простатит, м'який шанкр);
- інфекції шлунково-кишкового тракту (черевний тиф і паратиф, бактеріальна дизентерія, холера (в доповнення до відновлення рідини й електролітів), діарея мандрівників, спричинена ентеротоксичними штамами *Escherichia coli*);
- інші бактеріальні інфекції (можливе лікування в комбінації з іншими антибіотиками), наприклад, нокардіоз.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до сульфаніламідів, триметоприму та інших складових препарату. Вагітність і період годування груддю. Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Тяжкі захворювання печінки і нирок (кліренс креатиніну < 15 мл/хв).

Не призначати препарат при виявленні агранулоцитозу, лейкопенії, мегалобластної анемії, гіпербілірубінемії у дітей.

Не давати недоношеним, новонародженим і грудним дітям до 6 тижнів життя.

Не рекомендується застосовувати при стрептококовій ангіні.

Не можна призначати в комбінації з дофетилідом.

Не призначати пацієнтам, яким проводиться хіміотерапія.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовують перорально.

Перед застосуванням збовтують до отримання однорідної суспензії.

5 мл суспензії містять 200 мг сульфаметоксазолу і 40 мг триметоприму.

До флакона додається мірка з поділками.

Застосовують із розрахунку 6 мг триметоприму та 30 мг сульфаметоксазолу на 1 кг маси тіла на добу.

Звичайно:

дітям

6 тижнів - 5 місяців – 2,5 мл (вранці та ввечері) з інтервалом 12 годин;

6 місяців - 5 років – 5 мл двічі на добу з інтервалом 12 годин;

6 - 12 років – 10 мл двічі на добу з інтервалом 12 годин.

Режим дозування для дітей приблизно відповідає добовій дозі в 6 мг триметоприму і 30 мг сульфаметоксазолу на 1 кг маси тіла.

Дорослим і дітям від 12 років - 20 мл (960 мг) (вранці та ввечері) з інтервалом 12 годин протягом 5 – 7 доби. Якщо протягом 7 днів лікування не буде помітне клінічне покращання, слід повторно зробити оцінку стану хворого та відкоригувати схему лікування.

Дозування в особливих випадках.

*При інфікуванні *Pneumocystis carinii** 20 мг триметоприму та 100 мг сульфаметоксазолу на 1 кг маси тіла на добу у рівних дозах кожні 6 годин, протягом 14 днів. Верхню межу дози визначають за таблицею:

Маса тіла, кг	Мірні ложки (دوزи для прийому з інтервалом 6 годин)
8	1 (5 мл)
16	2 (10 мл)
24	3 (15 мл)
32	4 (20 мл)
40	5 (25 мл)
48	6 (30 мл)
64	8 (40 мл)
80	10 (50 мл)

Для профілактики пневмонії, спричиненої *Pneumocystis carinii*, дорослим слід призначати 800 мг сульфаметоксазолу та 160 мг триметоприму. Дітям рекомендується доза триметоприму 150 мг/м²/добу і сульфаметоксазолу 750 мг/м²/добу, за два рівні прийоми протягом 3 днів поспіль.

Сумарна добова доза не повинна перевищувати 320 мг триметоприму і 1600 мг сульфаметоксазолу. При цьому можна слідувати наступним рекомендаціям:

Площа поверхні тіла, м ²	Мірні ложки (دوزи для прийому з інтервалом 12 годин)
0,26	0,5 (2,5 мл)
0,53	1 (5 мл)
1,06	2 (10 мл)

При нирковій та печінковій недостатності

Якщо кліренс креатиніну більше 30 мл/хв - звичайна доза;

якщо кліренс креатиніну 15-30 мл/хв – 1/2 звичайної дози;

якщо кліренс креатиніну менше 15 мл/хв застосовувати Бісептол не рекомендується.

Побічні реакції. Рекомендовані дози Бісептолу звичайно добре переносяться. Якщо побічні реакції виникають, вони, як правило, виражені слабо. Найбільш часті побічні ефекти – шкірний висип та шлунково-кишкові розлади.

Можуть розвиватися алергічні реакції: підвищення температури, ангіоневротичний набряк, анафілактоїдні реакції, сироваткова хвороба. У край поодиноких випадках може виникнути вузликовий періартрит і алергічний міокардит. Описано випадки грибкових інфекцій, таких як кандидоз.

Описано наступні побічні дії (в порядку зменшення частоти):

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Шлунково-кишкові: нудота (з блюванням або без), відсутність апетиту, стоматит, діарея, дуже рідкісні біль у животі, запалення слизової оболонки шлунка, поодинокі випадки гепатиту, некроз печінки, окремі випадки псевдомембранозного ентероколіту, підвищення активності трансаміназ та концентрації білірубину. Описано випадки гострого панкреатиту, проте у таких хворих були тяжкі захворювання, в тому числі і СНІД.

Гематологічні зміни: більшість змін, що спостерігалися, були слабо вираженими, безсимптомними і зникали після відміни препарату. Найчастіше відзначалися лейкопенія, тромбоцитопенія і нейтропенія. У вкрай поодиноких випадках можуть виникати агранулоцитоз, мегалобластна, гемолітична чи апластична анемії, метгемоглобінемія, панцитопенія або пурпура. Є повідомлення про випадки панцитопенії у пацієнтів, які застосовували комбінацію триметоприму з метотрексатом (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

Сечовивідні шляхи: в поодиноких випадках – порушення функції нирок, інтерстиціальний нефрит, підвищення вмісту азоту сечовини крові, креатинину сироватки, кристалурія. Сульфонаміди, в тому числі Бісептол, можуть спричинити підвищення діурезу, особливо у хворих з набряками, зумовленими захворюваннями серцево-судинної системи.

Нервова система: нейропатія (в тому числі периферичні неврити та парестезії), галюцинації, уевіт, вкрай поодинокі випадки асептичного менінгіту або менінгеальна симптоматика, атаксії, судоми, запаморочення.

Система органів дихання: окремі випадки легневих інфільтратів, подібних до тих, що виникають при еозинофільному або алергічному альвеоліті. Клінічно вони проявляються кашлем або задишкою. При раптовій появі цих симптомів необхідно провести обстеження хворого та розглянути питання про припинення лікування Бісептолом.

Шкірна: побічні реакції звичайно виражені слабо та швидко зникають після відміни препарату. Як і у багатьох інших сульфонамідних препаратів, у поодиноких випадках прийом Бісептолу супроводжувався розвитком фотосенсибілізації, мультиформної еритеми. Дуже рідко можливі випадки суттєвих небажаних ефектів від застосування сульфаниламідів: синдрому Стівенса–Джонсона, синдромом Лайєлла і пурпури Шенлейн-Геноха.

Опорно-руховий апарат: рідко - артралгії та міалгії, описані окремі випадки рабдоміолізу.

Обмін речовин: великі дози триметоприму для лікування пневмоцисної пневмонії призводять до оборотного рівня калію в сироватці крові. Гіперкаліємія може виникнути навіть при прийомі звичайних доз триметоприму, якщо у хворого порушений калієвий обмін, ниркова недостатність або при одночасному застосуванні препаратів, що провокують гіперкаліємію. У цих хворих потрібно контролювати рівень калію в сироватці крові. Описані випадки гіпонатріємії, зрідка гіпоглікемії у хворих з порушенням функції нирок, захворюваннями печінки, недостатнім харчуванням чи при отриманні великих доз препарату.

Побічні реакції у хворих на СНІД: частота побічних реакцій, особливо висипу, гарячки, лейкопенії та підвищення активності амінотрансфераз у сироватці у хворих на СНІД значно вище, ніж у інших хворих.

Передозування.

Гостре отруєння – нудота, блювання, коліки, діарея, головний біль і запаморочення, сонливість, втрата свідомості, висока температура тіла, розлади зору, депресія, дезорієнтація, гематурія і кристалурія. Порушення в картині крові та жовтуха є пізніми симптомами передозування. В цьому випадку призначають специфічне лікування. Для усунення дії триметоприму на кровотворення можна призначати фоліат кальцію в дозі 3-6 мг протягом 5-7 днів.

Хронічна інтоксикація – застосування граничних доз і/або тривале лікування можуть бути причинами пригнічення функції кісткового мозку, яке виявляється тромбоцитопенією, лейкопенією, мегалобластною анемією. Інші патологічні зміни картини крові внаслідок недостатності фолієвої кислоти.

Лікування (залежно від симптоматики): припинити застосування препарату, викликати блювання та зробити промивання шлунка; посилення ниркової екскреції шляхом форсованого діурезу

(підлужування сечі сприяє виведенню сульфаметоксазолу), гемодіаліз (перитонеальний діаліз не ефективний). Необхідно контролювати картину крові й електроліти. При виражених патологічних змінах картини крові або жовтусі призначають неспецифічне лікування. Для усунення дії триметоприму на кровотворення можна призначити фолінат кальцію в дозі 3-6 мг протягом 5-7 днів.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Препарат не рекомендується застосовувати в періоди вагітності та годування груддю.

Діти.

Не призначають дітям до 6 тижнів життя. Не можна призначати недоношеним дітям.

Особливості застосування.

З особливою обережністю застосовувати хворим з нирковою та печінковою недостатністю та хворим зі схильністю до алергічних реакцій.

Лікування хворих літнього віку не повинно бути тривалим. При ураженні нирок дозу препарату слід відкоригувати згідно з рекомендаціями розділу «Дозування в особливих випадках».

У хворих літнього віку, а також у хворих із вже наявним дефіцитом фолієвої кислоти або ниркової недостатності при лікуванні Бісептолом можуть виникнути гематологічні зміни, що вказують на брак фолієвої кислоти. Вони зникають після призначення фолієвої кислоти.

В період лікування Бісептолом у разі появи шкірного висипу чи інших небажаних реакцій, препарат слід одразу відмінити.

Пацієнти повинні вживати достатню кількість рідини та адекватний діурез для попередження кристалурії.

При більш тривалому лікуванні необхідно ретельно контролювати картину крові. При значному зниженні кількості будь-яких клітин крові препарат слід відмінити. Хворим із тяжкими гематологічними порушеннями препарат призначається лише в виключних випадках.

Через можливість гемолізу у хворих із дефіцитом глюкозо-6- фосфат- дегідрогенази препарат призначається лише за абсолютними показаннями в мінімальних дозах. Триметоприм порушує обмін фенілаланіну, проте це не впливає на хворих із фенілкетонурією за умови дотримання відповідної дієти.

Як і при призначенні будь-яких сульфонамідів, необхідно бути обережним з хворими на порфірію та порушення функції щитовидної залози .

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

Слід поінформувати пацієнта про необхідність обмежити керування транспортними засобами, обслуговування рухомих машин або виконання інших робіт, які вимагають високої психофізичної активності, при виникненні головного болю і запаморочення, дезорієнтації, депресії, порушення зору.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Бісептол в комбінації з діуретиками, особливо групи тіазидів, підвищує ймовірність тромбоцитопенії з геморагічним діатезом. Препарат може подовжувати протромбіновий час у тих, хто приймає антикоагулянти непрямої дії (наприклад варфарин). Гальмує біотрансформацію в печінці дифеніну (збільшує його період напівелімінації до 39%). Може також підвищувати концентрацію вільного метотрексату в плазмі крові (зменшується його зв'язування з білками крові). У хворих, які застосовують триметоприм і метотрексат були описані випадки панцитопенії. Триметоприм має незначну спорідненість із людською дегідрофолатною редуктазою, але може підвищити токсичність метотрексату, особливо в присутності інших факторів ризику – таких як літній вік, гіпоальбумінемія, порушення функції нирок, пригнічення кісткового мозку. Так побічна дія препарату може проявитися особливо тоді, коли метотрексат застосовується у великій дозі. Рекомендується лікувати таких пацієнтів фолієвою кислотою чи фолінатом кальцію, щоб запобігти впливу на гемопоез.

Підсилює дію антидіабетичних препаратів – похідних сульфанілсечовини.

Фенілбутазон, саліцилати та індометацин можуть витискати сульфаніламід з'єднань з білками плазми, збільшуючи їх концентрацію в крові.

Барбітурати посилюють побічні ефекти.

Уротропін, аскорбінова кислота підвищують ризик кристалурії.

Бісептол може змінювати реакцію визначення креатиніну за допомогою лужного пікрату Яффе (підвищує рівень креатиніну приблизно на 10%).

Триметоприм не можна застосовувати разом із дофетилідом. Призначення триметоприму 160 мг та сульфаметоксазолу 800 мг двічі на день у комбінації з дофетилідом 500 мкг двічі на день протягом 4 днів спричиняє підвищення максимальної концентрації дофетиліду, що призводить до серйозних вентрикулярних аритмій.

У хворих, які застосовують Бісептол і циклоспорин після пересадки нирки, може спостерігатись оборотне погіршення функції нирок, що проявляється підвищенням рівня креатиніну.

Бісептол може зменшувати ефективність трициклічних антидепресантів.

Окремі повідомлення дозволяють припускати, що при одночасному призначенні Бісептолу хворим, які застосовують для профілактики малярії в дозах понад 25 мг на тиждень, у них може розвинути мегалобластна анемія.

Описаний один випадок токсичного делірію після одночасного прийому Бісептолу і амантадину.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Хіміотерапевтичний засіб, який містить сульфаніламід і похідне діамінопіримідину – триметоприм – у співвідношенні 5:1. Поєднання цих двох препаратів дозволило забезпечити крім бактеріостатичної також бактерицидну активність.

Бісептол - препарат широкого спектра дії, рідко виникають штами бактерій, стійких до нього. Гальмує *in vitro* розвиток грампозитивних мікроорганізмів: стрептококів (*Streptococcus pneumoniae*, *S. agalactiae*, *S. Viridans*), стафілококів (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides* і грамнегативних: більшість паличок *Enterobacteriaceae* (види *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter*, частина штамів *Escherichia coli*), частина штамів *H. Influenzae*, *Legionella spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Brucella spp.*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, а також *Pneumocystis carinii*. Неefективний відносно палички туберкульозу, вірусів, більшості анаеробних мікроорганізмів і грибів.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо в терапевтичній дозі швидко і майже повністю всмоктується з верхнього відділу тонкого кишечника, і через 60 хвилин виникає постійна ефективна концентрація в крові і тканинах, яка зберігається протягом близько 12 годин. Обидва компоненти зв'язані з білками плазми – з триметопримом на 45%, а із сульфаметоксазолом – на 60%. Проникає в тканини і рідини організму: в тканину легенів, піднебінні мигдалики, ліквор, простату, нирки, ліквор внутрішнього вуха, виділення бронхів і піхви, а також виводиться з грудним молоком (може чинити небажаний вплив на новонароджених з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази) і проникає крізь плацентарний бар'єр. Максимальна концентрація в крові відмічається через 2 - 4 години. Біологічний період напівелімінації сульфаметоксазолу становить 9 - 11 годин, триметоприму – 10 - 12 годин. Період напіввиведення у дітей залежить від віку: до першого року життя – 7 - 8 годин, від 1 до 10 років життя – 5 - 6 годин. У літніх пацієнтів і пацієнтів з порушенням функції нирок період напіввиведення збільшується. З організму людини виводиться із сечею: 20% сульфаметоксазолу і близько 60% триметоприму виводиться в незміненому вигляді, решта – у вигляді метаболітів.

Фармацевтичні характеристики.**Основні фізико-хімічні властивості:**

Біла або з легким кремевим відтінком суспензія із суничним запахом.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Після відкриття флакону зберігати з щільно закритою кришкою протягом 8 місяців.

Лікарський засіб не повинен застосовуватися після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Упаковка.

Скляні флакони по 80 мл з кришкою, яка закручується.

По 1 флакону з дозатором (мірка с поділками) в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Медана Фарма Акціонерне Товариство

Місцезнаходження.

98-200 Серадз, вул. В. Локетка 10, Польща