

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

БІСЕПТОЛ® (BISEPTOL®)

Склад:

діючі речовини: сульфаметоксазол, триметоприм (co-trimoxazole);

1 таблетка 100 мг/20 мг містить сульфаметоксазолу 100 мг, триметоприму 20 мг;

1 таблетка 400 мг/80 мг містить сульфаметоксазолу 400 мг, триметоприму 80 мг;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, тальк, магнію стеарат, спирт полівініловий, метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), пропіленгліколь.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 100 мг/20 мг – таблетки білого кольору з жовтуватим відтінком, круглої форми, плоскі з обох боків, з гладкою поверхнею, з цілісними краями, з фаскою, з одного боку гравіровані літерами «Bs»;

таблетки 400 мг/80 мг – таблетки білого кольору з жовтуватим відтінком, круглої форми, плоскі з обох боків, з гладкою поверхнею, з цілісними краями, з фаскою, з одного боку гравіровані рисою «-», над якою знаходяться літери «Bs».

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування.

Код АТХ J01E E01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Комбінований бактерицидний препарат, який містить сульфаметоксазол – сульфаніламід із середньою тривалістю дії, що інгібує синтез фолієвої кислоти шляхом конкурентного антагонізму з параамінобензойною кислотою, і триметоприм – інгібітор бактеріальної редуктази дегідрофолієвої кислоти, що відповідає за синтез біологічно активної тетрагідрофолієвої кислоти. Суміш цих речовин у співвідношенні 5 до 1 називається ко-тримоксазолом.

Сполучення компонентів, що діє на один ланцюг біохімічних перетворень, призводить до синергізму протибактеріальної дії і повільнішого розвитку нечутливості бактерій.

Ко-тримоксазол активний *in vitro* проти *E.coli* (у тому числі ентеропатогенних штамів), індолопозитивних штамів *Proteus spp.* (у тому числі *P.vulgaris*), *Morganella morganii*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter sp.*, *Haemophilus influenzae*, *Str.pneumoniae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pneumocystis carinii*.

Фармакокінетика.

Обидва компоненти препарату швидко всмоктуються у кров з травного тракту. Максимальна концентрація обох складових у сироватці досягається через 1-4 години після перорального прийому. Триметоприм зв'язується з білками сироватки на 70 %, сульфаметоксазол – на 44-62 %.

Розподіл обох компонентів відрізняється: сульфаметоксазол розподіляється виключно в позаклітинному середовищі, 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 високих концентраціях з'являються у мокротинні, виділеннях піхви та в рідині середнього вуха.

Об'єм розподілу сульфаметоксазолу становить 0,36 л/кг, триметоприму – 2,0 л/кг.

Обидва компоненти метаболізуються у печінці: сульфаметоксазол – шляхом ацетилювання і зв'язування з глюкуроноювою кислотою, триметоприм – шляхом окислення та гідроксилування.

Виводиться в основному нирками шляхом фільтрування та активної канальцевої секреції. Концентрація активних сполук 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. У разі ниркової недостатності період напіввиведення обох компонентів продовжується.

Сульфаметоксазол і триметоприм проникають у грудне молоко та надходять до кровообігу плода.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату патогенними мікроорганізмами, у разі, коли перевага від такого лікування перевищує можливий ризик; необхідно вирішити питання про можливість застосування лише одного антибактеріального засобу.

Інфекції ЛОР-органів та дихальних шляхів: гострий і хронічний бронхіт, бронхоектази, пневмонія (у тому числі спричинена *Pneumocystis carinii*), фарингіт, ангіна (при інфекціях, спричинених β-гемолітичними стрептококами групи А, частота ерадикації не цілком достатня), синусит, середній отит.

Інфекції нирок і сечовивідних шляхів: гострий і хронічний цистит, пієлонефрит, уретрит, простатит, м'який шанкр.

Інфекції травного тракту: черевний тиф і паратиф, шигельози (спричинені чутливими штамми *Shigella flexneri* і *Shigella sonnei*, якщо показана антибактеріальна терапія), діарея мандрівника, спричинена ентеротоксичними штамми *Escherichia coli*, холера (в доповнення до відновлення рідини і електролітів).

Інші бактеріальні інфекції: гострий і хронічний остеомієліт, бруцельоз, нокардіоз, актиномікоз, токсоплазмоз, південноамериканський бластомікоз.

Противоказання.

– Підвищена чутливість до триметоприму і сульфаметоксазолу (включаючи сульфаніламідні похідні, протидіабетичні засоби сульфонілсечовини, а також тіазидні діуретики) та інших компонентів препарату.

– Гострий гепатит, порушення функції печінки, тяжка печінкова недостатність, включаючи діагностоване ушкодження паренхіми печінки, порфірія.

– Захворювання крові, порушення гемопоєзу, тяжкі гематологічні порушення, мегалобластна анемія, спричинена дефіцитом фолієвої кислоти, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (загроза розвитку гемолізу).

– Тяжка ниркова недостатність, яка характеризується кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв, якщо немає можливості визначення концентрації лікарського засобу в плазмі крові (за винятком випадків проведення гемодіалізу).

– Препарат протипоказаний пацієнтам, які проходять курс хіміотерапії.

– Препарат не можна призначати у комбінації з дофетилідом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нестероїдні протизапальні засоби, протидіабетичні похідні сульфонілсечовини, дифенін, непрямі антикоагулянти, барбітурати посилюють ризик виникнення побічних ефектів.

Аскорбінова кислота підвищує кристалурію.

У хворих, які застосовують бісептол і циклоспорини після пересадки нирки, може спостерігатись оборотне погіршення функції нирок, що проявляється підвищенням рівня креатиніну та, вірогідно, зумовлено дією триметоприму.

Триметоприм має незначну спорідненість із людською дегідрофолатною редуктазою, але може підвищити токсичність метотрексату, особливо в присутності інших факторів ризику: літній вік, гіпоальбунемія, порушення функції нирок, пригнічення кісткового мозку. Така 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.

У хворих, які застосовують триметоприм і метотрексат, були описані випадки панцитопенії. Ко-тримоксазол збільшує концентрацію вільної фракції метотрексату у сироватці за рахунок витіснення його зі зв'язків з білками.

Бісептол® може потенціювати дію пероральних гіпоглікемічних засобів, похідних сульфонілсечовини, що зумовлює підвищення ризику розвитку гіпоглікемії.

При одночасному прийомі варфарину або інших антикоагулянтів Бісептол® може збільшувати протромбіновий час, що потребує зменшення дози цих лікарських засобів. У таких випадках необхідно повторно визначити час згортання крові.

У хворих, які застосовують індометацин, може збільшуватись концентрація сульфаметоксазолу в крові. Описано один випадок токсичного делірію після одночасного прийому бісептолу і амантадину.

Триметоприм не можна застосовувати разом з дофетилідом. Призначення триметоприму 260 мг та сульфаметоксазолу 800 мг двічі на день у комбінації з дофетилідом 500 мг двічі на день протягом 4 днів спричиняє підвищення максимальної концентрації дофетиліду, що призводить до серйозних вентрикулярних аритмій.

У хворих літнього віку поєднання ко-тримоксазолу з деякими сечогінними препаратами, особливо тіазидами, збільшує ризик тромбоцитопенії.

Ко-тримоксазол може підвищувати концентрацію дигоксину в сироватці крові, особливо у пацієнтів літнього віку.

При одночасному застосуванні препарату з трициклічними антидепресантами знижується активність останніх.

Препарат знижує надійність пероральної контрацепції, тому необхідно радити пацієнткам вживати додаткових протизаплідних заходів під час лікування Бісептолом®.

Препарат гальмує метаболізм фенітоїну: в осіб, які застосовують обидва препарати, тривалість періоду напіввиведення фенітоїну збільшується приблизно на 39 %, а кліренс фенітоїну знижується приблизно на 27 %.

При одночасному призначенні препарату з піриметаміном, який застосовують для профілактики малярії в дозі вище 25 мг/тиждень, у пацієнтів може розвинутися мегалобластна анемія.

Особливості застосування.

Застереження і спеціальні заходи при застосуванні.

Описано рідкісні випадки небезпечних для життя ускладнень, пов'язаних із застосуванням сульфаніламідів, у тому числі гострого некрозу печінки, апластичної анемії, агранулоцитозу, інших порушень складу крові і реакцій гіперчутливості з боку дихальної системи (інфільтрат у легенях).

Повідомлялося про появу небезпечних для життя шкірних реакцій: синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз – у зв'язку із застосуванням сульфаметоксазолу.

Слід повідомити пацієнтів щодо суб'єктивних та об'єктивних симптомів шкірних реакцій і необхідності ретельного спостереження. Найбільший ризик появи серйозних шкірних реакцій (синдрому Стівенса-Джонсона і токсичного епідермального некролізу) відзначається в перші тижні лікування.

Лікування Бісептолом® слід припинити у разі появи суб'єктивних або об'єктивних симптомів синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу (таких як раптовий розвиток шкірних висипань, часто з пухирцями або ураження слизових оболонок).

Найкращі результати в лікуванні синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу спостерігаються, якщо проведено ранню діагностику і негайно припинено прийом препарату, який викликав цю реакцію. Негайна відміна препарату покращує прогноз.

Якщо під час лікування препаратом Бісептол® у пацієнта спостерігається синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз, не слід в майбутньому призначати даний лікарський засіб.

При появі шкірного висипу або будь-якої іншої побічної реакції (включаючи біль у горлі, підвищену температуру тіла, біль у суглобах, блідість, пурпуру, жовтяницю, які не можуть бути пояснені іншими причинами) препарат слід відмінити. Кашель, задишка та розвиток легеневого інфільтрату можуть також бути ознаками реакції гіперчутливості. Необхідно дотримуватись обережності при застосуванні препарату пацієнтам, в анамнезі яких зазначена тяжка алергічна реакція або бронхіальна астма.

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

Зважаючи на ймовірність гемолізу, Бісептол® не слід призначати пацієнтам із деякими гемоглобінопатіями (Hb-Цюріх, Hb-Кельн), за винятком випадків нагальної потреби і тільки у мінімальних дозах.

Тривале лікування препаратом не рекомендовано. Лікування хворих літнього віку не повинно бути тривалим. У хворих літнього віку при лікуванні Бісептолом® збільшується ризик ушкодження нирок або печінки, тяжких шкірних реакцій, пригнічення функції кісткового мозку (включаючи утворення кров'яних тілець), а також тромбоцитопенія з пурпурою або без. Одночасне застосування діуретиків підвищує ризик кровотеч.

Застосування ко-тримоксазолу при стрептококовому фарингіті відносно часто закінчується незадовільним результатом, оскільки не вдається елімінувати бактерії. Ко-тримоксазол не призначений для лікування фарингіту і тонзиліту стрептококової етіології.

Триметоприм порушує обмін фенілаланіну, але при відповідній дієті не впливає на стан хворих на фенілкетонурію.

Як і при призначенні будь-яких сульфонамідів, необхідно бути обережним з хворими на порфірію та порушення функції щитовидної залози. Хворі, для обміну речовин яких характерне повільне ацетилювання, більш схильні до розвитку ідіосинкразії до сульфонамідів.

Слід обережно застосовувати Бісептол® при лікуванні хворих з недостатньою функцією печінки або нирок, нестачею фолієвої кислоти (наприклад пацієнтів літнього віку, хворих на алкоголізм, хворих, які лікуються протисудомними препаратами, хворих із синдромом зниженого всмоктування або пацієнтів, що недоїдають) та при порушенні кровотворення. Пацієнтам літнього віку, а також пацієнтам з імовірним дефіцитом фолієвої кислоти під час лікування препаратом слід розглянути питання про додаткове призначення фолієвої кислоти.

Для попередження кристалурії і закупорювання каналців нирок пацієнти повинні споживати достатню кількість рідини (принаймні 1,5 л на добу). Ризик кристалурії підвищується при порушенні харчування.

При більш тривалому лікуванні необхідно ретельно контролювати картину крові, функцію печінки і нирок. Для послаблення гематологічних ефектів під час лікування можна додавати фолієву кислоту (5-10 мг/добу) без ризику будь-якого зменшення антибактеріальних ефектів препарату.

Слід дотримуватись обережності при призначенні препарату Бісептол® пацієнтам з розумовою відсталістю, пов'язаною з X-хромосомою, оскільки дефіцит фолієвої кислоти може призвести до загострення психомоторних розладів, пов'язаних із захворюванням.

У хворих на СНІД, що застосовують Бісептол® у зв'язку з пневмоцистним зараженням, частіше виникають такі симптоми: висип, пропасниця, лейкопенія, збільшення рівнів амінотрансфераз, гіперкаліємія та гіпонатріємія.

Під час лікування необхідно уникати прямого сонячного опромінювання або використовувати захисний одяг і/або фотозахисні препарати під час лікування у зв'язку з фоточутливістю.

Під час прийому ко-тримоксазолу (так само, як і під час прийому інших антибактеріальних засобів) може розвинутися псевдомембранозний коліт.

Характер перебігу хвороби може бути від легкого до загрозового для життя. Тому важливу роль відіграє правильна діагностика цього захворювання у пацієнтів, у яких в ході застосування антибактеріального лікарського засобу з'явилася діарея. Лікування антибактеріальними засобами впливає на зміну фізіологічної флори ободової кишки і може викликати надмірне збільшення кількості анаеробних паличок. Токсини, які продукують *Clostridium difficile*, є однією з головних причин розвитку коліту.

У разі легкого перебігу псевдомембранозного коліту зазвичай достатнім є припинення прийому лікарського засобу. У випадках середньої тяжкості та тяжких випадках пацієнтам необхідно ввести рідину, електроліти, білок і антибактеріальні засоби, активні щодо *Clostridium difficile* (метронідазол або ванкоміцин). Не слід вводити лікарські засоби, що пригнічують перистальтику, або інші протидіарейні препарати.

Препарат містить парагідроксибензоати, які можуть викликати алергічні реакції (можливі відстрочені реакції).

Тривале лікування може призводити до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів та грибів. У разі суперінфекції слід негайно розпочати відповідне лікування.

Вплив на результати лабораторних досліджень. Триметоприм може впливати на результати визначення концентрації меторексату у сироватці ензиматичним методом, але не впливає на них при радіоімунологічному методі визначення.

Ко-тримоксазол може підвищувати приблизно на 10 % результати тесту Яффе з основним пікратом на креатинін.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Бісептол® не можна застосовувати в період вагітності та годування груддю.

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

Препарат не зумовлює зниження психофізичної активності та здатності керувати транспортними засобами і обслуговувати механізми.

Якщо під час лікування розвиваються побічні ефекти з боку нервової системи (запаморочення, головний біль, судоми, нервозність, відчуття втоми), що може зумовити зниження швидкості психомоторних реакцій, слід уникати керування автотранспортом та роботи зі складними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі і діти віком від 12 років. Звичайна початкова доза становить 2 таблетки Бісептолу® 400 мг/80 мг або 8 таблеток Бісептолу® 100 мг/20 мг 2 рази на добу (вранці та ввечері) після їди, запивати великою кількістю рідини. При тяжких інфекціях можна призначати вищі добові дози – до 3 таблеток Бісептолу® 400 мг/80 мг або 12 таблеток Бісептолу® 100 мг/20 мг 2 рази на добу. Для підтримуючої терапії тривалістю більше 14 днів рекомендується приймати по 1 таблетці Бісептолу® 400 мг/80 мг або 4 таблетки Бісептолу® 100 мг/20 мг 2 рази на добу.

Діти 6-12 років. Рекомендована добова доза для дітей становить 6 мг триметоприму та 30 мг сульфаметоксазолу на 1 кг маси тіла. Цю дозу слід розподілити на два прийоми.

Рекомендована добова доза для дітей віком від 6 до 12 років становить 1 таблетку Бісептолу® 400 мг/80 мг або 4 таблетки Бісептолу® 100 мг/20 мг 2 рази на добу.

Дітям віком до 6 років рекомендується призначати інші лікарські форми препарату (суспензія).

Тривалість курсу лікування при гострих інфекціях, за винятком гонореї, має становити щонайменше 5 діб або ще 2 дні після зникнення симптомів захворювання. Триденний курс лікування може бути достатнім для жінок з неускладненим гострим циститом. Однак дітям при цьому захворюванні рекомендується застосовувати препарат протягом 5-7 днів. При гострому бруцельозі тривалість лікування має становити не менше 4 тижнів, а при нокардіозі – навіть більше (по 6-8 таблеток Бісептолу® 400 мг/80 мг протягом 3 місяців).

Для профілактики та лікування токсоплазмозу (Toxoplasmosis) можна застосовувати схему дозування для *Pneumocystis carinii* (див. нижче).

При неускладненій гонореї можливий одноденний курс лікування – по 5 таблеток Бісептолу® 400 мг/80 мг 2 рази на добу (вранці та ввечері) або дводенний курс лікування – по 4 таблетки Бісептолу® 400 мг/80 мг 2 рази на добу.

Для лікування *пневмонії, спричиненої Pneumocystis carinii*, рекомендована добова доза становить 20 мг триметоприму та 100 мг сульфаметоксазолу на 1 кг маси тіла (15-16 таблеток Бісептолу® 400 мг/80 мг). Цю дозу слід розподіляти на 2 або більше прийомів, а лікування продовжувати протягом 14-21 дня.

Для профілактики *пневмонії, спричиненої Pneumocystis carinii*, рекомендована доза для дорослих становить 2 таблетки Бісептолу® 400 мг/80 мг або 8 таблеток Бісептолу® 100 мг/20 мг 1 раз на добу або 2 таблетки Бісептолу® 400 мг/80 мг або 8 таблеток Бісептолу® 100 мг/20 мг через день, або 2 таблетки Бісептолу® 400 мг/80 мг або 8 таблеток Бісептолу® 100 мг/20 мг 2 рази на добу протягом періоду підвищеного ризику інфекції.

Для профілактики дітям звичайну терапевтичну дозу, розраховану на основі віку дитини і маси тіла, призначають 1 раз на добу або 3 рази на тиждень 3 дні підряд. Ця доза відповідає приблизно 150 мг/м² триметоприму і 750 мг/м² сульфаметоксазолу. Максимальні добові дози триметоприму і сульфаметоксазолу становлять 320 мг і 1600 мг відповідно.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнтам із порушенням функції нирок дозу можна підбирати за такою схемою (дорослі і діти віком від 12 років):

Рівень креатиніну у сироватці крові		Добова доза (% від звичайної дози)	Частота застосування
Кліренс креатиніну, мл/хв	Кліренс креатиніну, μмоль/л		
> 25	Чоловіки: < 265 Жінки: < 175	100	Кожні 12 годин
15-25	Чоловіки: 265-620 Жінки: 175-400	50	Кожні 12 або 24 години
< 15	Чоловіки: > 620 Жінки: > 400	Слід уникати застосування препарату, крім випадків, коли проводиться гемодіаліз.	

Вимірювання плазмової концентрації сульфаметоксазолу рекомендується проводити через 2-3 дні лікування (через 12 годин після прийому препарату). Якщо плазмова концентрація сульфаметоксазолу досягає 150 мкг/мл, лікування слід призупинити до того часу, поки концентрація сульфаметоксазолу не зменшиться до 120 мкг/мл.

Пацієнти, яким регулярно проводиться гемодіаліз, повинні отримувати 50 % від звичайної дози препарату перед гемодіалізом і половину від застосованої дози після закінчення цієї процедури. Гемодіаліз триває 4 години, протягом яких з організму виводиться 44 % триметоприму і 57 % сульфаметоксазолу. Препарат не рекомендується застосовувати у дні, коли гемодіаліз не проводиться.

З особливою обережністю слід застосовувати Бісептол® пацієнтам літнього віку, оскільки у цієї категорії пацієнтів частіше розвиваються побічні реакції, особливо в осіб з нирковою або печінковою недостатністю або при супутньому застосуванні інших лікарських засобів.

Діти.

Препарат застосовують для лікування дітей віком від 6 років. Дітям до 6 років за необхідності застосовують інші лікарські форми препарату (суспензія).

Передозування.

Невідомо, яка доза Бісептолу® може бути небезпечною для життя. При передозуванні сульфаніламідів спостерігається відсутність апетиту, колікоподібний біль, нудота, блювання, діарея, запаморочення, головний біль, сонливість, втрата свідомості. Може з'явитися пропасниця, гематурія та кристалурия, при хронічному передозуванні може розвинутися пригнічення функції кісткового мозку, гепатит.

При гострому передозуванні триметоприму може виникнути нудота, блювання, запаморочення, головний біль, психічна депресія, сплутаність свідомості, пригнічення функції кісткового мозку.

При появі симптомів передозування необхідно припинити застосування препарату, викликати блювання, прийняти велику кількість рідини, якщо діурез недостатній, а функція нирок нормальна. Підкислення сечі прискорить виведення триметоприму, але може збільшити ризик кристалізації сульфаніламідів в нирках. Слід контролювати картину крові, електроліти сироватки та інші біохімічні показники хворого. При появі ушкодження кісткового мозку або симптомів гепатиту слід застосувати типове у таких випадках лікування. Гемодіаліз малоефективний. Перитонеальний діаліз – неефективний.

При хронічному отруєнні спостерігається пригнічення функції спинного мозку, маніфестуючі тромбоцитопенія, лейкопенія або мегалобластна анемія. В такому випадку слід застосувати лейковорин (5-15 мг на добу).

Побічні реакції.

Найчастіші небажані реакції під час лікування Бісептолом® – з боку травного тракту (нудота, блювання, відсутність апетиту) та шкірні алергічні реакції (висип, кропив'янка).

Рідко можуть виникати симптоми, небезпечні для життя: синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), гострий некроз печінки.

При лікуванні препаратом можуть виникати грибкові інфекції, такі як кандидоз.

Крім цього, серед небажаних ефектів є:

З боку системи крові та лімфатичної системи: гемолітична або апластична анемія, мегалобластна анемія, еозинофілія, метгемоглобінемія, гіпопротромбінемія, лейкопенія, нейтропенія і тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія або пурпура, гемоліз.

З боку імунної системи: алергічний міокардит, озноб, підвищена температура після застосування препарату, світлобоязнь, анафілактичні реакції (включаючи тяжкі, загрозливі для життя), алергічний васкуліт, ангіоневротичний набряк, алергічна шкірна реакція, хвороба Шенлейна-Геноха, загальні шкірні реакції, запалення шкіри з відшаруванням, алергічні висипи, сироваткова хвороба.

Рідко – вузликосий періартеріт, вовчаковий синдром.

Симптоми гіперчутливості з боку дихальної системи, гіперемія кон'юнктиви і склери ока.

З боку травного тракту: діарея, біль у животі, відсутність апетиту, нудота (з блюванням або без), блювання, окремі випадки псевдомембранозного ентероколіту, псевдодифтерієне запалення кишків, глосит, стоматит, панкреатит, підвищення концентрації білірубіну, рівня печінкових ензимів у сироватці.

З боку гепатобіліарної системи: підвищений рівень амінотрансфераз, гепатит (інколи з холестатичною жовтяницею), синдром зникнення жовчних протоків, некроз печінки, фульмінантний гепатит.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: збільшення діурезу, кристалурия, ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит, нефротоксичний синдром з олігурією або анурією, збільшення небілкового азоту та креатиніну у сироватці.

Порушення обміну речовин та харчування: гіперкаліємія, гіпонатріємія, анорексія, гіпоглікемія.

Порушення з боку психіки: депресія, галюцинації, гострий психоз, делірій та психоз у пацієнтів літнього віку.

З боку нервової системи: апатія, асептичний менінгіт, атаксія, головний біль, судоми, знервованість, шум у вухах, запалення периферичних нервів, парестезії, нейропатія, увеїт, запаморочення.

З боку системи внутрішньої секреції: сульфаніламідни мають хімічну спорідненість з деякими антитиреоїдними препаратами, сечогінними (ацетазоламідом і тіазидом), а також з пероральними протидіабетичними препаратами, що може бути причиною перехресної алергії.

З боку шкіри і підшкірних тканин: висип, кропив'янка, свербіж шкіри, фотосенсибілізація, поліморфна еритема, десквамативний дерматит; дуже рідко – синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: біль у суглобах, м'язах, описані окремі випадки рабдоміолізу.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: задишка, кашель, інфільтрати у легенях.

Загальні розлади: слабкість, відчуття втоми, безсоння.

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

ВІЛ-інфіковані пацієнти з частими супутніми захворюваннями та їх лікуванням зазвичай отримують тривалу профілактику або лікування пневмонії, спричиненої *Pneumocystis carinii* (*Pneumocystis jirovecii*), із застосуванням високих доз Бісептолу[®]. Окрім невеликої кількості додаткових побічних ефектів, профіль таких ефектів у цих 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[®] 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 висипаннями, алергічні реакції, такі як ангіоневротичний набряк, анафілактоїдні реакції та сироваткова хвороба, реакції гіперчутливості.

Порушення обміну речовин та харчування: гіперкаліємія. ВІЛ-інфікованим пацієнтам необхідно забезпечити ретельний моніторинг рівня калію у сироватці крові; гіпонатріємія, гіпоглікемія.

Порушення з боку психіки: 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 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 і підшкірних тканин: макуло-папульозні висипання, які швидко минають після відміни препарату, зазвичай зі свербіжем, фоточутливість, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), пурпура Шенлейна-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, сульфаніламідни, в тому числі Бісептол[®], можуть

посилювати діурез, зокрема у пацієнтів із набряками, зумовленими захворюваннями серцево-судинної системи.

*Побічні реакції, пов'язані з інфекцією *Pneumocystis carinii* (*Pneumocystis jirovecii*), що спричиняє пневмоцистну пневмонію (ПЦП):* тяжкі реакції підвищеної чутливості, шкірні висипання, гарячка, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня печінкових трансаміназ, рабдоміоліз, гіпокальціємія, гіпонатріємія.

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

Тяжкі реакції підвищеної чутливості спостерігалися у пацієнтів з ПЦП, яким повторно призначалося лікування триметопримом і сульфаметоксазолом після перерви у декілька днів.

Рабдоміоліз спостерігали у ВІЛ-позитивних пацієнтів, що приймають ко-тримоксазол з профілактичною метою або для лікування ПЦП.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 20 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці; по 1000 таблеток у контейнері.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Паб'яницький фармацевтичний завод Польфа А.Т.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Вул. Марш. Дж. Пілсудського 5, 95-200, Паб'яніце, Польща.