



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

РУКОВОДИТЕЛЬ

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074
Телефон: (499) 578 02 30; (495) 698 15 74

04.09.2017 № 014-2161/17

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности
лекарственного препарата Бисептол



2174173

Субъекты обращения
лекарственных средств

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств письмо АО «Акрихин» о новых данных по безопасности лекарственного препарата Бисептол, суспензия для приема внутрь 5 мл (МНН: Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]).

Приложение: на 6 л. в 1 экз.

М.А. Мурашко

28.08.2017 № 49/50

на № _____ от _____

Информационное письмо о новых данных по безопасности лекарственного препарата для медицинского применения Бисептол (МНН: ко-тримоксазол) суспензия для приема внутрь 240 мг/5, производитель Медана Фарма Акционерное Общество, Польша.

Уважаемые специалисты здравоохранения!

Компания АО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия выражает вам свое почтение и информирует о новых данных по безопасности лекарственного препарата для медицинского применения **Бисептол (МНН: ко-тримоксазол) суспензия для приема внутрь 240 мг/5, производитель/ владелец РУ Медана Фарма Акционерное Общество, Польша, РУ П N014891/01 от 24.06.2008 г., дата замены РУ 11.07.2017**), внесенных в инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения согласно актуальной информации об опыте клинического применения.

Сведения об изменениях, внесенных в инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения **Бисептол (МНН: ко-тримоксазол) суспензия для приема внутрь 240 мг/5**, представлены в таблице ниже и выделены жирным шрифтом.

Старая редакция	Новая редакция
<p>Противопоказания</p> <ul style="list-style-type: none"> – Повышенная чувствительность к сульфаниламидам, триметоприму и/или к другим компонентам препарата; – печеночная и/или почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 15 мл/мин); – апластическая анемия, В12-дефицитная анемия, агранулоцитоз, лейкопения; – дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; – одновременный прием с дофетилидом; – период лактации; – детский возраст до 2 месяцев или до 6 недель при рождении от матери с ВИЧ инфекцией. 	<p>Противопоказания</p> <ul style="list-style-type: none"> – повышенная чувствительность к сульфаниламидам, триметоприму и/или к другим компонентам препарата; – печеночная и/или почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 15 мл/мин); – апластическая анемия, В12-дефицитная анемия, мегалобластная анемия вследствие дефицита фолиевой кислоты, агранулоцитоз, лейкопения; – дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; – дефицит сахаразы-изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; – одновременный прием с дофетилидом, паклитакселом и амиодароном; – период лактации; – детский возраст до 2 месяцев или до 6 недель при рождении от матери с ВИЧ инфекцией; – следует избегать одновременного применения с клозапином, поскольку известна способность последнего вызывать агранулоцитоз.

Способ применения и дозы

Внутрь, после приёма пищи с достаточным количеством жидкости.

Взрослые и дети старше 12 лет: по 960 мг каждые 12 часов; при тяжелом течении инфекций – по 1440 мг каждые 12 часов; при инфекции мочевых путей – 10-14 дней, при обострении хронического бронхита – 14 дней, при диарее путешественников и шигеллезах – 5 дней.

Минимальная доза и доза для длительного лечения (более 14 сут) – по 480 мг каждые 12 часов.

Дети: от 2 месяцев (или 6 недель при рождении от матерей с ВИЧ инфекцией) до 5 месяцев – по 120 мг, от 6 месяцев до 5 лет – по 240 мг, от 6 до 12 лет – по 480 мг каждые 12 часов, что примерно соответствует дозе 36 мг/кг в сутки.

Курс лечения при инфекциях мочевых путей и остром отите – 10 дней, шигеллезах – 5 дней.

При тяжелых инфекциях дозы для детей можно увеличить на 50%.

При острых инфекциях минимальная длительность лечения – 5 дней; после исчезновения симптомов терапию продолжают в течение 2 дней. Если через 7 дней терапии клинического улучшения не наступает, следует повторно оценить состояние больного для возможной коррекции лечения.

Мягкий шанкр – по 960 мг каждые 12 часов; если через 7 дней заживления кожного элемента не происходит, можно продлить терапию еще на 7 дней. Однако отсутствие эффекта может свидетельствовать о резистентности возбудителя.

Женщинам с острыми неосложненными инфекциями мочевых путей рекомендуется разовый прием 1920-2880 мг, по возможности вечером после еды или перед сном.

При пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii* – 30 мг/кг 4 раза в сутки с интервалом в 6 часов в течение 14-21 дня.

Для профилактики пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, взрослым и детям старше 12 лет – 960 мг в сутки. Для детей младше 12 лет – 450 мг/кв.м каждые 12 часов, на протяжении 3 дней подряд каждую неделю. Суммарная суточная доза не должна превышать 1920 мг. При этом можно

Способ применения и дозы

Перед употреблением взболтать до получения однородной суспензии.

Для облегчения дозирования следует использовать вложенный в картонную пачку мерный стаканчик со шкалой, вместимостью 10 мл.

5 мл суспензии содержат 240 мг котримоксазола (соответствует 200 мг сульфаметоксазола и 40 мг триметоприма).

Внутрь, после приёма пищи с достаточным количеством жидкости.

Взрослые и дети старше 12 лет: по 960 мг каждые 12 часов; при тяжелом течении инфекций – по 1440 мг каждые 12 часов; при инфекции мочевых путей – 10-14 дней, при обострении хронического бронхита – 14 дней, при диарее путешественников и шигеллезах – 5 дней.

Минимальная доза и доза для длительного лечения (более 14 сут) – по 480 мг каждые 12 часов.

Дети: от 2 месяцев (или 6 недель при рождении от матерей с ВИЧ инфекцией) до 5 месяцев – по 120 мг, от 6 месяцев до 5 лет – по 240 мг, от 6 до 12 лет – по 480 мг каждые 12 часов, что примерно соответствует дозе 36 мг/кг в сутки.

Курс лечения при инфекциях мочевых путей и остром отите – 10 дней, шигеллезах – 5 дней.

При тяжелых инфекциях дозы для детей можно увеличить на 50%.

При острых инфекциях минимальная длительность лечения – 5 дней; после исчезновения симптомов терапию продолжают в течение 2 дней. Если через 7 дней терапии клинического улучшения не наступает, следует повторно оценить состояние больного для возможной коррекции лечения.

Дозирование в особых случаях

Мягкий шанкр

Мягкий шанкр – по 960 мг каждые 12 часов; если через 7 дней заживления кожного элемента не происходит, можно продлить терапию еще на 7 дней. Однако отсутствие эффекта может свидетельствовать о резистентности возбудителя.

Острые неосложненные инфекции мочевых путей

Женщинам с острыми неосложненными инфекциями мочевых путей рекомендуется

пользоваться следующими указаниями: на 0,26 кв.м поверхности тела – 120 мг, соответственно на 0,53 кв.м – 240 мг, на 1,06 кв.м – 480 мг.

При других бактериальных инфекциях доза подбирается индивидуально в зависимости от возраста, массы тела, функции почек и тяжести заболевания, например, при нокардиозе, взрослым – 2880-3840 мг/сут в течение не менее 3 мес (иногда до 18 мес).

Курс лечения при остром бруцеллезе – 3-4 нед, при брюшном тифе и паратифе – 1-3 мес.

разовый прием 1920-2880 мг, по возможности вечером после еды или перед сном.

Пневмония, вызванная Pneumocystis carinii

При пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii* – 30 мг/кг 4 раза в сутки с интервалом в 6 часов в течение 14-21 дня.

Для профилактики пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, взрослым и детям старше 12 лет – 960 мг в сутки. Для детей младше 12 лет – 450 мг/кв.м каждые 12 часов, на протяжении 3 дней подряд каждую неделю. Суммарная суточная доза не должна превышать 1920 мг. При этом можно пользоваться следующими указаниями: на 0,26 кв.м поверхности тела – 120 мг, соответственно на 0,53 кв.м – 240 мг, на 1,06 кв.м – 480 мг.

При других бактериальных инфекциях доза подбирается индивидуально в зависимости от возраста, массы тела, функции почек и тяжести заболевания, например, при нокардиозе, взрослым – 2880-3840 мг/сут в течение не менее 3 мес (иногда до 18 мес).

Курс лечения при остром бруцеллезе – 3-4 нед, при брюшном тифе и паратифе – 1-3 мес.

Пациенты с нарушением функции почек

При клиренсе креатинина >30 мл/мин назначают обычную дозу, при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин – половину обычной дозы, а при клиренсе креатинина <15 мл/мин применение препарата противопоказано.

Пациенты, находящиеся на диализе: у пациентов, находящихся на гемодиализе, следует применять обычную дозу ко-тримоксазола

(триметоприм/сульфаметоксазол). После каждого сеанса гемодиализа пациенты должны получать дополнительную дозу препарата, составляющую половину стандартной дозы.

Применять

триметоприм/сульфаметоксазол у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, не рекомендуется, так как при перитонеальном диализе отмечается минимальный клиренс триметоприма и сульфаметоксазола.

Особые указания

Ко-тримоксазол следует назначать только в тех случаях, когда преимущество такой

Особые указания

Ко-тримоксазол следует назначать только в тех случаях, когда преимущество такой

комбинированной терапии перед другими антибактериальными монопрепаратами превышает возможный риск. Поскольку чувствительность бактерий к антибактериальным препаратам *in vitro* изменяется в разных географических областях и во времени, при выборе препарата следует учитывать местные особенности бактериальной чувствительности.

При длительных курсах лечения необходимы регулярные анализы крови, поскольку существует вероятность возникновения гематологических изменений (чаще всего асимптоматических). Эти изменения могут быть обратимы при назначении фолиевой кислоты (3-6 мг/сут), что существенно не нарушает противомикробную активность препарата. Особая осторожность должна проявляться при лечении пожилых больных или больных с подозрением на исходную нехватку фолатов. Назначение фолиевой кислоты целесообразно также при длительном лечении в высоких дозах. При значительном снижении числа любых клеток крови препарат следует отменить.

Нецелесообразно также на фоне лечения употреблять пищевые продукты, содержащие в больших количествах ПАБК, — зеленые части растений (цветная капуста, шпинат, бобовые), морковь, помидоры.

При длительных курсах (особенно при почечной недостаточности), необходимо регулярно проводить общий анализ мочи и контролировать функцию почек.

Для профилактики кристаллурии рекомендуется поддерживать достаточный объем выделяемой мочи. Вероятность токсических и аллергических осложнений сульфаниламидов значительно увеличивается при снижении фильтрационной функции почек.

При первом появлении кожной сыпи или любой другой тяжелой побочной реакции препарат следует отменить.

При внезапном появлении или нарастании кашля, или одышки нужно повторно обследовать больного и рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом.

Следует избегать чрезмерного солнечного и ультрафиолетового излучения.

комбинированной терапии перед другими антибактериальными монопрепаратами превышает возможный риск. Поскольку чувствительность бактерий к антибактериальным препаратам *in vitro* изменяется в разных географических областях и во времени, при выборе препарата следует учитывать местные особенности бактериальной чувствительности.

После применения препарата может появиться диарея, которая может являться симптомом псевдомембранозного колита. Необходимо прекратить применение препарата и отменить противодиарейные средства.

При длительных курсах лечения необходимы регулярные анализы крови, поскольку существует вероятность возникновения гематологических изменений (чаще всего асимптоматических). Эти изменения могут быть обратимы при назначении фолиевой кислоты (3-6 мг/сут), что существенно не нарушает противомикробную активность препарата. Особая осторожность должна проявляться при лечении пожилых больных или больных с подозрением на исходную нехватку фолатов. Назначение фолиевой кислоты целесообразно также при длительном лечении в высоких дозах. При значительном снижении числа любых клеток крови препарат следует отменить.

Нецелесообразно также на фоне лечения употреблять пищевые продукты, содержащие в больших количествах ПАБК, — зеленые части растений (цветная капуста, шпинат, бобовые), морковь, помидоры.

При длительных курсах (особенно при почечной недостаточности), необходимо регулярно проводить общий анализ мочи и контролировать функцию почек.

Для профилактики кристаллурии рекомендуется поддерживать достаточный объем выделяемой мочи. Вероятность токсических и аллергических осложнений сульфаниламидов значительно увеличивается при снижении фильтрационной функции почек.

Сульфонамиды, включая препарат Бисептол, могут усиливать диурез, особенно у пациентов с отеками, вызванными сердечной недостаточностью. Регулярный контроль функции почек и концентрации калия и натрия в сыворотке

Риск побочных эффектов значительно выше у больных СПИДом.

Не рекомендуется применять при заболеваниях, вызванных бета-гемолитическим стрептококком группы А, из-за широко распространенной резистентности штаммов.

У больных, принимающих ко-тримоксазол, были описаны случаи панцитопении. Триметоприм обладает низкой аффинностью к дегидрофолатредуктазе человека, однако может усилить токсичность метотрексата, особенно в присутствии других факторов риска, таких как старческий возраст, гипоальбуминемия, нарушение функции почек, угнетение костного мозга. Подобные побочные реакции более вероятны, если метотрексат назначают в больших дозах. Для профилактики миелосупрессии рекомендуется назначать таким пациентам фолиевую кислоту или кальция фолинат.

Триметоприм нарушает обмен фенилаланина, однако это не влияет на больных фенилкетонурией при условии соблюдения соответствующей диеты.

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

Продолжительность лечения должна быть как можно более короткой, особенно у больных пожилого и старческого возраста.

Ко-тримоксазол и, в частности, входящий в его состав триметоприм могут повлиять на результаты определения концентрации метотрексата в сыворотке, проводимого методом конкурентного связывания с белками с применением бактериальной дигидрофолатредуктазы в качестве лиганда. Однако при определении метотрексата радиоиммунным методом интерференции не возникает.

Триметоприм и сульфаметоксазол могут воздействовать на результаты реакции Яффе (определение креатинина по реакции с пикриновой кислотой в щелочной среде), при этом в диапазоне нормальных значений результаты завышаются примерно на 10%.

крови необходим пациентам из группы риска развития гиперкалиемии и гипонатриемии: пациенты, получающие высокие дозы ко-тримоксазола (в том числе при терапии пневмоцистной пневмонии, вызванной *P. carinii*); пациенты пожилого возраста; пациенты с нарушением метаболизма калия и натрия в анамнезе, получающие стандартные дозы препарата; пациенты с почечной недостаточностью; пациенты, получающие препараты, способствующие развитию гиперкалиемии и гипонатриемии.

Сообщалось о редких летальных исходах, связанных с такими побочными реакциями, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

При первом появлении кожной сыпи или любой другой тяжелой побочной реакции препарат следует отменить и обратиться к врачу.

При внезапном появлении или нарастании кашля, или одышки нужно повторно обследовать больного и рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом.

Следует избегать чрезмерного солнечного и ультрафиолетового излучения.

Риск побочных эффектов значительно выше у больных СПИДом.

Не рекомендуется применять при заболеваниях, вызванных бета-гемолитическим стрептококком группы А, из-за широко распространенной резистентности штаммов.

У больных, принимающих ко-тримоксазол, были описаны случаи панцитопении. Триметоприм обладает низкой аффинностью к дегидрофолатредуктазе человека, однако может усилить токсичность метотрексата, особенно в присутствии других факторов риска, таких как старческий возраст, гипоальбуминемия, нарушение функции почек, угнетение костного мозга. Подобные побочные реакции более вероятны, если метотрексат назначают в больших дозах. Для профилактики миелосупрессии рекомендуется назначать таким пациентам фолиевую кислоту или кальция фолинат.

Триметоприм нарушает обмен фенилаланина, однако это не влияет на больных фенилкетонурией при условии соблюдения соответствующей диеты.

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

Продолжительность лечения должна быть как можно более короткой, особенно у больных пожилого и старческого возраста.

Ко-тримоксазол и, в частности, входящий в его состав триметоприм могут повлиять на результаты определения концентрации метотрексата в сыворотке, проводимого методом конкурентного связывания с белками с применением бактериальной дигидрофолатредуктазы в качестве лиганда. Однако при определении метотрексата радиоиммунным методом интерференции не возникает.

Триметоприм и сульфаметоксазол могут воздействовать на результаты реакции Яффе (определение креатинина по реакции с пикриновой кислотой в щелочной среде), при этом в диапазоне нормальных значений результаты завышаются примерно на 10%.

В состав препарата входят парагидроксибензоаты (метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат), вследствие чего возможно развитие аллергических реакций.

В случае, если у вас возникнут дополнительные вопросы по информации, изложенной в данном письме и инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Глиформин® (МНН: метформин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,5 г, производства АО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия, просим направлять их в АО «АКРИХИН» по следующему адресу: 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, тел. (495) 702-95-03, e-mail: safety@akrikhin.ru.

С уважением,
Менеджер по фармаконадзору
Тел. +7 910 472 97 81



Богданова Елена