

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

БІ-СЕПТ – ФАРМАК®
(BI-SEPT – FARMAC)

Склад:

діюча речовина: sulfamethoxazole, trimethoprim;

1 таблетка містить сульфаметоксазолу 400 мг, триметоприму 80 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат; натрію лаурилсульфат; повідон; кремнію діоксид колоїдний безводний; натрію кроскармелоза; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору з плоскою поверхнею, рискою та фаскою. Допускається на одній стороні таблетки наносити напис «Bs».

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні засоби для системного застосування.

Код АТХ J01E E01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Бі-сепТ–Фармак® – комбінований антибактеріальний препарат, який містить сульфаметоксазол (сульфонамід із середньою тривалістю дії) та триметоприм. Обидва компоненти препарату діють на один ланцюг біохімічних реакцій (сульфаметоксазол гальмує включення параамінобензойної кислоти в метаболічний цикл фолієвої кислоти, а триметоприм є інгібітором редуктази дигідрофолієвої кислоти), що призводить до посилення протибактеріальної дії та більш повільного розвитку бактеріальної резистентності.

Бі-сепТ–Фармак® активний *in vitro* відносно *Escherichia coli* (у тому числі проти ентеропатогенних штамів), індолопозитивних штамів *Proteus spp.* (також відносно *P. vulgaris*), *Morganella morganii*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Brucella spp.*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*; *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*. Бі-сепТ–Фармак® активний також щодо *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*. Препарат не діє на віруси та збудників грибкових захворювань.

Фармакокінетика.

Обидва компоненти препарату швидко всмоктуються у травному тракті. Максимальні концентрації в плазмі крові відмічаються через 2–4 години після застосування; терапевтичні концентрації препарату в плазмі крові та тканинах зберігаються протягом 12 годин. Триметоприм зв'язується з білками плазми крові на 70 %, а сульфаметоксазол – на 44–62 %. Висока концентрація триметоприму визначається в секреті бронхіальних залоз, передміхуровій залозі та в жовчі. Концентрація сульфаметоксазолу в 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 л/кг. Період напіврозпаду в плазмі крові становить відповідно 10 годин для сульфаметоксазолу та 8–10 годин – для триметоприму. Протягом 72 годин виводиться із сечею 84,5 % прийнятої дози сульфаметоксазолу та 66,8 % триметоприму.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату патогенними мікроорганізмами, у випадках, коли перевага від такого лікування перевищує можливий ризик; необхідно вирішити питання про те, чи можна застосовувати лише один антибактеріальний засіб.

Інфекції ЛОР-органів та дихальних шляхів: синусит, середній отит, 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).

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.

Протипоказання.

– 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 кристалурию.

У хворих, які застосовують Бі-сепТ–Фармак[®] 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, гіпоальбумінемія, порушення функції нирок, пригнічення кісткового мозку. Така побічна дія препарату може проявитись особливо тоді, коли метотрексат застосовується у великій дозі. Рекомендується лікувати таких пацієнтів фолієвою кислотою чи фолінатом кальцію, щоб запобігти впливу на гемопоєз.

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.

Бі-сепТ–Фармак[®] може потенціювати дію пероральних гіпоглікемічних засобів, похідних сульфонілсечовини, що зумовлює підвищення ризику розвитку гіпоглікемії.

При одночасному прийомі варфарину або інших антикоагулянтів Бі-сепТ–Фармак[®] може збільшувати протромбінний 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 препарату Бі-сепТ–Фармак[®] 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 тромбозопенії.

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 препаратом Бі-сепТ–Фармак[®].

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 препаратом Бі-сепТ–Фармак[®] слід припинити у разі появи суб'єктивних або об'єктивних симптомів синдрому Стівенса – Джонсона або токсичного епідермального некролізу (таких як раптовий розвиток шкірних висипів, 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 Бі-сепТ–Фармак[®] 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, Бі-сепТ–Фармак[®] 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, Бі-сепТ–Фармак[®] 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 препаратом Бі-сепТ–Фармак® збільшується ризик ушкодження нирок або печінки, тяжких шкірних реакцій, пригнічення функції кісткового мозку (включаючи утворення кров'яних тілець), а також тромбоцитопенії з пурпурою або без. Одночасне застосування діуретиків підвищує ризик кровотеч.

Застосування ко-тримоксазолу при стрептококовому фарингіті відносно часто закінчується незадовільним результатом, оскільки не вдається еліминувати 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 порушенням функції щитовидної залози. Хворі, для обміну речовин яких характерне повільне ацетилювання, більш схильні до розвитку ідіосинкразії до сульфонамідів.

Слід обережно застосовувати Бі-сепТ–Фармак® 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 Бі-сепТ–Фармак® пацієнтам з розумовою відсталістю, пов'язаною з Х-хромосою, оскільки дефіцит фолієвої кислоти може призвести до загострення психомоторних розладів, пов'язаних із захворюванням.

У хворих на СНІД, що застосовують Бі-сепТ–Фармак® 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 розвинути псевдомембранозний коліт.

Характер перебігу хвороби може бути від легкого до загрозливого для життя. Тому велику 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.

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 метотрексату 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

пiкратом на креатинiн.

Оскiльки до складу допомiжних речовин входить лактози моногiдрат, пацiєнтам iз рiдкiсною непереносимiстю галактози, недостатнiстю в органiзми лактази, синдромом мальабсорбцiї глюкози i галактози не слiд приймати цей препарат.

Застосування у перiод вагiтностi або годування груддю.

Бi-сепТ–Фармак[®] не можна застосовувати в перiод вагiтностi та годування груддю.

Здатнiсть впливати на швидкiсть реакцiї при керуваннi автотранспортом або iншими механiзмами.

Препарат не зумовлює зниження психофiзичної активностi та здатностi керувати транспортними засобами i обслуговувати механiзми.

Якщо пiд час лiкування розвиваються побiчнi ефекти з боку нервової системи (запаморочення, головний бiль, судоми, нервознiсть, вiдчуття втоми), що може зумовити зниження швидкостi психомоторних реакцiй, слiд уникати керування автотранспортом та роботи зi складними механiзмами.

Спосiб застосування та дози.

Дорослi i дiти вiком вiд 12 рокiв. Звичайна початкова доза становить 2 таблетки 2 рази на добу (вранцi та ввечерi). Таблетки слiд приймати пiсля їди, запиваючи великою кiлькiстю рiдини. При тяжких iнфекцiях можна призначати вищi добовi дози – до 3 таблеток 2 рази на добу. Для пiдтримуючої терапiї тривалiстю бiльше 14 днiв рекомендується приймати по 1 таблетцi 2 рази на добу.

Дiти 6–12 рокiв. Рекомендована добова доза для дiтей становить 6 мг триметоприму та 30 мг сульфаметоксазолу на 1 кг маси тiла. Цю дозу слiд розподiлити на два прийоми.

Рекомендована добова доза для дiтей вiком вiд 6 до 12 рокiв становить 1 таблетка 2 рази на добу. Дiтям вiком до 6 рокiв рекомендується призначати iншi лiкарськi форми препарату.

Тривалiсть курсу лiкування: при гострих iнфекцiях, за винятком гонореї, лiкування має тривати щонайменше 5 дiб або ще 2 днi пiсля зникнення симптомiв захворювання. Триденний курс лiкування може бути достатнiм для жiнок з неускладненим гострим циститом. Однак дiтям при цьому захворюваннi рекомендується застосовувати препарат протягом 5–7 днiв.

При гострому бруцельозi тривалiсть лiкування має становити не менше 4 тижнiв, а при нокардiозi – навiть бiльше (по 6–8 таблеток протягом 3 мiсяцiв).

Для профiлактики та лiкування токсоплазмозу (Toxoplasmosis): можна застосовувати схему дозування для лiкування пневмонiї, спричиненої *Pneumocystis carinii*.

При неускладненiй гонореї можливий одинденний курс лiкування – по 5 таблеток 2 рази на добу (вранцi та ввечерi) або дводенний курс лiкування – по 4 таблетки 2 рази на добу.

Для лiкування *пневмонiї, спричиненої Pneumocystis carinii*, рекомендована добова доза становить 20 мг триметоприму та 100 мг сульфаметоксазолу на 1 кг маси тiла (15–16 таблеток). Цю дозу слiд розподiляти на 2 або бiльше прийомiв, а лiкування продовжувати протягом 14–21 дня.

Для профiлактики *пневмонiї, спричиненої Pneumocystis carinii*, рекомендована доза для дорослих становить 2 таблетки 1 раз на добу або 2 таблетки через день, або 2 таблетки 2 рази на добу протягом перiоду пiдвищеного ризику iнфекцiї.

Для профiлактики дiтям звичайну терапевтичну дозу, розраховану на основi вiку дитини i маси тiла, застосовують 1 раз на добу або 3 рази на тиждень 3 днi пiдряд. Ця доза вiдповiдає приблизно 150 мг/м² триметоприму i 750 мг/м² сульфаметоксазолу. Максимальнi добовi дози триметоприму i сульфаметоксазолу становлять 320 мг i 1600 мг вiдповiдно.

Особливi групи пацiєнтiв

Пацiєнтам iз порушенням функцiї нирок дозу можна пiдбирати за такою схемою (дорослi i дiти вiком вiд 12 рокiв):

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 50 % 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 Бі-сепТ–Фармак® *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 препарату Бі-сепТ–Фармак® 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 кристалурія, при хронічному передозуванні може розвинути 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 збільшить 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 препаратом Бі-сепТ–Фармак® – 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 такі:

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 – вузликовий періартеріїт, 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, псевдодифтерійне запалення кишок, 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, кристалурія, ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит, нефротоксичний синдром з олігурією або анурією, збільшення небілкового азоту та креатиніну у сироватці крові.

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

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: сульфаніламідні мають хімічну спорідненість з деякими антиреологічними 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 препарату Бі-сепТ–Фармак®. 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 препаратом Бі-сепТ–Фармак® 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.

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, уейт. 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 висипи, зазвичай зі свербіжем, які швидко зникають після відміни препарату, 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. Сульфаніламід, в тому числі Бі-сепТ–Фармак[®], 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 висипи, 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.

3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 20 таблеток у блістері. По 1 блістеру в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

Дата останнього перегляду. 17.01.2018.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
17.01.2018 № 85
Регистрационное удостоверение
№ UA/8906/01/01

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

БИ-СЕПТ – ФАРМАК
(BI-SEPT – FARMAK)

Состав:

действующее вещество: sulfamethoxazole, trimethoprim;

1 таблетка содержит сульфаметоксазола 400 мг, триметоприма 80 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; натрия лаурилсульфат; повидон; кремния диоксид коллоидный безводный; натрия кроскармеллоза; магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого или почти белого цвета с плоской поверхностью, риской и фаской. Допускается на одной стороне таблетки наносить надпись «Bs».

Фармакотерапевтическая группа.

Противомикробные средства для системного применения.

Код АТХ J01E E01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Би-сепТ–Фармак – комбинированный антибактериальный препарат, который содержит сульфаметоксазол (сульфонамид со средней продолжительностью действия) и триметоприм. Оба компонента препарата действуют на одну цепь биохимических реакций (сульфаметоксазол тормозит включение парааминобензойной кислоты в метаболический цикл фолиевой кислоты, а триметоприм является ингибитором редуктазы дигидрофолиевой кислоты), что приводит к усилению противобактериального действия и более медленному развитию бактериальной резистентности.

Би-сепТ–Фармак активен *in vitro* относительно *Escherichia coli* (в том числе против энтеропатогенных штаммов), индолположительных штаммов *Proteus spp.* (также относительно *P. vulgaris*), *Morganella morganii*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Brucella spp.*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*; *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*. Би-сепТ–Фармак активен также по отношению к *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*. Препарат не действует на вирусы и возбудителей грибковых заболеваний.

Фармакокинетика.

Оба компонента препарата быстро всасываются в пищеварительном тракте. Максимальные концентрации в плазме крови отмечаются через 2–4 часа после применения; терапевтические концентрации препарата в плазме крови и тканях сохраняются на протяжении 12 часов. Триметоприм связывается с белками плазмы крови на 70 %, а сульфаметоксазол – на 44–62 %. Высокая концентрация триметоприма определяется в секрете бронхиальных желез, предстательной железе и в желчи. Концентрация сульфаметоксазола в жидкостях организма несколько ниже. Оба соединения в высоких концентрациях появляются в мокроте, влагалищных выделениях и в жидкости среднего уха; объем распределения сульфаметоксазола составляет 0,36 л/кг, триметоприма – 2 л/кг. Период полураспада в плазме крови составляет

соответственно 10 часов для сульфаметоксазола и 8–10 часов – для триметоприма. На протяжении 72 часов выводится с мочой 84,5 % принятой дозы сульфаметоксазола и 66,8 % триметоприма.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение инфекций, вызванных чувствительными к препарату патогенными микроорганизмами, в случаях, когда преимущество от такого лечения превышает возможный риск; необходимо решить вопрос о том, можно ли применять только одно антибактериальное средство.

Инфекции ЛОР-органов и дыхательных путей: синусит, средний отит, острый и хронический бронхит, бронхоэктазы, пневмония (в том числе вызванная *Pneumocystis carinii*), фарингит, ангина (при инфекциях, вызванных β -гемолитическими стрептококками группы А, частота эрадикации не вполне достаточна).

Инфекции почек и мочевыводящих путей: острый и хронический цистит, пиелонефрит, уретрит, простатит, мягкий шанкр.

Инфекции пищеварительного тракта: брюшной тиф и паратиф, шигеллезы (вызванные чувствительными штаммами *Shigella flexneri* и *Shigella sonnei*, если показана антибактериальная терапия), диарея «путешественника», вызванная энтеротоксичными штаммами *Escherichia coli*, холера (в дополнение к восстановлению жидкости и электролитов).

Другие бактериальные инфекции: острый и хронический остеомиелит, бруцеллез, нокардиоз, актиномикоз, токсоплазмоз, южноамериканский бластомикоз.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к триметоприму и сульфаметоксазолу (включая сульфаниламидные производные, противодиабетические средства сульфонилмочевины, а также тиазидные диуретики) и другим компонентам препарата.

- Острый гепатит, нарушение функции печени, тяжелая печеночная недостаточность, включая диагностированное повреждение паренхимы печени, порфирия.

- Заболевания крови, нарушения гемопоэза, тяжелые гематологические нарушения, мегалобластная анемия, вызванная дефицитом фолиевой кислоты, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (угроза развития гемолиза).

- Тяжелая почечная недостаточность, которая характеризуется клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, если нет возможности определения концентрации лекарственного средства в плазме крови (за исключением случаев проведения гемодиализа).

- Препарат противопоказан пациентам, которые проходят курс химиотерапии.

- Препарат нельзя назначать в комбинации с дофетилидом.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Нестероидные противовоспалительные средства, противодиабетические производные сульфонилмочевины, дифенин, непрямые антикоагулянты, барбитураты усиливают риск возникновения побочных эффектов.

Аскорбиновая кислота повышает кристаллурию.

У больных, которые применяют Би-сепТ–Фармак и циклоспорины после пересадки почки, может наблюдаться обратимое ухудшение функции почек, которое проявляется повышением уровня креатинина и, вероятно, обусловлено действием триметоприма.

Триметоприм имеет незначительное сродство с человеческой дегидрофолатной редуктазой, но может повысить токсичность метотрексата, особенно в присутствии других факторов риска: пожилой возраст, гипоальбуминемия, нарушение функции почек, угнетение костного мозга. Такое побочное действие препарата может проявиться особенно тогда, когда метотрексат применяется в большой дозе. Рекомендуется лечить таких пациентов фолиевой кислотой или фолиномом кальция, чтобы предотвратить влияние на гемопоэз.

У больных, принимающих триметоприм и метотрексат, были описаны случаи панцитопении.

Ко-тримоксазол увеличивает концентрацию свободной фракции метотрексата в сыворотке за счет вытеснения его из связей с белками.

Би-сепТ–Фармак может потенцировать действие пероральных гипогликемических средств,

производных сульфаниламидов, что приводит к повышению риска развития гипогликемии. При одновременном приеме варфарина или других антикоагулянтов Би-сепТ–Фармак может увеличивать протромбиновое время, что требует уменьшения дозы этих лекарственных средств. В таких случаях необходимо повторно определить время свертывания крови.

У больных, принимающих индометацин, может увеличиваться концентрация сульфаметоксазола в крови. Описан один случай токсического делирия после одновременного приема препарата Би-сепТ–Фармак и амантадина.

Триметоприм нельзя применять вместе с дофетилидом. Назначение триметоприма 260 мг и сульфаметоксазола 800 мг дважды в день в комбинации с дофетилидом 500 мг дважды в день в течение 4 дней приводит к повышению максимальной концентрации дофетилида, что приводит к серьезным вентрикулярным аритмиям.

У больных пожилого возраста сочетание ко-тримоксазола с некоторыми мочегонными препаратами, особенно тиазидами, увеличивает риск тромбоцитопении.

Ко-тримоксазол может повышать концентрацию дигоксина в сыворотке крови, особенно у пациентов пожилого возраста.

При одновременном применении препарата с трициклическими антидепрессантами снижается активность последних.

Препарат снижает надежность пероральной контрацепции, поэтому необходимо советовать пациенткам принимать дополнительные противозачаточные средства при лечении препаратом Би-сепТ–Фармак.

Препарат тормозит метаболизм фенитоина: у лиц, принимающих оба препарата, продолжительность периода полувыведения фенитоина увеличивается примерно на 39 %, а клиренс фенитоина снижается примерно на 27 %.

При одновременном назначении препарата с пириметамином, который применяют для профилактики малярии в дозе выше 25 мг/неделю, у пациентов может развиваться мегалобластная анемия.

Особенности применения.

Предостережения и специальные меры при применении.

Описаны редкие случаи опасных для жизни осложнений, связанных с применением сульфаниламидов, в том числе острого некроза печени, апластической анемии, агранулоцитоза, других нарушений состава крови и реакций гиперчувствительности со стороны дыхательной системы (инфильтрат в легких).

Сообщалось о появлении опасных для жизни кожных реакций: синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз – в связи с применением сульфаметоксазола.

Следует сообщить пациентам относительно субъективных и объективных симптомов кожных реакций и необходимости тщательного наблюдения. Наибольший риск появления серьезных кожных реакций (синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз) отмечается в первые недели лечения.

Лечение препаратом Би-сепТ–Фармак следует прекратить в случае появления субъективных или объективных симптомов синдрома Стивенса – Джонсона или токсического эпидермального некролиза (таких как внезапное развитие кожных высыпаний, часто с пузырьками, или поражение слизистых оболочек).

Лучшие результаты в лечении синдрома Стивенса – Джонсона или токсического эпидермального некролиза наблюдаются, если проведено раннюю диагностику и немедленно прекращен прием препарата, вызвавшего эту реакцию. Немедленная отмена препарата улучшает прогноз.

Если во время лечения препаратом Би-сепТ–Фармак у пациента наблюдается синдром Стивенса – Джонсона или токсический эпидермальный некролиз, не следует в будущем назначать данное лекарственное средство.

При появлении кожной сыпи или любой другой побочной реакции (включая боль в горле, повышенную температуру тела, боль в суставах, бледность, пурпуру, желтуху, которые не могут быть объяснены другими причинами) препарат следует отменить. Кашель, одышка и развитие легочного инфильтрата могут также быть признаками реакции гиперчувствительности. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата

пациентам, в анамнезе которых указана тяжелая аллергическая реакция или бронхиальная астма.

Кроме исключительных случаев, Би-сепТ–Фармак не следует назначать пациентам с серьезными устойчивыми изменениями клеточного состава крови. Время от времени препарат применяли пациентам, которые получали цитотоксические средства для лечения лейкемии, при этом не наблюдалось никаких признаков побочных эффектов со стороны костного мозга или периферической крови.

Учитывая вероятность гемолиза, Би-сепТ–Фармак не следует назначать пациентам с некоторыми гемоглобинопатиями (Hb-Цюрих, Hb-Кельн), за исключением случаев необходимости и только в минимальных дозах.

Длительное лечение препаратом не рекомендуется. Лечение больных пожилого возраста не должно быть длительным. У больных пожилого возраста при лечении препаратом Би-сепТ–Фармак увеличивается риск повреждения почек или печени, тяжелых кожных реакций, угнетения функции костного мозга (включая образование кровяных телец), а также тромбоцитопении с пурпурой или без. Одновременное применение диуретиков повышает риск кровотечений.

Применение ко-тримоксазола при стрептококковом фарингите относительно часто заканчивается неудовлетворительным результатом, поскольку не удается элиминировать бактерии. Ко-тримоксазол не предназначен для лечения фарингита и тонзиллита стрептококковой этиологии.

Триметоприм нарушает обмен фенилаланина, но при соответствующей диете не влияет на состояние больных фенилкетонурией.

Как и при назначении любых сульфонамидов, необходимо быть осторожным с больными порфирией и нарушением функции щитовидной железы. Больные, для обмена веществ которых характерно медленное ацетилирование, более склонны к развитию идиосинкразии к сульфонамидам.

Следует осторожно применять Би-сепТ–Фармак при лечении больных с недостаточной функцией печени или почек, недостатком фолиевой кислоты (например пациентов пожилого возраста, больных алкоголизмом, больных, которые лечатся противосудорожными препаратами, больные с синдромом пониженного всасывания или пациентов, которые недоедают) и при нарушении кроветворения. Пациентам пожилого возраста, а также пациентам с возможным дефицитом фолиевой кислоты во время лечения следует рассмотреть вопрос о дополнительном назначении фолиевой кислоты.

Для предупреждения кристаллурии и закупорки канальцев почек пациенты должны потреблять достаточное количество жидкости (как минимум 1,5 л в сутки). Риск кристаллурии повышается при нарушении питания.

При более длительном лечении необходимо тщательно контролировать картину крови, функцию печени и почек. Для ослабления гематологических эффектов при лечении можно добавлять фолиевую кислоту (5–10 мг/сут) без риска любого уменьшения антибактериальных эффектов препарата.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Би-сепТ–Фармак пациентам с умственной отсталостью, связанной с X-хромосомой, поскольку дефицит фолиевой кислоты может привести к обострению психомоторных расстройств, связанных с заболеванием.

У больных СПИДом, которые применяют Би-сепТ–Фармак в связи с пневмоцистной заражением, чаще возникают такие симптомы: сыпь, лихорадка, лейкопения, повышение уровней аминотрансфераз, гиперкалиемия и гипонатриемия.

Во время лечения необходимо избегать прямого солнечного облучения или использовать защитную одежду и/или фотозащитные препараты при лечении в связи с фоточувствительностью.

Во время приема ко-тримоксазола (так же, как и при приеме других антибактериальных средств) может развиваться псевдомембранозный колит.

Характер течения болезни может быть от легкого до угрожающего для жизни. Поэтому большую роль играет правильная диагностика этого заболевания у пациентов, у которых в ходе применения антибактериального лекарственного средства появилась диарея. Лечение антибактериальными средствами влияет на изменение физиологической флоры ободочной

кишки и может вызвать чрезмерное увеличение количества анаэробных палочек. Токсины, продуцируемые *Clostridium difficile*, являются одной из главных причин развития колита.

В случае легкого течения псевдомембранозного колита обычно достаточным является прекращение приема лекарственного средства. В случаях средней тяжести и тяжелых случаях пациентам необходимо ввести жидкость, электролиты, белок и антибактериальные средства, активны в отношении *Clostridium difficile* (метронидазол или ванкомицин). Не следует вводить лекарственные средства, подавляющие перистальтику, или другие противодиарейные препараты.

Длительное лечение может приводить к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов и грибов. В случае суперинфекции следует немедленно начать соответствующее лечение.

Влияние на результаты лабораторных исследований. Триметоприм может влиять на результаты определения концентрации метотрексата в сыворотке энзиматическим методом, но не влияет на них при радиоиммунологическом методе определения.

Ко-тримоксазол может повышать примерно на 10 % результаты теста Яффе с основным пикратом на креатинин.

Поскольку в состав вспомогательных веществ входит лактозы моногидрат, пациентам с редкостной непереносимостью галактозы, недостаточностью в организме лактазы, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы не следует принимать этот препарат.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Би-сепТ–Фармак нельзя применять в период беременности и кормления грудью.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Препарат не вызывает снижения психофизической активности и способности управлять транспортными средствами и обслуживать механизмы.

Если во время лечения развиваются побочные эффекты со стороны нервной системы (головокружение, головная боль, судороги, нервозность, чувство усталости), что может вызвать снижение скорости психомоторных реакций, следует избегать управления автотранспортом и работы со сложными механизмами.

Способ применения и дозы.

Взрослые и дети старше 12 лет. Обычно начальная доза составляет 2 таблетки 2 раза в сутки (утром и вечером). Таблетки следует принимать после еды, запивая большим количеством жидкости. При тяжелых инфекциях можно назначать более высокие суточные дозы – до 3 таблеток 2 раза в сутки. Для поддерживающей терапии длительностью более 14 дней рекомендуется принимать по 1 таблетке 2 раза в сутки.

Дети 6–12 лет. Рекомендуемая суточная доза для детей составляет 6 мг триметоприма и 30 мг сульфаметоксазола на 1 кг массы тела. Эту дозу следует разделить на два приема.

Рекомендуемая суточная доза для детей в возрасте от 6 до 12 лет составляет 1 таблетка 2 раза в сутки. Детям до 6 лет рекомендуется назначать другие лекарственные формы препарата.

Длительность курса лечения: при острых инфекциях, за исключением гонореи, лечение должно продолжаться не менее 5 суток или еще 2 дня после исчезновения симптомов заболевания. Трехдневный курс лечения может быть достаточным для женщин с неосложненным острым циститом. Однако детям при этом заболевании рекомендуется применять препарат в течение 5 – 7 дней.

При остром бруцеллезе продолжительность лечения должна составлять не менее 4 недель, а при нокардиозе – даже более (по 6 – 8 таблеток в течение 3 месяцев).

Для профилактики и лечения токсоплазмоза (Toxoplasmosis): можно применять схему дозировки для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*.

При неосложненной гонорее возможен однодневный курс лечения - по 5 таблеток 2 раза в сутки (утром и вечером) или двухдневный курс лечения – по 4 таблетки 2 раза в сутки.

Для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, рекомендуемая суточная доза составляет 20 мг триметоприма и 100 мг сульфаметоксазола на 1 кг массы тела

(15–16 таблеток). Эту дозу следует распределять на 2 или более приемов, а лечение продолжать в течение 14–21 дня.

Для профилактики *пневмонии, вызванной Pneumocystis carinii*, рекомендуемая доза для взрослых составляет 2 таблетки 1 раз в сутки или 2 таблетки через день, или 2 таблетки 2 раза в сутки в течение периода повышенного риска инфекции.

Для профилактики детям обычную терапевтическую дозу, рассчитанную на основе возраста ребенка и массы тела, применяют 1 раз в сутки или 3 раза в неделю 3 дня подряд. Эта доза соответствует примерно 150 мг/м² триметоприма и 750 мг/м² сульфаметоксазола. Максимальные суточные дозы триметоприма и сульфаметоксазола составляют 320 мг и 1600 мг соответственно.

Особые группы пациентов

Пациентам с нарушением функции почек дозу можно подобрать по следующей схеме (взрослые и дети старше 12 лет):

Уровень креатинина в сыворотке крови		Суточная доза (% от обычной дозы)	Частота применения
Клиренс креатинина, мл/мин	Клиренс креатинина, μ моль/л		
> 25	Мужчины: < 265 Женщины: < 175	100	Каждые 12 часов
15–25	Мужчины : 265–620 Женщины: 175–400	50	Каждые 12 или 24 часов
< 15	Мужчины : > 620 Женщины: > 400	Следует избегать применения препарата, кроме случаев, когда проводится гемодиализ.	

Измерения плазменной концентрации сульфаметоксазола рекомендуется проводить через 2–3 дня лечения (через 12 часов после приема препарата). Если плазменная концентрация сульфаметоксазола достигает 150 мкг/мл, лечение следует приостановить до тех пор, пока концентрация сульфаметоксазола не уменьшится до 120 мкг/мл.

Пациенты, которым регулярно проводится гемодиализ, должны получать 50 % от обычной дозы препарата перед гемодиализом и 50 % дозы после окончания этой процедуры. Гемодиализ длится 4 часа, в течение которых из организма выводится 44 % триметоприма и 57 % сульфаметоксазола. Препарат не рекомендуется применять в дни, когда гемодиализ не проводится.

С особой осторожностью следует применять Би-сепТ–Фармак *пациентам пожилого возраста*, поскольку в этой категории пациентов чаще развиваются побочные реакции, особенно у лиц с почечной или печеночной недостаточностью или при сопутствующем применении других лекарственных средств.

Дети.

Препарат применяют для лечения детей старше 6 лет. Детям до 6 лет при необходимости применяют другие лекарственные формы препарата (суспензия).

Передозировки.

Неизвестно, какая доза препарата Би-сепТ–Фармак может быть опасной для жизни. При передозировке сульфаниламидов наблюдается отсутствие аппетита, коликообразная боль, тошнота, рвота, диарея, головокружение, головная боль, сонливость, потеря сознания. Может появиться лихорадка, гематурия и кристаллурия, при хронической передозировке может развиваться угнетение функций костного мозга, гепатит.

При острой передозировке триметоприма может возникнуть тошнота, рвота, головокружение, головная боль, психическая депрессия, спутанность сознания, угнетение функции костного мозга.

При появлении симптомов передозировки необходимо прекратить применение препарата, вызвать рвоту, принять большое количество жидкости, если диурез недостаточный, а функция почек нормальная. Подкисление мочи ускорит выведение триметоприма, но увеличит риск кристаллизации сульфаниламида в почках. Следует контролировать картину крови, электролиты

сыворотки и другие биохимические показатели больного. При появлении повреждения костного мозга или симптомов гепатита следует применить обычное в таких случаях лечение. Гемодиализ малоэффективен. Перитонеальный диализ - неэффективен.

При хроническом отравлении наблюдается угнетение функции спинного мозга, манифестирующие тромбоцитопения, лейкопения или мегалобластная анемия. В таком случае следует применить лейковорин (5–15 мг в сутки).

Побочные реакции.

Наиболее часто нежелательные реакции при лечении Би-сепТ–Фармак – со стороны пищеварительного тракта (тошнота, рвота, отсутствие аппетита) и кожные аллергические реакции (сыпь, крапивница).

Редко могут возникать симптомы, опасные для жизни: синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), острый некроз печени.

При лечении препаратом могут возникать грибковые инфекции, такие как кандидоз.

Кроме этого, среди побочных эффектов следующие:

Со стороны системы крови и лимфатической системы: гемолитическая или апластическая анемия, мегалобластная анемия, эозинофилия, метгемоглобинемия, гипопротромбинемия, лейкопения, нейтропения и тромбоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения или пурпура, гемолиз.

Со стороны иммунной системы: аллергический миокардит, озноб, повышенная температура после применения препарата, светобоязнь, анафилактические реакции (включая тяжелые, угрожающие жизни), аллергический васкулит, ангионевротический отек, аллергическая кожная реакция, болезнь Шенлейна – Геноха, общие кожные реакции, воспаление кожи с отслоением, аллергические высыпания, сывороточная болезнь.

Редко – узелковый периартериит, волчаночный синдром.

Симптомы гиперчувствительности со стороны дыхательной системы, гиперемия конъюнктивы и склеры глаза.

Со стороны пищеварительного тракта: диарея, боль в животе, отсутствие аппетита, тошнота (с рвотой или без), рвота, отдельные случаи псевдомембранозного энтероколита, псевдодифтерийное воспаление кишечника, глоссит, стоматит, панкреатит, повышение концентрации билирубина, уровня печеночных энзимов в сыворотке.

Со стороны гепатобилиарной системы: повышенный уровень аминотрансфераз, гепатит (иногда с холестатической желтухой), синдром исчезновения желчных протоков, некроз печени, фульминантный гепатит.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: увеличение диуреза, кристаллурия, почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, нефротоксический синдром с олигурией или анурией, увеличение небелкового азота и креатинина в сыворотке крови.

Нарушение обмена веществ и питания: гиперкалиемия, гипонатриемия, анорексия, гипогликемия.

Со стороны психики: депрессия, галлюцинации, острый психоз, делирий и психоз у пациентов пожилого возраста.

Со стороны нервной системы: апатия, асептический менингит, атаксия, головная боль, судороги, нервозность, шум в ушах, воспаление периферических нервов, парестезии, нейропатия, увеит, головокружение.

Со стороны системы внутренней секреции: сульфаниламиды имеют химическое сродство с некоторыми антитиреоидными препаратами, мочегонными (ацетазоламидом и тиазидом), а также с пероральными противодиабетическими препаратами, что может быть причиной перекрестной аллергии.

Со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, крапивница, зуд кожи, фотосенсибилизация, полиморфная эритема, десквамативный дерматит; очень редко – синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: боль в суставах, мышцах, описаны отдельные случаи рабдомиолиза.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка, кашель, инфильтраты в легких.

Общие нарушения: слабость, ощущение усталости, бессонница.

Побочные реакции у больных СПИДом: частота побочных реакций, особенно сыпи, лихорадки, лейкопении и повышение активности аминотрансфераз в сыворотке, у больных СПИДом значительно выше, чем у других больных.

ВИЧ-инфицированные пациенты с частыми сопутствующими заболеваниями и их лечением обычно получают длительную профилактику или лечение пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii* (*Pneumocystis jirovecii*), с применением высоких доз препарата Би-сепТ–Фармак. Кроме небольшого количества дополнительных побочных эффектов, профиль таких эффектов у этих пациентов подобен профилю в популяции пациентов, которые не являются ВИЧ-инфицированными. Однако некоторые побочные эффекты наблюдаются чаще (примерно у 65 % пациентов) и часто они более тяжелые, что вызывает необходимость в прерывании курса лечения препаратом Би-сепТ–Фармак у 20–25 % пациентов. В частности, дополнительно или с более высокой частотой наблюдались нижеприведенные побочные реакции.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: в основном нейтропения, но также анемия, лейкопения, гранулоцитопения и тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Со стороны иммунной системы: лихорадка, обычно в связи с кожными высыпаниями, аллергические реакции, такие как ангионевротический отек, анафилактикоидные реакции и сывороточная болезнь, реакции гиперчувствительности.

Нарушение обмена веществ и питания: гиперкалиемия – ВИЧ-инфицированным пациентам необходимо обеспечить тщательный мониторинг уровня калия в сыворотке крови; гипонатриемия, гипогликемия.

Со стороны психики: острый психоз.

Со стороны нервной системы: нейропатия (в том числе периферический неврит и парестезии), галлюцинации, увеит. Асептический менингит или менингоподобные симптомы, атаксия, судороги, тремор в покое по типу болезни Паркинсона, иногда в сочетании с апатией, судороги стоп и размашистая походка, вертиго, шум в ушах.

Со стороны органов дыхания: пневмонит с эозинофильной инфильтрацией.

Со стороны пищеварительного тракта: анорексия, тошнота с рвотой или без, а также диарея, стоматит, глоссит, панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы: повышение уровня печеночных ферментов/трансаминаз, холестатическая желтуха, тяжелый гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: макуло-папулезные высыпания, обычно с зудом, которые быстро исчезают после отмены препарата, фоточувствительность, мультиформная эритема, синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), пурпура Шенлейна – Геноха.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия, рабдомиолиз.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушение функции почек, азотемия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, кристаллурия. Сульфаниламиды, в том числе Би-сепТ–Фармак, могут усиливать диурез, в частности у пациентов с отеками, обусловленные заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

*Побочные реакции, связанные с инфекцией *Pneumocystis carinii* (*Pneumocystis jirovecii*), что приводит к пневмоцистной пневмонии (ПЦП):* тяжелые реакции повышенной чувствительности, кожные высыпания, лихорадка, нейтропения, тромбоцитопения, повышение уровня печеночных трансаминаз, рабдомиолиз, гипокальциемия, гипонатриемия.

При применении высоких доз в терапии ПЦП наблюдались тяжелые реакции повышенной чувствительности, что потребовало прекращения приема препарата. При проявлении признаков угнетения костного мозга пациенту следует назначить коррективную дозу фолата кальция (5–10 мг/день).

Тяжелые реакции повышенной чувствительности наблюдались у пациентов с ПЦП, которым повторно назначалось лечение триметопримом и сульфаметоксазолом после перерыва в несколько дней.

Рабдомиолиз наблюдали у ВИЧ-положительных пациентов, принимающих ко-тримоксазол с профилактической целью или для лечения ПЦП.

Срок годности. 3 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения. Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 20 таблеток в блистере. По 1 блистеру в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Дата последнего пересмотра. 17.01.2018.