

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Бактрим[®]
(Vactrim[®])

Склад:

діюча речовина: ко-тримоксазол;

5 мл суспензії (1 мірна ложка) містить ко-тримоксазолу 240 мг, що відповідає сульфаметоксазолу 200 мг і триметоприму 40 мг;

допоміжні речовини: целюлоза диспергована; метилпарагідрооксibenзоат (E 218); пропілпарагідрооксibenзоат (E 216); сорбіту розчин, що не кристалізується (E 420); полісорбат 80; ароматизатор банановий; ароматизатор ванільний; вода очищена.

Лікарська форма. Суспензія для перорального застосування.

Основні фізико-хімічні властивості: однорідна суспензія від жовтувато-білого до оранжевого кольору з фруктовим запахом.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Комбінації сульфаніламідів і триметоприму, включаючи похідні. Код АТХ J01E E01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Бактрим[®] містить дві діючі речовини, які чинять синергічну дію, блокуючи два ферменти, які каталізують послідовні кроки у біосинтезі фолінової кислоти у мікроорганізмів. Цей механізм зазвичай призводить до бактерицидної активності *in vitro* при концентраціях ко-тримоксазолу, при яких окремі активні компоненти препарату мають лише бактеріостатичну дію. Крім того, ко-тримоксазол часто ефективний проти мікроорганізмів, які резистентні до одного з двох компонентів препарату. Крім того, ризик розвитку поширеної резистентності зведений до мінімуму завдяки подвійній дії препарату.

Антибактеріальна дія ко-тримоксазолу *in vitro* поширюється як на грампозитивні, так і на грамнегативні збудники, у тому числі на нижчезазначені мікроорганізми, хоча чутливість може залежати від географічної зони.

Звичайно чутливі збудники (МІК₉₀ ≤ 2 мг/л [триметоприм]; ≤ 38 мг/л [сульфаметоксазол])

Коки: *Moraxella catarrhalis*.

Грамнегативні палички: *Haemophilus parainfluenzae*, *Citrobacter freundii*, інші *Citrobacter spp.*, *Klebsiella oxytoca*, інші *Klebsiella spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, інші *Serratia spp.*, *Yersinia enterocolitica*, інші *Yersinia spp.*, *Vibrio cholerae*.

Різноманітні грамнегативні палички: *Edwardsiella tarda*, *Alcaligenes faecalis*, *Burkholderia pseudomallei*.

На основі клінічного досвіду такі збудники також вважаються чутливими: *Brucella*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis carinii*, *Cyclospora cayetanensis*.

Частково чутливі збудники (МІК₉₀ = 4 мг/л [триметоприм]; = 76 мг/л [сульфаметоксазол])

Коки: *Staphylococcus aureus* (метицилінчутливі та метицилінрезистентні), *Staphylococcus spp.* (коагулазонегативні), *Streptococcus pneumoniae* (чутливий до пеніциліну, резистентний до пеніциліну).

Грамнегативні палички: *Haemophilus influenzae* (β-лактамазопозитивний, β-лактамазо-негативний), *Haemophilus ducreyi*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, інші *Providencia spp.*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Stenotrophomonas maltophilia* (раніше *Xanthomonas maltophilia*).

Різноманітні грамнегативні палички: *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (особливо *A. baumannii*), *Aeromonas hydrophila*.

Резистентні збудники (МІК₉₀ ≥ 8 мг/л [триметоприм]; ≥ 152 мг/л [сульфаметоксазол])

Burkholderia (Pseudomonas) cepacia, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycoplasma spp.*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Shigella spp.*, *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bacteroides*, інші виключно анаеробні збудники.

При застосуванні Бактриму® на емпіричній основі необхідно зважати на місцеву поширеність резистентності до ко-тримоксазолу серед бактерій, що спричинюють інфекцію, з приводу якої проводиться лікування.

При інфекціях, спричинених помірно чутливими збудниками, слід провести тести на чутливість для виключення резистентності.

Чутливість до ко-тримоксазолу можна визначати за допомогою стандартних методів, таких як метод дисків або метод розведення, рекомендованих Інститутом клінічних та лабораторних стандартів (ІКЛС). ІКЛС рекомендує використовувати нижчезазначені критерії чутливості:

	Метод дисків*, діаметр зони пригнічення росту (мм)	Метод розведення,** МІК (мг/мл) ТМ + СМЗ
Чутливі	≥ 16	≤ 2 + ≤ 38
Частково чутливі	11-15	4 + 76
Стійкі	≤ 10	≥ 8 + ≥ 152

* Диск: 1,25 мкг триметоприму і 23,75 мкг сульфаметоксазолу.

** триметоприм (ТМ) і сульфаметоксазол (СМЗ) у співвідношенні 1 до 19.

Розвиток резистентності, перехресна резистентність

Резистентність до ко-тримоксазолу під час лікування розвивається лише у рідкісних випадках. Між усіма сульфаніламидами існує перехресна резистентність; перехресна резистентність до хімічно не споріднених антибіотиків у результаті набуття резистентності до ко-тримоксазолу не розвивається.

Синергізм, антагонізм

Спостерігається виражений синергізм між сульфаметоксазолом та триметопримом. Цей синергізм у більшості випадків виявляється навіть за наявності резистентності до одного з двох компонентів препарату.

Фармакокінетика.

За клінічно значущими фармакокінетичними властивостями триметоприм та сульфаметоксазол є значною мірою подібними.

Всмоктування

Після перорального прийому триметоприму та сульфаметоксазолу ці препарати швидко і майже повністю всмоктуються (біодоступність 80-100 %) у верхніх відділах травного тракту. Після одноразового прийому дози 160 мг триметоприму + 800 мг сульфаметоксазолу максимальна концентрація у плазмі крові на рівні 1,5-3 мг/л для триметоприму та 40-80 мг/л для сульфаметоксазолу досягається протягом 1-4 годин. Якщо прийом повторюється кожні 12 годин, то рівноважна концентрація у плазмі крові сульфаметоксазолу і триметоприму у більшості випадків на 50-100 % вища, ніж після одноразового перорального прийому. Рівень у плазмі крові пропорційний дозі. Вплив їжі на кінетику діючих речовин Бактриму® не вивчався. Коли суспензію триметоприму приймають після їди, абсорбція менша, ніж за умови прийому натще, хоча швидкість всмоктування під дією звичайної їжі не зазнає змін.

Розподіл

Об'єм розподілу триметоприму і сульфаметоксазолу становить приблизно 1,6 л/кг та 0,2 л/кг відповідно. При вищезгаданих концентраціях 37% триметоприму і 62% сульфаметоксазолу зв'язуються з білками плазми крові.

Дослідження на тваринах та у людей показали, що ко-тримоксазол добре проникає у тканини. Значна кількість триметоприму і незначна кількість сульфаметоксазолу переходить з кровообігу в інтерстиціальну рідину та інші позасудинні рідини організму. Концентрація триметоприму і сульфаметоксазолу може бути підвищеною у запалених тканинах.

Триметоприм і сульфаметоксазол були виявлені у плаценті плода, крові пуповини, амніотичній рідині та тканинах плода (печінці, легенях), що підтверджує проникнення цих речовин через плацентарний бар'єр. Як правило, концентрація триметоприму близька за значенням до концентрації у кровообігу матері, тоді як рівень сульфаметоксазолу у плода нижчий (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Обидві речовини проникають у грудне молоко. Концентрація у грудному молоці близька за значенням (триметоприм) або нижча (сульфаметоксазол) порівняно з концентрацією препарату у плазмі крові матері (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Метаболізм

Близько 20% дози триметоприму метаболізується. Невідомо, який ізофермент системи цитохрому P450 бере участь в оксидативному метаболізмі триметоприму.

Основні метаболіти триметоприму – 1- і 3-оксиди і 3'- і 4'-гідрокси похідні; деякі з метаболітів є активними.

80% сульфаметоксазолу метаболізується у печінці переважно до його N4-ацетилпохідної (\approx 40% прийнятої дози) і меншою мірою шляхом глюкуронізації. Сульфаметоксазол також підлягає оксидативному розщепленню. Перший етап окислення, у результаті якого утворюється похідна гідроксиламіну, каталізується за допомогою CYP2C9; його метаболіти неактивні.

Виведення

За умови нормальної функції нирок періоди напіввиведення обох компонентів є дуже близькими за значенням (у середньому 10 годин для триметоприму і 11 годин для сульфаметоксазолу).

Загальний рівень кліренсу становить близько 100 мл/хв для триметоприму і 20 мл/хв для сульфаметоксазолу.

Період напіввиведення триметоприму у дітей приблизно дорівнює половині періоду напіввиведення у дорослих, тоді як відповідних суттєвих відмінностей відносно сульфаметоксазолу не спостерігається.

Обидві речовини та їхні метаболіти виводяться переважно нирками як шляхом клубочкової фільтрації, так і за рахунок каналцевої секреції. Концентрація триметоприму і сульфаметоксазолу в сечі є приблизно у 100 та 5 разів вищою, ніж відповідна концентрація у плазмі крові.

Приблизно дві третини триметоприму і 14% сульфаметоксазолу екскретуються у незміненому вигляді з сечею.

Приблизно дві третини триметоприму екскретується у незміненому вигляді з сечею. Частина дози сульфаметоксазолу, яка екскретується у незміненому вигляді з сечею, варіює від 10 до 30%, залежно від рН сечі.

Загальний плазматичний кліренс триметоприму відповідає 1,9 мл/хв/кг, сульфаметоксазолу – до 0,32 мл/хв/кг.

Рівень ниркового кліренсу становить 20-80 мл/хв для триметоприму і 1-5 мл/хв для сульфаметоксазолу.

Обидві речовини виявлені у калі у незначній кількості.

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

Діти і підлітки

У дітей віком від 1 до 9 років загальний плазматичний кліренс триметоприму приблизно утричі більший, ніж у дорослих. Період напіввиведення триметоприму у дітей відповідно становить менше половини такого у дорослих.

Подібні спостереження також зроблені щодо сульфаметоксазолу (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Діти»).

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку період напіввиведення обох компонентів препарату збільшується, що зумовлює необхідність у відповідній корекції дози.

Пацієнти з порушеннями функції нирок

У пацієнтів з порушенням функції нирок період напіввиведення обох компонентів препарату збільшується, що зумовлює необхідність у відповідній корекції дози.

Переривчастий або постійний амбулаторний перитонеальний діаліз суттєво не впливає на виведення ко-тримоксазолу. Доза ко-тримоксазолу для таких пацієнтів має наближатися до дози для пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Шляхом гемодіалізу і гемофільтрації видаляється суттєва кількість триметоприму і сульфаметоксазолу. Тому збільшення дози ко-тримоксазолу на 50% пропонується після кожного сеансу гемодіалізу. Кліренс триметоприму знижується, а період напіввиведення подовжується у дітей з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Тому доза ко-тримоксазолу для цієї категорії пацієнтів повинна бути знижена пропорційно зменшенню швидкості клубочкової фільтрації (див. розділ «Спосіб застосування та дози», дозування для пацієнтів із порушенням функції нирок»).

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Фармакокінетика триметоприму і сульфаметоксазолу у пацієнтів з помірним або тяжким порушенням функції печінки суттєво не відрізняється від такої у здорових осіб.

Фармакокінетика однократної пероральної дози триметоприму і сульфаметоксазолу вивчалася у пацієнтів з помірним (n = 4) або тяжким (n = 7) порушенням функції печінки у порівнянні зі здоровими особами (n = 13). Окрім збільшення періоду напіввиведення триметоприму більше ніж у два рази у порівнянні з нормальним значенням у 2 пацієнтів з тяжким ураженням печінки, суттєвої відмінності у фармакокінетиці триметоприму або сульфаметоксазолу не спостерігалось між пацієнтами з порушенням функції печінки і здоровими особами.

Незважаючи на те, що кінетика, особливо триметоприму, у пацієнтів із порушенням функції печінки не зазнає суттєвих змін, показана обережність при застосуванні препарату Бактрим® у високих дозах при тяжкому порушенні функції печінки. Визначення рівня препарату у крові та корекція дози необхідні при застосуванні гемодіалізу.

Пацієнти з муковісцидозом

Нирковий кліренс триметоприму і метаболічний кліренс сульфаметоксазолу збільшується у пацієнтів з муковісцидозом. Тому загальний плазматичний кліренс збільшується, а період напіввиведення зменшується для обох діючих речовин.

Доклінічні дані

Триметоприм також пригнічує редуктазу фолієвої кислоти в клітинах ссавців, однак це вимагає концентрацій триметоприму, які на багато порядків вищі, ніж у бактерій. В кількох дослідженнях було показано, що комбінації триметоприму і сульфаніламідних препаратів у високих дозах спричиняли вроджені вади і ембріолетальність у щурів. Антагонізм фолієвої кислоти, очевидно, існує в цих експериментальних умовах. Однак, дози, які застосовували, були в 10 – 100 разів вище терапевтичних доз для людини. Триметоприм чинить мутагенну дію *in vitro*.

Сульфаметоксазол індукує рак щитовидної залози у щурів. Цей результат, як видається, є специфічним для виду і, ймовірно, не має клінічного значення для людини.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені чутливими до ко-тримоксазолу мікроорганізмами, а саме:

- інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів та інфекції вуха: загострення хронічного бронхіту, бронхоектази, пневмонія (у тому числі пневмонія, спричинена *Pneumocystis carinii*), синусит, середній отит;
- інфекції сечостатевої системи: гострий та хронічний цистит, пієлонефрит, уретрит, простатит;
- інфекції травного тракту, включаючи тифозну та паратифозну гарячку, у тому числі лікування хронічних носіїв, та холеру, як доповнення до відновлення рідини та електролітів;
- інші бактеріальні інфекції, спричинені чутливими мікроорганізмами: гострий бруцельоз, нокардіоз, міцетوما (за винятком спричиненої справжніми грибками), південноамериканський бластомікоз (*Paracoccidioides brasiliensis*).

При остеомієліті Бактрим® застосовують як препарат останньої лінії (наприклад, якщо протипоказаний ванкоміцин), якщо доведено чутливість мультирезистентних збудників до ко-тримоксазолу.

Слід дотримуватися офіційних рекомендацій щодо належного застосування антибіотиків, особливо рекомендацій щодо застосування з метою попередження збільшення резистентності до антибіотиків.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючих речовин, до сульфонамідів або триметоприму, або до будь-якої з допоміжних речовин
- Виражене паренхіматозне захворювання печінки
- Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 15 мл/хв), якщо немає можливості періодично визначати концентрацію триметоприму і сульфаметоксазолу у плазмі крові
- Мегалобластна анемія, зумовлена дефіцитом фолатів
- Імунна тромбоцитопенія, спричинена застосуванням триметоприму та/або сульфонамідів
- Гематологічні порушення
- Комбінація з дофетилідом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакокінетичні взаємодії

Триметоприм є інгібітором білка-транспортера органічних аніонів 2 (OCT2) і слабким інгібітором CYP2C8. Сульфаметоксазол є слабким інгібітором CYP2C9.

Підвищення рівня дигоксину у крові може розвиватися при одночасному лікуванні ко-тримоксазолом, особливо у пацієнтів літнього віку.

Після застосування у звичайних дозах ко-тримоксазол збільшував період напіввиведення фенітоїну на 39% та зниження кліренсу на 27%. За пацієнтами, які отримують фенітоїн, слід спостерігати на предмет ознак токсичності фенітоїну.

Стан пацієнтів, які отримують похідні сульфонілсечовини (наприклад, глібенкламід, гліклазид, гліпізид, хлорпропамід і толбутамід), репаглілід, розиглітазон або піоглітазон, слід регулярно контролювати щодо гіпоглікемії.

Ефективність трициклічних антидепресантів може знижуватися при одночасному застосуванні ко-тримоксазолу.

Сульфаніламід, в тому числі сульфаметоксазол, можуть витіснити метотрексат з точок зв'язування з білками плазми крові і погіршувати нирковий транспорт метотрексату, підвищуючи таким чином концентрацію вільного метотрексату і посилюючи його дію.

Ко-тримоксазол може впливати на потрібну дозу пероральних антидіабетичних засобів.

Подібно до інших антибіотиків, Бактрим® може знижувати ефективність пероральних контрацептивів. Тому пацієнткам необхідно радити вживати додаткових протизаплідних заходів під час лікування препаратом Бактрим®.

Взаємодії, які спостерігалися

У пацієнтів літнього віку, які одночасно приймали деякі діуретики, переважно тіазидного ряду, спостерігалася підвищена частота випадків тромбоцитопенії з пурпурою. Тому слід регулярно контролювати рівень тромбоцитів у пацієнтів, які отримують діуретики.

Одночасне застосування з ко-тримоксазолом може збільшувати системну експозицію до лікарських засобів, які метаболізуються переважно завдяки CYP2C9, наприклад, кумарини (варфарин, аценокумарол, фенпрокумон), фенітоїн і похідні сульфонілсечовини (наприклад, глібенкламід, гліклазид, гліпізид, хлорпропамід і толбутамід).

У пацієнтів, які отримують кумарини, слід контролювати коагуляцію.

У пацієнтів, які приймали ко-тримоксазол та циклоспорин після трансплантації нирки, спостерігалось оборотне погіршення функції нирок.

Повідомлялося про випадки панцитопенії у пацієнтів, які приймали комбінацію триметоприму та метотрексату (див. розділ «Особливості застосування»). Триметоприму притаманна низька афінність до людської дигідрофолатредуктази, однак триметоприм здатний посилювати побічну

дію метотрексату, зокрема за наявності інших факторів ризику, таких як літній вік, гіпоальбумінемія, порушення функції нирок та зменшення резерву кісткового мозку, і у пацієнтів, які отримують високі дози метотрексату. Пацієнтів групи ризику слід лікувати фолієвою кислотою або фолінатом кальцію з метою протидії впливу метотрексату на кровотворення (невідкладне лікування).

Окремі повідомлення свідчать, що у пацієнтів, які приймають піриметамінвмісні препарати з метою профілактики малярії у дозах, що перевищують 25 мг піриметаміну на тиждень, при одночасному прийомі ко-тримоксазолу може розвиватися мегалобластна анемія.

Зидовудин і меншою мірою ко-тримоксазол індукують гематологічні порушення. У зв'язку з цим потенційно можливий додатковий фармакодинамічний ефект. Тому рекомендується моніторинг на предмет гематологічної токсичності у поєднанні з корекцією дози (за необхідності) у разі одночасного застосування ко-тримоксазолу і зидовудину.

Одночасне застосування азатіоприну або меркаптопурина може збільшувати ризик гематологічних побічних реакцій, зокрема у пацієнтів, які отримують ко-тримоксазол протягом тривалого періоду, та у пацієнтів з підвищеним ризиком виникнення дефіциту фолієвої кислоти. Пацієнтам, які отримують азатіоприн або меркаптопурин, слід розглянути питання про призначення альтернативи ко-тримоксазолу. Якщо ко-тримоксазол застосовують у комбінації з азатіоприном або меркаптопурином, пацієнтів слід спостерігати на предмет гематологічної токсичності.

У зв'язку з калійзберігаючим ефектом ко-тримоксазолу слід виявляти обережність при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами, які підвищують рівень калію у сироватці крові, такими як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту і блокатори ангіотензинових рецепторів. Рекомендується частий контроль рівня калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів з існуючими порушеннями рівня калію, нирковою недостатністю або у пацієнтів, які отримують ко-тримоксазол у високих дозах.

Одночасне застосування з ко-тримоксазолом може збільшувати системну експозицію лікарських засобів, які транспортуються за допомогою OAT2, тобто дофетиліду, амантадину і мемантину.

Ко-тримоксазол не можна застосовувати у комбінації з дофетилідом (див. розділ «Протипоказання»).

Існує підтвердження того, що триметоприм пригнічує ниркову екскрецію дофетиліду. При одночасному застосуванні триметоприму у дозі 160 мг у комбінації з сульфаметоксазолом у дозі 800 мг 2 рази на добу та дофетиліду у дозі 500 мкг 2 рази на добу протягом 4 днів спостерігалось збільшення площі під кривою «концентрація – час» (AUC) дофетиліду на 103 % і максимальної концентрації у плазмі крові (C_{max}) на 93%.

Дофетилід може спричинити подовження інтервалу QT з серйозними шлуночковими аритміями, у тому числі двонаправлену шлуночкову тахікардію (піруетного типу, *torsades de pointes*), що прямо залежать від концентрації дофетиліду в плазмі крові.

У пацієнтів, які отримують амантадин або мемантин, може підвищуватися ризик неврологічних побічних реакцій, таких як делірій і міоклонус. Повідомлялося про токсичний делірій після одночасного застосування препарату Бактрим® і амантадину.

Одночасне застосування з ко-тримоксазолом може збільшити системну експозицію лікарських засобів, які метаболізуються в основному за допомогою CYP2C8, зокрема паклітакселу, аміодарону, дапсону, репаглініду, розиглітазону і піоглітазону.

Паклітаксел і аміодарон мають вузький терапевтичний індекс. Пацієнтам, які отримують паклітаксел або аміодарон, слід розглянути питання про призначення альтернативного антибіотика.

І дапсон, і ко-тримоксазол можуть спричинити метгемоглобінурію. За пацієнтами, які отримують дапсон у комбінації з ко-тримоксазолом, слід спостерігати на предмет метгемоглобінурії. При можливості слід розглянути питання про призначення альтернативних методів лікування.

Фармакодинамічні взаємодії і взаємодії з невстановленим механізмом.

Слід уникати одночасного застосування з клозапіном, який може спричинити агранулоцитоз.

Особливості застосування.

Бактрим® слід з обережністю застосовувати пацієнтам з алергією в анамнезі або бронхіальною астмою.

Залежно від дози та тривалості лікування можливе підвищення ризику тяжких побічних реакцій у пацієнтів літнього віку, пацієнтів з ускладненими станами, такими як порушення функції печінки та/або нирок, а також у пацієнтів, які одночасно приймають інші лікарські засоби. Хоча й зрідка, повідомлялося про летальні наслідки у зв'язку з побічними реакціями, а саме зі стійкими патологічними змінами клітинного складу крові (дискразією), синдромом Стівенса-Джонсона, токсичним епідермальним некролізом (синдромом Лайєлла), медикаментозним висипанням з еозинофілією і системними симптомами (DRESS) та блискавичним некрозом печінки.

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

Зважаючи на ймовірність гемолізу, препарат Бактрим[®] не слід призначати пацієнтам із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази або деякими гемоглобінопатіями (Hb-Цюріх, Hb-Кельн), за винятком випадків крайньої необхідності і тільки у мінімальних дозах.

Лікування слід негайно припинити при першій появі шкірних висипань або будь-яких інших серйозних побічних реакцій.

Щоб звести до мінімуму ризик побічних реакцій, тривалість лікування препаратом Бактрим[®] повинна бути якомога меншою, зокрема у пацієнтів літнього віку. При порушенні функції нирок дозування потрібно коригувати відповідно до інструкцій з дозування, викладених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Тяжка стійка діарея під час або після лікування може вказувати на псевдомембранозний коліт, що вимагає невідкладного лікування. У таких випадках необхідно припинити прийом Бактриму[®] і розпочати відповідні діагностичні та лікувальні заходи (наприклад, призначити ванкоміцин по 250 мг 4 рази на добу перорально). Антиперистальтичні препарати у таких випадках протипоказані.

Якщо препарат Бактрим[®] приймають протягом тривалого періоду часу, необхідно регулярно моніторувати загальний аналіз крові. При значному зменшенні кількості формених елементів крові нижче нормального рівня прийом препарату Бактрим[®] необхідно припинити.

Під час тривалого лікування необхідно здійснювати моніторинг функції нирок та сечовидільної системи, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок.

Щоб запобігти розвитку кристалурії на тлі лікування, слід забезпечити достатнє вживання рідини та діурез.

Оскільки Бактрим[®], подібно до інших антибіотиків, може зменшувати ефект пероральних контрацептивів, пацієнткам необхідно радити вживати додаткових протизаплідних заходів під час лікування Бактримом[®].

Тривале лікування Бактримом[®] може призводити до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів та грибів. У випадку суперінфекції необхідно негайно розпочати відповідне лікування.

При лікуванні пацієнтів із порфірією або порушенням функції щитовидної залози необхідна обережність.

У пацієнтів літнього віку або пацієнтів із порушенням функції нирок можуть спостерігатися зміни з боку крові, що вказують на дефіцит фолієвої кислоти. Вони зникають після призначення фолієвої кислоти.

Необхідна обережність при лікуванні пацієнтів із додатковими факторами ризику розвитку дефіциту фолієвої кислоти, якими є, наприклад, лікування фенітоїном або іншими антагоністами фолієвої кислоти та недостатнє харчування.

Повідомлялося про випадки панцитопенії у пацієнтів, які приймали комбінацію триметоприму та метотрексату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Встановлено, що триметоприму властива побічна дія на метаболізм фенілаланіну. Однак це не стосується пацієнтів з фенілкетонурією, які дотримуються відповідної дієти.

Особи з «повільним ацетилюванням» можуть мати підвищений ризик реакцій ідіосинкразії на сульфаніламід.

Якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Оскільки триметоприм і сульфаметоксазол проникають через плацентарний бар'єр і, таким чином, можуть вплинути на обмін фолієвої кислоти, а також спричинити ядерну жовтяницю, у період вагітності препарат призначати не слід. У ході дослідів на тваринах дуже високі дози ко-тримоксазолу спричинювали вади розвитку, типові для антагоністів фолієвої кислоти.

Виходячи з результатів досліджень за участю вагітних жінок, огляду літератури та спонтанних повідомлень про вади розвитку, можна вважати, що ко-тримоксазол не зумовлює значного ризику тератогенного ефекту у людей.

Годування груддю

Оскільки триметоприм і сульфаметоксазол проникають у грудне молоко, годування груддю під час прийому Бактриму® не рекомендується.

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

Бактрим® зазвичай не чинить безпосереднього впливу на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами. Однак існує ймовірність виникнення небажаних ефектів, що можуть впливати на цю здатність, у деяких випадках – значною мірою (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Стандартне дозування

Препарат Бактрим® застосовують кожні 12 годин. Пацієнтам віком до 12 років зазвичай призначають суспензію.

Стандартне дозування дітям віком до 12 років

Вік	Суспензія, кількість мірних ложок кожні 12 годин
Від 2 місяців до 5 місяців	½ (2,5 мл)
Від 6 місяців до 5 років	1 (5 мл)
Від 6 до 12 років	2 (10 мл)

Режим дозування для дітей, що наведено, приблизно відповідає добовій дозі 6 мг триметоприму і 30 мг сульфаметоксазолу на 1 кг маси тіла. При тяжких інфекціях дози для дітей можна збільшити на 50%.

Дозування в особливих випадках

*Пацієнти з пневмонією, спричиненою *Pneumocystis carinii**

Рекомендована доза становить до 20 мг триметоприму і до 100 мг сульфаметоксазолу на 1 кг маси тіла на добу перорально, поділені на рівні дози для прийому кожні 6 годин протягом 14 днів. Загальні рекомендації щодо максимальної дози залежно від маси тіла пацієнта з пневмонією, спричиненою *Pneumocystis carinii* визначають за таблицею:

Маса тіла, кг	Кількість мірних ложок ложки суспензії (з інтервалом 6 годин)
8	1 (5 мл)
16	2 (10 мл)
24	3 (15 мл)
32	4 (20 мл)
40	5 (25 мл)
48	6 (30 мл)
64	8 (40 мл)
80	10 (50 мл)

*Профілактика пневмонії, спричиненої *Pneumocystis carinii**

Дітям рекомендується доза триметоприму 150 мг/м²/добу і сульфаметоксазолу 750 мг/м²/добу, яку застосовують за два рівні прийоми протягом 3 днів поспіль. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 320 мг триметоприму і 1600 мг сульфаметоксазолу.

В таблиці нижче наведені загальні рекомендації щодо максимальної дози залежно від маси тіла пацієнтів з пневмонією, спричиненою *Pneumocystis carinii*:

Площа поверхні тіла, м ²	Мірні ложки (دوزи для прийому кожні 12 годин)
0,26	½ (2,5 мл)
0,53	1 (5 мл)
1,06	2 (10 мл)

Дозування для хворих із порушенням функції нирок

Кліренс креатиніну	Рекомендований режим дозування
> 30 мл/хв	Звичайна доза
15-30 мл/хв	Половина звичайної дози
< 15 мл/хв	Застосовувати Бактрим® не рекомендується

Пацієнти, які знаходяться на гемодіалізі

Якщо Бактрим® показаний пацієнтам на гемодіалізі, його слід приймати перший раз у стандартній дозі, потім половину або третину стандартної дози кожні 24-48 годин. Необхідно забезпечити моніторинг концентрації препарату у сироватці крові і відповідну корекцію дози.

Спосіб та тривалість застосування

Бактрим® найкраще застосовувати після їди з великою кількістю рідини. При гострих інфекціях Бактрим® слід призначати на термін не менше 5 днів.

Діти.

Препарат застосовують дітям віком від 2 місяців до 12 років.

Бактрим® не можна призначати недоношеним дітям, а також новонародженим протягом перших 2 місяців життя з огляду на підвищений ризик ядерної жовтяниці (білірубінової енцефалопатії).

Передозування.

Симптоми

При *гострому передозуванні* можуть виникнути такі ознаки і симптоми: нудота, блювання, діарея, головний біль, вертиго, запаморочення, інтелектуальні і зорові розлади, у тяжких випадках – кристалурія, гематурія й анурія.

Симптоми *хронічного передозування*: пригнічення кровотворення, що проявляється тромбоцитопенією, лейкопенією, а також інші патологічні зміни картини крові внаслідок недостатності фолієвої кислоти.

Лікування

Залежно від ознак і симптомів слід вжити таких заходів: уникнення подальшого всмоктування, посилення ниркової екскреції шляхом форсованого діурезу (підлужування сечі сприяє виведенню сульфаметоксазолу), гемодіаліз (перитонеальний діаліз неефективний), моніторинг аналізу крові та рівня електролітів. При виражених патологічних змінах картини крові або жовтяниці призначають специфічне лікування. Для усунення впливу триметоприму на кровотворення можна призначити фолінат кальцію у дозі 3-6 мг внутрішньом'язово протягом 5-7 днів.

Побічні реакції.

Основними побічними реакціями є шкірні реакції та легкі шлунково-кишкові розлади, що спостерігаються на тлі лікування приблизно у 5 % випадків.

Повідомлялося про нижчезазначені небажані ефекти (впорядковано за частотою та класами систем органів MedDRA): *дуже часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *рідко* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), *дуже рідко* ($< 1/10000$).

Інфекції та інвазії: дуже рідко – грибові інфекції, а саме кандидоз.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи: рідко – лейкопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія; дуже рідко – агранулоцитоз, анемія (мегалобластна, імуногемолітична,

апластична), метгемоглобінемія, панцитопенія. Найчастіше виявлені зміни з боку крові були легкими, безсимптомними та оборотними після припинення прийому препарату.

Порушення з боку імунної системи: дуже рідко – алергічні реакції, а саме гарячка, ангіоневротичний набряк, анафілактоїдні реакції та сироваткова хвороба, вузликовий періартеріт, алергічний міокардит, ексфолюативний дерматит, системний червоний вовчак.

Порушення обміну речовин та харчування: дуже часто – підвищення рівня калію у сироватці крові, у значній частини пацієнтів з пневмонією, спричиненою *Pneumocystis carinii*, високі дози триметоприму зумовлюють прогресуюче, але оборотне підвищення концентрації калію у сироватці крові у значній частини пацієнтів. У пацієнтів з порушенням обміну калію або нирковою недостатністю або у тих, хто приймає препарати, що індукують гіперкаліємію, триметоприм дуже часто може спричинити гіперкаліємію (у понад 60 % пацієнтів), навіть при застосуванні у рекомендованих дозах. У таких пацієнтів необхідно забезпечити ретельний моніторинг рівня калію.

Гіпонатріємія.

Гіпоглікемія у пацієнтів, які не хворіють на цукровий діабет, зазвичай розвивається в перші кілька днів лікування. Особливий ризик мають пацієнти з порушенням функції нирок, захворюваннями печінки або недостатнім харчуванням, а також ті, хто приймає високі дози триметоприму-сульфаметоксазолу.

Психічні порушення: дуже рідко – галюцинації, депресія, апатія, безсоння, підвищена втомлюваність. Делірій та психоз, зокрема у пацієнтів літнього віку.

Порушення з боку нервової системи: дуже рідко – нейропатія (у тому числі периферичний неврит та парестезії), уевіт. Асептичний менінгіт або менінгітоподібні симптоми, атаксія, судоми, вертиго, шум у вухах, головний біль.

Порушення з боку органів дихання: дуже рідко – пневмоніт з еозинофільною інфільтрацією.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: часто – нудота (з блюванням або без); рідко – стоматит, глосит, діарея; дуже рідко – псевдомембранозний ентероколіт, гострий панкреатит у тяжко хворих пацієнтів.

Порушення з боку гепатобіліарної системи: дуже рідко – підвищення рівня трансаміназ та білірубіну, гепатит, холестаза, некроз печінки, синдром зникнення жовчних протоків, фульмінантний гепатит.

Порушення з боку шкіри: часто – висипання. Ці побічні ефекти у більшості випадків є легкими і швидко зникають після відміни препарату.

Як і при прийомі інших лікарських засобів, що містять сульфаніламідів: дуже рідко побічними реакціями є мультиформна еритема, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), медикаментозне висипання з еозинофілією і системними симптомами (DRESS), пурпура, пурпура Шенлейна–Геноха, фоточутливість.

Порушення з боку опорно-рухового апарату: дуже рідко – артралгія, міалгія, рабдоміоліз.

Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів: дуже рідко – порушення функції нирок та ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит, підвищений рівень азоту сечовини крові, підвищений рівень креатиніну сироватки крові, кристалурія. Сульфаніламідів, в тому числі Бактрим[®], можуть посилювати діурез, зокрема у пацієнтів з набряками, зумовленими захворюваннями серцево-судинної системи.

Небажані ефекти у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

ВІЛ-інфіковані пацієнти з частими супутніми захворюваннями та їх лікуванням зазвичай отримують тривалу профілактику або лікування пневмонії, спричиненої *Pneumocystis carinii* (*Pneumocystis jiroveci*), із застосуванням високих доз Бактриму[®]. Окрім невеликої кількості додаткових побічних ефектів, профіль побічних ефектів у таких 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 Бактрим[®] у 20-25 % пацієнтів.

Зокрема, додатково або з вищою частотою спостерігалися нижчезазначені небажані реакції:

Порушення з боку крові та лімфатичної системи: дуже часто – переважно нейтропенія, але також анемія, лейкопенія, гранулоцитопенія та тромбоцитопенія; дуже рідко – агранулоцитоз.

Порушення з боку імунної системи: дуже часто – гарячка, зазвичай у зв'язку зі шкірними висипаннями; дуже рідко – алергічні реакції, такі як ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та сироваткова хвороба.

Порушення обміну речовин та харчування: дуже часто – гіперкаліємія. У таких пацієнтів необхідно забезпечити ретельний моніторинг рівня калію у сироватці крові; нечасто – гіпонатріємія, гіпоглікемія.

Психічні порушення: дуже рідко – гострий психоз.

Порушення з боку нервової системи: дуже рідко – 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, клонус стоп та хода на широкій опорній базі, вертиго, шум у вухах.

Порушення з боку органів дихання: дуже рідко – пневмоніт з еозинофільною інфільтрацією.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – анорексія, нудота з блюванням або без, а також діарея; рідко – стоматит, глосит; дуже рідко – панкреатит.

Порушення з боку гепатобіліарної системи: часто – підвищення рівня печінкових ферментів/трансаміназ, холестатична жовтяниця; дуже рідко – іноді тяжкий гепатит.

Порушення з боку шкіри: дуже часто – макуло-папульозні висипання, які швидко минають після відміни препарату, зазвичай зі свербіжем; рідко – фоточутливість; дуже рідко – мультиформна еритема, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), пурпура Шенлейна–Геноха.

Порушення з боку опорно-рухового апарату: дуже рідко – артралгія, міалгія, рабдоміоліз.

Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів: нечасто – порушення функції нирок, азотемія, підвищення рівня креатиніну у сироватці крові, кристалурія; дуже рідко – сульфаніламід, в тому числі Бактрим[®], можуть посилювати діурез, зокрема у пацієнтів з набряками, зумовленими захворюваннями серцево-судинної системи.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Упаковка.

По 100 мл суспензії для перорального застосування у флаконі. По 1 флакону в комплекті з мірною ложкою в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Грензахерштрассе 124, СН-4070 Базель, Швейцарія

Дата останнього перегляду.