МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

БАКТРИМ® (BACTRIM®)

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N014160/01- 200117
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер

П N014160/01

Торговое наименование

Бактрим®

Международное непатентованное или группировочное наименование

Ко-тримоксазол&

Лекарственная форма

Суспензия для приема внутрь

Состав

5 мл (1 мерная ложка) суспензии для приема внутрь содержат:

активные вещества: ко-тримоксазол – 240 мг (соответствует 200 мг сульфаметоксазола и 40 мг триметоприма);

вспомогательные вещества: целлюлоза диспергируемая – 80.0 мг, метилпарагидроксибензоат – 2.5 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0.5 мг, сорбитол – 4500.0 мг, полисорбат 80 – 10.0 мг, ароматизатор ванильный – 10.0 мг, ароматизатор банановый – 25.0 мг, вода очищенная до 5.0 мл.

Описание

Однородная суспензия от желтовато-белого до оранжевого цвета с фруктовым запахом.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробное комбинированное средство

Код АТХ [J01EE01]

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Комбинированное бактерицидное химиотерапевтическое средство

Препарат Бактрим® содержит два активных вещества, которые оказывают синергическое действие, блокируя два фермента, катализирующих последовательные стадии биосинтеза фолиновой кислоты в микроорганизмах. Благодаря этому механизму, бактерицидное действие in vitro достигается при таких концентрациях, в которых отдельные компоненты препарата оказывают лишь бактериостатический эффект. Помимо этого, препарат Бактрим® часто бывает эффективен в отношении возбудителей, устойчивых к одному из его компонентов.

In vitro антибактериальное действие препарата Бактрим® охватывает широкий спектр грамположительных и грамотрицательных патогенных микроорганизмов, хотя чувствительность может зависеть от географического местоположения.

Обычно чувствительные возбудители (минимальная подавляющая концентрация (МПК) <80 мг/л по сульфаметоксазолу)

Кокки: *Branhamella catarrhalis*.

Грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae* (β-лактамазообразующие и β-лактамазонеобразующие штаммы), *Haemophilus parainfluenzae, E. coli, Citrobacter freundii,* другие виды *Citrobacter, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca,* другие виды *Klebsiella, Enterobacter cloaceae, Enterobacter aerogenes, Hafnia alvei, Serratia marcescens, Serratis liquefaciens,* другие виды *Serratia, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Morganella morganii, , Shigella spp., Yersinia enterocolitica*, другие виды *Yersinia, Vibrio cholerae.*

Различные грамотрицательные микроорганизмы: *Edwardsiella tarda, Alcaligenes faecalis, Pseudomonas cepacia, Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei.*

Клинический опыт показывает, что чувствительными могут быть и *Brucella, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides., Pneumocystis jirovecii, Cyclospora cayetanensis.*

Частично чувствительные возбудители (МПК =80-160 мг/л по сульфаметоксазолу)

Кокки: *Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительные и метициллиноустойчивые штаммы), *Staphylococcus* spp. (коагулазоотрицательные), *Streptococcus pneumoniae* (пенициллиночувствительные и пенициллиноустойчивые штаммы).

Грамотрицательные палочки: *Haemophilus ducreyi, Providencia rettgeri,* другие виды *Providencia, Salmonella typhi, Salmonella enteritidis, Stenotrophomonas maltophilia* (ранее называвшаяся *Xanthomonas maltophilia).*

Различные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter lwoffi, Acinetobacter anitratus (*главным образом, *A. baumanii), Aeromonas hydrophila.*

Устойчивые возбудители (МПК >160 мг/л по сульфаметоксазолу)

Mycoplasma spp., Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallidum.

Если препарат Бактрим® назначается эмпирически, необходимо учитывать местные особенности устойчивости к препарату Бактрим® возможных возбудителей конкретного инфекционного заболевания.

При инфекциях, которые могут быть вызваны частично чувствительными микроорганизмами, рекомендуется провести пробу на чувствительность, чтобы исключить резистентность возбудителя.

Чувствительность к препарату Бактрим® можно определить стандартными методами, например, методом дисков или методом разведения, рекомендованными Институтом клинических и лабораторных стандартов (ИКЛС).

ИКЛС рекомендует следующие критерии чувствительности:

		Метод дисков*, диаметр зоны подавления роста (мм)	Метод разведения**, МПК (мкг/мл)	
			триметоприм	сульфаметоксазол
Enterobacteriaceae	Чувствительные	≥16	≤2	≤38
	Частично чувствительные	11-15	-	-
	Устойчивые	≤10	≥4	≥76
Acinetobacter spp.	Чувствительные	≥16	≤2	≤38
	Частично чувствительные	11-15	-	-
	Устойчивые	≤10	≥4	≥76
Burkholderia cepacia	Чувствительные	≥16	≤2	≤38
	Частично чувствительные	11-15	-	-
	Устойчивые	≤10	≥4	≥76
Stenotrophomonas maltophilia	Чувствительные	≥16	≤2	≤38
	Частично чув-	11-15	-	-

	ствительные			
	Устойчивые	≤10	≥4	≥76
Прочие бактерии, помимо *Enterobacteriaceae***	Чувствительные	-	≤ 2	≤38
	Частично чувствительные	-	-	-
	Устойчивые	-	≥4	≥76
Staphylococcus spp.	Чувствительные	≥16	≤2	≤38
	Частично чувствительные	11-15	-	-
	Устойчивые	≤10	≥4	≥76
Enterococcus spp.	Чувствительные	≥16	≤0.5	≤9.5
	Частично чувствительные	11-15	1-2	19-38
	Устойчивые	≤10	≥4	≥76
Streptococcus pneumoniae	Чувствительные	≥19	≤0.5	≤9.5
	Частично чувствительные	16-18	1-2	19-38
	Устойчивые	≤15	≥4	≥76
Haemophilus influenzae & *Haemophilus parainfluenzae*	Чувствительные	≥16	≤0.5	≤9.5
	Частично чувствительные	11-15	1-2	19-38
	Устойчивые	≤10	≥4	≥76
Neisseria meningitidis	Чувствительные	≥30	≤0.12	≤2.4
	Частично чувствительные	26-29	0.25	4.75
	Устойчивые	≤25	≥0.5	≥9.5

* Диск: 1.25 мкг триметоприма и 23.75 мкг сульфаметоксазола.

** Триметоприм и сульфаметоксазол в соотношении 1:19.

*** Прочие бактерии включают *Pseudomonas* spp. и другие автотрофы, глюкозо-неферментирующие и грамотрицательные бактерии, за исключением *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* spp., *Burkholderia cepacia* и *Stenotrophomonas maltophilia*.

Фармакокинетика

Всасывание

После перорального приема триметоприм и сульфаметоксазол быстро и полностью всасываются в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта. Через 1-4 ч после однократного приема 160 мг триметоприма + 800 мг сульфаметоксазола максимальные концентрации триметоприма в плазме составляют 1.5-3 мкг/мл, а сульфаметоксазола – 40-80 мкг/мл. При многократном приеме с интервалом 12 часов минимальные равновесные концентрации через 2-3 дня стабилизируются в пределах 1.3-2.8 мкг/мл для триметоприма и 32-63 мкг/мл для сульфаметоксазола.

Биодоступность

Всасывание триметоприма и сульфаметоксазола является полным, что соответствует 100% абсолютной биодоступности при пероральном применении для обоих компонентов.

Распределение

Объем распределения триметоприма составляет около 1.6 л/кг, сульфаметоксазола – около 0.2 л/кг. Связывающая способность белков плазмы достигает 37% для триметоприма и 62% для сульфаметоксазола.

Триметоприм несколько лучше, чем сульфаметоксазол проникает в невоспаленную ткань предстательной железы, семенную жидкость, секрет влагалища, слюну, здоровую и воспаленную ткань легких, желчь, в то время как в спинномозговую жидкость и водянистую влагу глаза оба компонента препарата проникают одинаково.

Большие количества триметоприма и несколько меньшие количества сульфаметоксазола поступают из кровотока в интерстициальную и другие экстравазальные жидкости организма, при этом концентрации триметоприма и сульфаметоксазола превышают минимальные подавляющие концентрации для большинства чувствительных микроорганизмов.

У человека триметоприм и сульфаметоксазол обнаруживаются в плаценте, крови пуповины, в околоплодных водах и тканях плода (печень, легкие), что указывает на проникновение обоих веществ через плацентарный барьер. Как правило, концентрации триметоприма у плода близки к таковым у матери, а концентрации сульфаметоксазола у плода ниже, чем у матери.

Оба вещества выделяются с грудным молоком. Концентрации в грудном молоке близки (триметоприм) или ниже (сульфаметоксазол) таковых в плазме матери.

Метаболизм

Приблизительно 30% дозы триметоприма подвергается метаболизму. Согласно результатам исследования *in vitro* с печеночными микросомами человека, нельзя исключать роль изоферментов CYP3A4, CYP1A2 и CYP2C9 в окислительном метаболизме триметоприма.

Основными метаболитами триметоприма являются 1- и 3-оксиды и 3'- и 4'- гидроксипроизводные. Некоторые метаболиты обладают антимикробной активностью.

Около 80% дозы сульфаметоксазола метаболизируется в печени, преимущественно путем N_4-ацетилирования (приблизительно 40%) и в меньшей степени путем конъюгации с глюкуроновой кислотой. Сульфаметоксазол подвергается окислительному метаболизму. Первая ступень окисления, приводящая к образованию производных гидроксиламина, катализируется изоферментом CYP2C9.

Выведение

Периоды полувыведения двух компонентов очень близки друг к другу (в среднем, 10 часов для триметоприма и 11 часов для сульфаметоксазола).

Оба вещества, а также их метаболиты, выводятся почти исключительно через почки, как путем клубочковой фильтрации, так и канальцевой секреции, вследствие чего концентрации обоих активных веществ в моче значительно выше, чем в крови.

Приблизительно две трети дозы триметоприма и одна пятая дозы сульфаметоксазола выводятся почками в неизменном виде. Общий плазменный клиренс триметоприма составляет 1.9 мл/мин/кг, сульфаметоксазола – 0.32 мл/мин/кг. Небольшая часть активных веществ выводится кишечником.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Дети

Фармакокинетика триметоприма и сульфаметоксазола зависит от возраста (согласно результатам исследований у детей с нормальной функцией почек). Отмечается снижение скорости выведения триметоприма-сульфаметоксазола у детей до 2-х месяцев, однако затем скорость выведения и общий клиренс возрастают, а период полувыведения уменьшается. Данные изменения фармакокинетики наиболее заметны у новорожденных в возрасте 1.7-24 месяцев и уменьшаются с возрастом (если сравнивать детей в возрасте от 1 до 3.6 лет, от 7.5 до 10 лет и взрослых пациентов).

Пациенты пожилого возраста

Принимая во внимание важность почечного клиренса при выведении триметоприма, а также физиологическое снижение клиренса креатинина с возрастом, можно ожидать снижения почечного клиренса и общего клиренса триметоприма у пожилых пациентов. Фармакокинетика сульфаметоксазола менее зависима от возраста, так как почечный клиренс сульфаметоксазола составляет лишь 20% от его общего клиренса.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-30 мл/мин) периоды полувыведения обоих компонентов препарата увеличиваются, что требует коррекции дозы. Фракционный и непрерывный перитонеальный диализы не оказывают существенного влияния на выведение триметоприма-сульфаметоксазола. В ходе гемодиализа и гемофильтрации концентрация триметоприма-сульфаметоксазола в плазме крови значительно снижается.

Рекомендуется повышать дозу триметоприма-сульфаметоксазола на 50% после каждого сеанса гемодиализа.

У детей с нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) клиренс триметоприма снижается, а период полувыведения увеличивается. Доза триметоприма-сульфаметоксазола у детей с нарушением функции почек должна быть рассчитана в соответствии с функцией почек (см. раздел «Способ применения и дозы», подраздел «Дозирование в особых случаях»).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с умеренной и тяжелой степенью нарушений функции печени фармакокинетика триметоприма и сульфаметоксазола значительно не отличается от таковой у здоровых добровольцев.

Пациенты с муковисцидозом

У пациентов с муковисцидозом отмечается повышение почечного клиренса триметоприма и метаболического клиренса сульфаметоксазола. У обоих компонентов препарата повышается суммарный плазменный клиренс и снижается период полувыведения.

Показания к применению

Бактрим® следует назначать только в тех случаях, когда, по мнению врача, преимущество такой терапии превышает возможный риск; необходимо решить вопрос о том, нельзя ли обойтись применением одного эффективного антибактериального средства, а также учитывать рекомендации официальных руководств по надлежащему применению антибактериальных препаратов и локальную распространенность устойчивости к антибактериальным препаратам.

Поскольку чувствительность бактерий к антибиотикам in vitro изменяется в разных географических областях и во времени, при выборе препарата следует учитывать местные особенности бактериальной чувствительности. Препарат Бактрим® следует применять только при терапии или профилактике инфекций, которые достоверно или с высокой вероятностью вызваны чувствительными к препарату бактериями или другими микроорга-

низмами. В случае отсутствия такой информации надлежащая антибактериальная терапия должна быть эмпирически выбрана в соответствии с эпидемиологической обстановкой и местными особенностями бактериальной чувствительности.

Инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов: обострение хронического бронхита, средний отит у детей. Лечение и профилактика (первичная и вторичная) пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii,* у взрослых и детей, в том числе при выраженном иммунодефиците.

Инфекции мочеполового тракта: инфекции мочевыводящих путей, мягкий шанкр.

Инфекции желудочно-кишечного тракта: брюшной тиф и паратиф, шигеллезы (вызванные чувствительными штаммами *Shigella flexneri* и *Shigella sonnei*, если показана антибактериальная терапия), диарея путешественников, вызванная энтеропатогенными штаммами *Escherichia coli,* холера (в дополнение к восполнению жидкости и электролитов).

Другие инфекции: инфекции, вызванные целым рядом микроорганизмов (возможно сочетание с другими антибиотиками), например: бруцеллез, острый и хронический остеомиелит, нокардиоз, актиномикоз, токсоплазмоз и южноамериканский бластомикоз.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ко-тримоксазолу (сульфаметоксазол + триметоприм) и к другим компонентам препарата в анамнезе; выраженные поражения паренхимы печени; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин); перитонеальный диализ; заболевания крови (апластическая анемия, В12-дефицитная анемия, агранулоцитоз, лейкопения, мегалобластная анемия вследствие дефицита фолиевой кислоты); в комбинации с дофетилидом, паклитакселом и амиодароном; детский возраст до 6 недель; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; III триместр беременности; непереносимость фруктозы.

Следует избегать одновременного применения с клозапином, поскольку известна способность последнего вызывать агранулоцитоз.

С осторожностью

Порфирия, нарушение функции щитовидной железы, бронхиальная астма, дефицит фолиевой кислоты; в комбинации с препаратами, метаболизирующимися преимущественно изоферментами CYP2C8 и CYP2C9; одновременное применение ингибиторов АПФ (ан-

гиотензинпревращающего фермента), блокаторов ангиотензиновых рецепторов, калийсберегающих диуретиков и преднизолона.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

У женщин, получающих препарат Бактрим® на ранних сроках беременности, риск развития врожденных аномалий плода не подтвердился.

У животных очень большие дозы триметоприма и сульфаметоксазола вызывали пороки развития плода, типичные для недостаточности фолиевой кислоты.

Поскольку как триметоприм, так и сульфаметоксазол проникают через плацентарный барьер и, таким образом, могут повлиять на обмен фолиевой кислоты, при беременности (I-II триместр) Бактрим® следует назначать только в том случае, если ожидаемая польза от его применения превосходит возможный риск для плода. В ходе терапии препаратом Бактрим® беременным женщинам, а также женщинам, планирующим беременность, рекомендуется назначать по 5 мг фолиевой кислоты в сутки. На поздних сроках беременности необходимо избегать применения препарата Бактрим® из-за возможного риска ядерной желтухи у новорожденных.

Период грудного вскармливания

Как триметоприм, так и сульфаметоксазол проникают в грудное молоко. Несмотря на то, что с грудным молоком к ребенку попадает малое количество препарата Бактрим®, рекомендуется сопоставить возможный риск для грудного ребенка (ядерная желтуха, гиперчувствительность) с ожидаемым терапевтическим эффектом для матери.

Способ применения и дозы

Внутрь, после еды с достаточным количеством жидкости.

Стандартное дозирование

Взрослые и дети старше 12 лет с интервалом в 12 часов:

	Суспензия для приема внутрь, мерные ложки (мл)	
	утро	вечер
Стандартная доза	4 (20 мл)	4 (20 мл)
Минимальная доза и доза для длительного лечения (более 14 суток)	2 (10 мл)	2 (10 мл)
Повышенная доза (в особо тяжелых	6 (30 мл)	6 (30 мл)

случаях)		

Продолжительность лечения

При острых инфекциях препарат Бактрим® следует назначать на срок не менее 5 дней или до тех пор, пока симптомы у пациента не будут отсутствовать в течение 2 дней. Если через 7 дней терапии клинического улучшения не наступает, следует повторно оценить состояние пациента для возможной коррекции лечения.

Дозирование в особых случаях

Мягкий шанкр

По 4 мерные ложки суспензии два раза в сутки. Если через 7 дней заживления кожного элемента не происходит, можно продлить терапию еще на 7 дней. Однако следует иметь в виду, что отсутствие эффекта может свидетельствовать о резистентности возбудителя.

Острые неосложненные инфекции мочевых путей

Женщинам с острыми неосложненными инфекциями мочевых путей рекомендуется разовый прием 8-12 мерных ложек суспензии. По возможности, их следует принимать вечером после еды или перед отходом ко сну.

Пневмония, вызванная Pneumocystis jirovecii

До 20 мг триметоприма и до 100 мг сульфаметоксазола на кг массы тела в сутки, разделенные на равные дозы, каждые 6 часов на протяжении 14 дней.

Верхний предел дозы определяют по следующей таблице:

Масса тела, кг	Дозы, принимаемые с интервалом 6 часов, мерные ложки (мл)
8	1 (5 мл)
16	2 (10 мл)
24	3 (15 мл)
32	4 (20 мл)
40	5 (25 мл)
48	6 (30 мл)
64	8 (40 мл)
80	10 (50 мл)

Для профилактики пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, взрослым и детям (старше 12 лет) рекомендуется назначать по 960 мг ко-тримоксазола (4 мерных ложки препарата) в сутки.

Для профилактики пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, детям (до 12 лет) рекомендуется доза триметоприма 150 мг/м^2/сутки и сульфаметоксазола 750 мг/м^2/сутки, раз-

деленная на два равных приема, на протяжении 3 дней подряд каждую неделю. Суммарная суточная доза не должна превышать 320 мг триметоприма и 1600 мг сульфаметоксазола. При этом можно пользоваться следующими указаниями:

Площадь поверхности тела	Дозы, принимаемые с интервалом 12 часов, мерные ложки (мл)
0.26	0.5 (2.5 мл)
0.53	1 (5 мл)
1.06	2 (10 мл)

Детям от 6 недель до 5 месяцев – по 0.5 мерной ложки суспензии для приема внутрь два раза в сутки (утром и вечером), от 6 месяцев до 5 лет – по 1 мерной ложке два раза в сутки, от 6 до 12 лет – по 2 мерные ложки два раза в сутки. Этот режим дозирования примерно соответствует суточной дозе в 6 мг триметоприма и 30 мг сульфаметоксазола на кг массы тела.

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

Нокардиоз

Взрослым по 12-16 мерных ложек суспензии в день в течение не менее 3 месяцев. Дозу следует корректировать в зависимости от возраста, массы тела пациента, функции почек и тяжести заболевания. Иногда лечение продолжают до 18 месяцев.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты, находящиеся на диализе: у пациентов, находящихся на гемодиализе, следует применять обычную дозу триметоприма-сульфаметоксазола. После каждого сеанса гемодиализа пациенты должны получать дополнительную дозу препарата, составляющую половину стандартной дозы.

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

Пациенты пожилого и старческого возраста

При нормальной функции почек назначают обычную дозу для взрослых.

Побочное действие

В рекомендованных дозах препарат Бактрим® обычно хорошо переносится. Самыми частыми побочными действиями являются кожная сыпь и желудочно-кишечные расстройства.

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и <1%), редко (≥0.01% и <0.1%), очень редко (<0.01%), частота неизвестна (не может быть вычислена на основе имеющихся данных).

Система /орган/класс	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекционные и паразитарные заболевания		Грибковые инфекции (кандидоз)			
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, анемия (мегалобластная, гемолитическая/аутоиммунная или апластическая)	Агранулоцитоз, метгемоглобинемия, панцитопения	
Нарушения со стороны иммунной системы				Реакции гиперчувствительности, аллергические реакции (повышение температуры, ангионевротический отек, анафилактоидные реакции, сывороточная	

				болезнь)	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			Гипогликемия		
Нарушения психики			Галлюцинации		
Нарушения со стороны нервной системы		Судороги	Нейропатия (включая периферические невриты и парестезии)	Атаксия, асептический менингит/ менингеальная симптоматика	Церебральный васкулит
Нарушения со стороны органа зрения				Увеит	Ретинальный васкулит
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения				Системное и несистемное головокружение	
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы				Аллергический миокардит, пурпура, пурпура Шенлейн-Геноха	Васкулит, некротизирующий васкулит, гранулематоз с полиангиитом, узелковый периартериит
Нарушения со стороны дыхательной системы, ор-				Легочные инфильтраты	Легочный васкулит

ганов грудной клетки и средостения					
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, рвота	Диарея, псевдомембранозный энтероколит	Стоматит, глоссит		Острый панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности «печеночных» трансаминаз	Гепатит, повышение концентрации билирубина	Холестаз	Некроз печени	Синдром «исчезающего желчного протока»
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь, стойкая лекарственная эритема, эксфолиативный дерматит, макулопапулезная сыпь, эритема, зуд, кореподобная сыпь	Крапивница		Фотосенсибилизация, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS синдром)	
Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани				Рабдомиолиз	Артралгия, миалгия

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Повышение концентрации азота в крови, повышение уровня креатинина	Нарушение функции почек	Кристаллурия	Интерстициальный нефрит, усиление диуреза	
Изменения лабораторных показателей					Гиперкалиемия, гипонатриемия
Общие расстройства и нарушения в месте введения			Венозная боль и флебит		

Описание отдельных нежелательных явлений

Нарушения со стороны крови чаще всего выражены слабо, протекают бессимптомно и исчезают после отмены препарата.

Аллергические реакции могут возникать у пациентов с гиперчувствительностью к компонентам препарата.

Н*арушения со стороны кожи и подкожных тканей* обычно выражены слабо и быстро исчезают после отмены препарата.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: легочные инфильтраты, возникающие при эозинофильном или аллергическом альвеолите, могут проявляться такими симптомами как кашель и одышка.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: применение больших доз триметоприма для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, может привести к прогрессирующему, но обратимому повышению концентрации калия в сыворотке крови. Даже при применении рекомендованных доз триметоприм может способствовать развитию гиперкалиемии у пациентов с нарушением калиевого обмена, почечной недостаточностью или при одновременном приеме препаратов, способствующих развитию гиперкалиемии. У пациентов, не имеющих диагноза сахарного диабета и получающих триметоприм-сульфаметоксазол, наблюдались случаи гипогликемии, обычно через несколько дней после начала лечения. Риск гипогликемии выше у пациентов с нарушением функции почек,

заболеваниями печени, недостаточным питанием или получающих большие дозы триметоприма-сульфаметоксазола.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: описаны случаи острого панкреатита на фоне лечения препаратом Бактрим®.

Побочные реакции у ВИЧ-инфицированных пациентов

В группе ВИЧ-инфицированных пациентов нежелательные явления сопоставимы с таковыми в общей популяции пациентов, однако некоторые нежелательные явления могут встречаться чаще и отличаться по клинической картине:

Система/орган/класс	Очень часто	Нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Гипогликемия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Анорексия, тошнота, рвота, диарея	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение «печеночных» трансаминаз	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Макулопапулезная сыпь, зуд	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Повышение температуры тела (обычно в сочетании с макулопапулезной сыпью)	
Изменения лабораторных показателей	Гиперкалиемия	Гипонатриемия

Передозировка

Симптомы острой передозировки: тошнота, рвота, диарея, головная боль, головокружение, интеллектуальные и зрительные расстройства, в тяжелых случаях – кристаллурия, гематурия и анурия.

Симптомы хронической передозировки: угнетение кроветворения (тромбоцитопения, лейкопения), а также другие патологические изменения картины крови вследствие недостаточности фолиевой кислоты.

Лечение (в зависимости от симптоматики): меры по предотвращению дальнейшего всасывания препарата, усиление почечной экскреции путем форсированного диуреза (подщела-

чивание мочи способствует выведению сульфаметоксазола), гемодиализ (перитонеальный диализ неэффективен). Необходимо контролировать картину крови и электролиты. При выраженных патологических изменениях картины крови или желтухе назначают специфическое лечение. Для устранения действия триметоприма на кроветворение можно назначать фолинат кальция в дозе 3-6 мг в/м в течение 5-7 дней.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакокинетическое взаимодействие

Триметоприм является ингибитором транспортера органических катионов 2 (OCT2), а также слабым ингибитором изофермента CYP2C8. Сульфаметоксазол является слабым ингибитором изофермента CYP2C9.

Системная экспозиция препаратов, транспортируемых OCT2 (например, дофетилид, амантадин, мемантин и ламивудин), может увеличиваться при совместном применении триметоприма-сульфаметоксазола.

Не следует одновременно применять триметоприм-сульфаметоксазол и дофетилид. Триметоприм ингибирует почечную экскрецию дофетилида, увеличивает площадь под кривой «концентрация – время» AUC на 103% и максимальную концентрацию на 93% дофетилида. Увеличение концентрации дофетилида может вызывать серьезные желудочковые аритмии с удлинением интервала QT, включая аритмию *torsades de pointes*.

У пациентов, получающих амантадин или мемантин, увеличивается риск развития нежелательных явлений со стороны нервной системы (таких как делирий и миоклония).

Системная экспозиция препаратов, метаболизирующихся преимущественно изоферментом CYP2C8 (например, паклитаксел, амиодарон, дапсон, репаглинид, росиглитазон и пиоглитазон), может увеличиваться при совместном применении триметоприма-сульфаметоксазола.

Паклитаксел и амиодарон обладают низким терапевтическим индексом, одновременное их применение с триметопримом-сульфаметоксазолом не рекомендуется.

Дапсон и триметоприм-сульфаметоксазол могут стать причиной развития метгемоглобинемии, так как существует потенциал для их фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия. Пациентов, получающих дапсон и триметоприм-сульфаметоксазол, необходимо тщательно мониторировать на предмет развития метгемоглобинемии. При необходимости следует назначить альтернативную терапию.

Пациентов, получающих репаглинид или пиоглитазон, необходимо регулярно мониторировать на предмет развития гипогликемии.

Системная экспозиция препаратов, метаболизирующихся преимущественно изоферментом CYP2C9 (например, кумарины (варфарин, аценокумарол), фенитоин и производные сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид и глипизид)), может увеличиваться при совместном применении триметоприма-сульфаметоксазола.

У пациентов, получающих кумарины, необходимо мониторировать свертываемость крови.

Бактрим® может угнетать печеночный метаболизм фенитоина. После назначения стандартных доз триметоприма и сульфаметоксазола наблюдалось увеличение периода полувыведения фенитоина на 39% и уменьшение его клиренса на 27%. Пациентов, получающих фенитоин, необходимо мониторировать на предмет возникновения токсического действия фенитоина. Пациентов, получающих производные сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид и глипизид), необходимо мониторировать на предмет развития гипогликемии.

Препарат Бактрим® способен снижать эффективность пероральных контрацептивов. В ходе терапии препаратом Бактрим® женщинам рекомендуется использовать дополнительные методы контрацепции.

Одновременное применение триметоприма-сульфаметоксазола и индометацина может стать причиной повышения концентрации сульфаметоксазола в плазме крови.

Препарат Бактрим® может повысить сывороточные концентрации дигоксина, особенно у пожилых пациентов, поэтому необходим мониторинг концентраций дигоксина в сыворотке.

Фармакодинамическое взаимодействие и взаимодействие с неизвестным механизмом

Частота развития и тяжесть миелотоксичных и нефротоксичных нежелательных явлений может увеличиваться при одновременном применении триметоприма-сульфаметоксазола и других препаратов, обладающих миелосупрессивным действием или способных вызывать нарушение функции почек (аналоги нуклеозидов, такролимус, азатиоприн или меркаптопурин). Пациентов, получающих такие препараты одновременно с триметоприм-сульфаметоксазолом, следует мониторировать на предмет развития гематологической и/или почечной токсичности.

Следует избегать одновременного применения с клозапином, поскольку известна способность последнего вызывать агранулоцитоз.

У пациентов пожилого и старческого возраста при одновременном применении некоторых диуретиков (главным образом, тиазидных) наблюдалось увеличение количества случаев тромбоцитопении.

У пациентов, получающих диуретики, следует регулярно мониторировать уровень тромбоцитов в крови.

У пациентов, получающих триметоприм-сульфаметоксазол и циклоспорин после пересадки почки, может наблюдаться обратимое ухудшение функции почек.

Сульфонамиды, в том числе сульфаметоксазол, могут конкурировать за связывание с белками и почечный транспорт метотрексата, увеличивая, таким образом, концентрации свободного метотрексата и его системный эффект.

У пациентов, принимающих триметоприм и метотрексат, были описаны случаи панцитопении. Триметоприм обладает низкой аффинностью к дегидрофолатредуктазе человека, однако может усилить токсичность метотрексата, особенно в присутствии таких факторов риска, как старческий возраст, гипоальбуминемия, нарушение функции почек, угнетение костного мозга, а также у пациентов, получающих высокие дозы метотрексата. Для профилактики миелосупрессии таким пациентам необходимо назначать фолиевую кислоту или фолинат кальция.

Можно предполагать, что при одновременном назначении триметоприма-сульфаметоксазола пациентам, которые получают пириметамин для профилактики малярии в дозах более 25 мг в неделю, у них может развиться мегалобластная анемия.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении триметоприма-сульфаметоксазола и препаратов, повышающих концентрацию калия в сыворотке крови (таких как ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, калийсберегающие диуретики и преднизолон), за счет калийсберегающего действия триметоприма-сульфаметоксазола.

Лабораторные исследования

Триметоприм-сульфаметоксазол и, в частности, входящий в его состав триметоприм могут повлиять на результаты определения концентрации метотрексата в сыворотке, проводимого методом конкурентного связывания с белками с применением бактериальной дигидрофолатредуктазы в качестве лиганда. Однако при определении метотрексата радиоиммунным методом влияния нет.

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

Особые указания

Гиперчувствительность и аллергические реакции: при первом появлении кожной сыпи или любой другой тяжелой побочной реакции препарат следует отменить. Пациентам со склонностью к аллергическим реакциям и с бронхиальной астмой препарат Бактрим® следует назначать с осторожностью.

Инфильтраты в легких (по типу эозинофильного или аллергического альвеолита) могут проявляться такими симптомами как кашель или одышка. При появлении или внезапном нарастании указанных симптомов необходимо повторно обследовать пациента и рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Бактрим®.

Нарушения со стороны почек: сульфонамиды, включая препарат Бактрим®, могут усиливать диурез, особенно у пациентов с отеками, вызванными сердечной недостаточностью. Тщательный контроль функции почек и концентрации калия в сыворотке крови необходим пациентам, получающим высокие дозы препарата Бактрим® (в том числе при терапии пневмоцистной пневмонии, вызванной *P. jirovecii*), а также следующим группам пациентов: пациентам с нарушением метаболизма калия в анамнезе, получающим стандартные дозы препарата; пациентам с почечной недостаточностью; пациентам, получающим препараты, способствующие развитию гиперкалиемии.

Серьезные нежелательные реакции: сообщалось о летальных исходах, хотя и редких, связанных с такими побочными реакциями, как патологические изменения крови, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS синдром), и молниеносный некроз печени.

Особые группы пациентов: у пациентов пожилого и старческого возраста, а также у пациентов с сопутствующими заболеваниями, например, нарушением функции почек и/или печени, либо при одновременном приеме других препаратов, существует повышенный риск тяжелых побочных реакций; в этих случаях риск развития связан с дозой и продолжительностью терапии.

Продолжительность лечения препаратом Бактрим® должна быть как можно более короткой, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста.

При нарушении функции почек дозу следует скорректировать согласно указаниям подраздела «Дозирование в особых случаях» в разделе «Способ применения и дозы». Пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина 15-30 мл/мин), получающих триметоприм-сульфаметоксазол, необходимо тщательно мониторировать на предмет развития симптомов токсичности (тошнота, рвота, гиперкалиемия).

Пациентам с тяжелыми гематологическими заболеваниями препарат Бактрим® можно назначать лишь в виде исключения.

У пациентов пожилого и старческого возраста, а также у пациентов с уже имеющимся дефицитом фолиевой кислоты или почечной недостаточностью, могут возникнуть гематологические изменения, характерные для недостатка фолиевой кислоты. Они исчезают после назначения фолиевой кислоты.

Из-за возможности гемолиза препарат Бактрим® не следует назначать пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, за исключением наличия абсолютных показаний и только в минимальных дозах.

Как и при назначении любых сульфонамидов, необходимо соблюдать осторожность у пациентов с порфирией или нарушением функции щитовидной железы.

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

Длительная терапия: при длительном назначении препарата Бактрим® необходимо регулярно определять число форменных элементов крови. При значительном снижении числа любых клеток крови препарат Бактрим® следует отменить. Пациентам, длительно получающим лечение препаратом Бактрим® (особенно при почечной недостаточности), необходимо регулярно делать общий анализ мочи и контролировать функцию почек. Во время лечения нужно обеспечить достаточное поступление жидкости в организм и адекватный диурез для предотвращения кристаллурии.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Препарат Бактрим® не оказывает прямого влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Тем не менее, развившееся побочное действие препарата может повлиять (иногда значительно) на данные способности (см. раздел «Побочное действие»).

Форма выпуска и упаковка

Суспензия для приема внутрь 240 мг/5 мл

По 50 мл или 100 мл препарата во флаконы коричневого стекла с завинчивающейся крышкой из полипропилена, с контролем первого вскрытия.

1 флакон вместе с инструкцией по применению и мерной ложкой помещают в картонную пачку.

Срок годности

5 лет. Препарат не следует использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Сенекси САС, Франция

Cenexi SAS, 52 rue Marcel et Jacques Gaucher, 94120 Fontenay-sous-Bois, France

Претензии потребителей направлять в компанию ЗАО «Рош-Москва» по адресу:

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2

тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99

или через форму обратной связи на сайте:

www.roche.ru

Н.Н. Назарова

Руководитель Отдела регистрации и обеспечения качества ЛС