

**І Н С Т Р У К Ц І Я**  
**для медичного застосування препарату**  
**БАКТРИМ**  
**(ВАСТРИМ®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* ко-тримоксазол;

5 мл суспензії містить ко-тримоксазолу: триметоприму 40 мг і сульфаметоксазолу 200 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза дисперсна, метилпарагідроксибензоат, пропілпарагідрок-сибензоат, сорбіт 70 %, полісорбат 80, ароматизатор банановий, ароматизатор ванільний, вода очищена.

**Лікарська форма.**

Суспензія для перорального застосування.

**Фармакотерапевтична група.**

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

**Клінічні характеристики.**

**Показання.** Бактрим слід призначати лише в тих випадках, коли на думку лікаря переваги такого лікування перевищують можливий ризик; необхідно вирішити питання про те, чи не можна застосовувати лише один ефективний антибактеріальний засіб.

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

*Інфекції нирок і сечовивідних шляхів:* гострий та 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 мандрівників, спричинена ентеротоксичними штамми *Escherichia coli*, холера (в доповнення до відновлення рідини й електролітів).

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

**Противоказання.** Бактрим протипоказаний хворим із вираженим ураженням паренхіми печінки; з тяжкою нирковою недостатністю, якщо немає можливості періодично визначати концентрації препарату в плазмі.

Підвищена чутливість до триметоприму чи сульфаметоксазолу або до будь-якого іншого компонента препарату.

Бактрим не можна призначати недоношеним дітям, а також новонародженому перші 6 тижнів життя.

Бактрим не можна призначати в комбінації з дофетилідом.

**Спосіб застосування та дози.** Для дорослих і дітей старше 12 років:

	Сироп (мірні ложки)	
	Ранок	Вечір
Звичайна доза	4	4
Мінімальна доза і доза для тривалого лікування (понад 14 днів)	2	2
Підвищена доза (в особливо тяжких випадках)	6	6

Бактрим найкраще застосовувати після їжі з достатньою кількістю рідини.

Тривалість лікування: Бактрим слід призначати на термін не менше 5 днів або ще два дні після зникнення симптомів захворювання. Якщо протягом 7 днів лікування не буде помітне клінічне покращання, слід повторно зробити оцінку стану хворого та відкоригувати схему лікування.

#### Дозування в особливих випадках

##### а. Пневмонія, спричинена *Pneumocystis carinii*

Рекомендована доза становить до 20 мг триметоприму (ТМ) і до 100 мг сульфаметоксазолу (СМЗ) на 1 кг маси тіла на добу, поділені на рівні дози кожні 6 год протягом 14 днів. Верхню межу дози визначають за таблицею:

Маса тіла, кг	Мірні ложки (дози для прийому 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)

Для профілактики пневмонії, спричиненої *Pneumocystis carinii*, дорослим слід призначати 800 мг СМЗ та 160 мг ТМ. Дітям рекомендується доза ТМ 150 мг/м<sup>2</sup>/добу і СМЗ 750 мг/м<sup>2</sup>/добу, за два рівні прийоми протягом 3 днів поспіль.

Сумарна добова доза не повинна перевищувати 320 мг ТМ і 1600 мг СМЗ. При цьому можна слідувати наступним рекомендаціям:

Площа поверхні тіла, м <sup>2</sup>	Мірні ложки (дози для прийому кожні 12 год)
0,26	0,5 (2,5 мл)
0,53	1 (5 мл)
1,06	2 (10 мл)

##### б. Дозування для дітей

Дітям віком від 6 тижнів до 5 місяців – по 0,5 мірної ложки двічі на добу (вранці та ввечері), від 6 місяців до 5 років – по 1 мірній ложці двічі на добу, від 6 до 12 років – 2 мірні ложки двічі на добу. Цей режим дозування приблизно відповідає 6 мг ТМ і 30 мг СМЗ на 1 кг маси тіла. Режим дозування для дітей приблизно відповідає добовій дозі в 6 мг ТМ і 30 мг СМЗ на 1 кг маси тіла. При тяжких інфекціях дози для дітей можна збільшити на 50 %.

##### в. Дозування для хворих із порушенням функції нирок

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

**Побічні реакції.** Рекомендовані дози Бактриму звичайно добре переносяться. Якщо побічні реакції і виникають, вони, як правило, виражені слабо. Найбільш часті побічні ефекти – шкірний висип та шлунково-кишкові розлади.

**Організм у цілому:** можуть розвиватися алергічні реакції: підвищення температури, ангіоневротичний набряк, анафілактоїдні реакції, сироваткова хвороба. У вкрай поодиноких випадках може виникнути вузликовий періартрит і алергічний міокардит. Описано випадки грибкових інфекцій, таких як кандидоз.

Описано наступні побічні дії (в порядку зменшення частоти):

*Шкірна: побічні реакції звичайно виражені слабо та швидко зникають* після відміни препарату. Як і у багатьох інших сульфонамідних препаратів, у поодиноких випадках прийом Бактриму супроводжувався розвитком фотосенсибілізації, мультиформної еритеми, синдрому Стівенса-Джонсона і токсичним епідермальним некролізом (синдромом Лайєлла) і пурпури Шенлейн-Геноха.

*Шлунково-кишкові:* нудота (з блюванням або без), стоматит, діарея, поодинокі випадки гепатиту, некроз печінки, окремі випадки псевдомембранозного ентероколіту, підвищення активності трансаміназ та концентрації білірубину. Описано випадки гострого панкреатиту, проте у таких хворих були тяжкі захворювання, в тому числі і СНІД.

*Гематологічні зміни:* більшість змін, що спостерігалися, були слабо вираженими, безсимптомними і зникали після відміни препарату. Найчастіше відзначалися лейкопенія, нейтропенія і тромбоцитопенія. У вкрай поодиноких випадках можуть виникати агранулоцитоз, мегалобластна, гемолітична чи апластична анемії, метгемоглобінемія, панцитопенія або пурпура. Існують повідомлення про випадки панцитопенії у пацієнтів, які застосовували комбінацію триметоприму з метотрексатом (див. "Взаємодія з іншими лікарськими засобами").

*Сечовивідні шляхи:* в поодиноких випадках – порушення функції нирок, інтерстиціальний нефрит, підвищення вмісту азоту сечовини крові, креатиніну сироватки, кристалурія. Сульфонаміди, в тому ж числі Бактрим, можуть спричинити підвищення діурезу, особливо у хворих з набряками, зумовленими захворюваннями серцево-судинної системи.

*Нервова система:* нейропатія (в тому ж числі периферичні неврити та парестезії), галюцинації, уевіт, вкрай поодинокі випадки асептичного менінгіту або менінгеальна симптоматика, атаксії, судоми, запаморочення.

*Система органів дихання:* окремі випадки легневих інфільтратів, подібні до тих, що виникають при еозинофільному або алергічному альвеоліті. Клінічно вони проявляються кашлем та задишкою. При раптовій появі цих симптомів необхідно провести обстеження хворого та розглянути питання про припинення лікування Бактримом.

*Опорно-руховий апарат:* рідко – артралгії та міалгії, описані окремі випадки рабдоміолізу.

*Обмін речовин:* великі дози ТМ для лікування пневмоцисної пневмонії призводять до оборотного підвищення рівня калію в сироватці крові. Гіперкаліємія може виникнути навіть при прийомі звичайних доз ТМ, якщо у хворого порушений калієвий обмін, ниркова недостатність або при одночасному застосуванні препаратів, що провокують гіперкаліємію. У цих хворих потрібно контролювати рівень калію в сироватці крові. Описані випадки гіпонатріємії, зрідка гіпоглікемії у хворих із порушенням функції нирок, захворюваннями печінки, недостатнім харчуванням чи при отриманні великих доз препарату.

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

**Передозування.** Симптоми *гострого передозування:* нудота, блювання, діарея, головний біль, запаморочення, інтелектуальні і зорові розлади, у тяжких випадках – кристалурія, гематурія й анурія.

Симптоми *хронічного передозування:* пригнічення кровотворення (тромбоцитопенія, лейкопенія), а також інші патологічні зміни картини крові внаслідок недостатності фолієвої кислоти.

*Лікування* (залежно від симптоматики): посилення ниркової екскреції шляхом форсованого діурезу (підлужування сечі сприяє виведенню СМЗ), гемодіаліз (перитонеальний діаліз не ефективний). Необхідно контролювати картину крові й електроліти. При виражених патологічних змінах картини крові або жовтусі призначають специфічне лікування. Для усунення дії ТМП на кровотворення можна призначити фолінат кальцію в дозі 3 - 6 мг протягом 5 - 7 днів.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Так як ТМ і СМЗ проникає через плацентарний бар'єр, і, таким чином, можуть вплинути на обмін фолієвої кислоти, при вагітності препарат слід призначати у випадках, коли очікувана користь від його застосування перевищує можливий ризик для плода. Вагітним під час призначення Бактриму рекомендується призначати по 5 мг фолієвої кислоти на добу. На пізніх термінах вагітності не

рекомендується призначати Бактрим через можливий ризик розвитку ядерної жовтухи у новонароджених.

Так як ТМ і СМЗ проникають у грудне молоко, то необхідно співставити можливий ризик для немовля (ядерна жовтуха, гіперчутливість) з очікуваним терапевтичним ефектом для матері.

**Діти.** Бактрим не можна призначати недоношеним дітям, а також новонародженому перші 6 тижнів життя.

**Особливості застосування.** При появі шкірного висипу або будь-якої іншої побічної реакції препарат слід відмінити. Хворим зі схильністю до алергічних реакцій препарат слід призначати з обережністю. Лікування для хворих літнього і старечого віку не повинно бути тривалим. При ураженні нирок дозу препарату слід відкоригувати згідно з рекомендаціями розділу «Дозування в особливих випадках». При тривалому застосуванні Бактриму необхідно регулярно визначати кількість формених елементів крові. При значному зниженні кількості будь-яких клітин крові препарат слід відмінити. Хворим із тяжкими гематологічними порушеннями препарат призначається лише в виключних випадках.

У хворих літнього і старечого віку, а також у хворих із вже наявним дефіцитом фолієвої кислоти або нирковою недостатністю при лікуванні Бактримом можуть виникнути гематологічні зміни, що вказують на брак фолієвої кислоти. Вони зникають після призначення фолієвої кислоти.

Хворим, які тривало лікуються Бактримом, необхідно регулярно робити загальний аналіз сечі і контролювати функцію нирок. Під час лікування потрібно забезпечити достатнє вживання рідини та адекватний діурез для попередження кристалурії.

Через можливість гемолізу у хворих із дефіцитом глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази препарат призначається лише за абсолютними показаннями в мінімальних дозах. ТМ порушує обмін фенілаланіну, проте це не впливає на хворих із фенілкетонурією за умови дотримання відповідної дієти. Як і при призначенні будь-яких сільфонамідів, необхідно бути обережним з хворими на профірію та порушення функції щитовидної залози. Хворі, для обміну речовин яких характерне «повільне ацетилювання», більш схильні до розвитку ідіосинкразії до сульфонамідів.

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

Препарат не впливає на швидкість реакції при керуванні транспортними засобами та роботі з машинами і складними механізмами.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.**

У хворих літнього і старечого віку, котрі застосовували водночас діуретики (в основному, тіазиди), спостерігалася підвищена частота тромбоцитопенії.

Бактрим може підвищити сироваткові концентрації дигоксину, особливо у людей літнього віку, тому потрібний моніторинг концентрацій дигоксину в сироватці.

Бактрим може посилити протизгортальну дію варфарину. Про можливість такої взаємодії слід пам'ятати при призначенні Бактриму хворим, які вже застосовують антикоагулянти. У таких випадках необхідно ще раз визначити час згортання крові.

Бактрим може пригнічувати печінковий метаболізм фенітоїну. Після призначення Бактриму в звичайних клінічних дозах спостерігалася збільшення періоду напіввиведення фенітоїну на 39 % і зменшення швидкості його метаболічного кліренсу на 27 %. При одночасному призначенні обох препаратів важливо стежити за токсичною дією фенітоїну.

У хворих, які застосовують ТМ-СМЗ і циклоспорин після пересадки нирки, може спостерігатись оборотне погіршення функції нирок, що проявляється підвищенням рівня креатиніну.

Бактрим може зменшувати ефективність трициклічних антидепресантів.

Сульфонаміди можуть також витіснити метотрексат зі сполуки з білками плазми, збільшуючи, таким чином, концентрації вільного метотрексату.

У хворих, які застосовують триметоприм і метотрексат були описані випадки панцитопенії. Триметоприм має незначну спорідненість із людською дегідрофолатною редуктазою, але може підвищити токсичність метотрексату, особливо в присутності інших факторів ризику – таких як літній

вік, гіпоальбумінемія, порушення функції нирок, пригнічення кісткового мозку. Така побічна дія препарату може проявитися особливо тоді, коли метотрексат застосовується у великій дозі. Рекомендується лікувати таких пацієнтів фолієвою кислотою чи фолінатом кальцію, щоб запобігти впливу на гемопоєз.

Бактрим може потенціювати дію пероральних цукрознижувальних засобів.

Окремі повідомлення дозволяють припускати, що при одночасному призначенні Бактриму хворим, які застосовують для профілактики малярії в дозах понад 25 мг на тиждень, у них може розвинутися мегалобластна анемія.

У хворих, котрі застосовують індометацин, може збільшуватись концентрація СМЗ у крові. Описаний один випадок токсичного делірію після одночасного прийому

ТМ-СМЗ і амантадину.

Вплив на результати лабораторних аналізів

Бактрим, а саме ТМ, що входить до його складу, може вплинути на результати визначення концентрації метотрексату в сироватці, проведеного методом конкурентного зв'язування з білками із застосуванням бактеріальної дигідрофолатредуктази як ліганду. Однак при визначенні метотрексату радіоімунним методом інтерференції не виникає.

ТМ і СМЗ можуть також впливати на результати реакції Яффе (визначення креатиніну за реакцією з пікріновою кислотою в лужному середовищі), при цьому в діапазоні нормальних значень результати завищуються приблизно на 10 %.

ТМ не можна застосовувати разом із дофетилідом. Призначення триметоприму 160 мг та сульфаметаксазолу 800 мг двічі на день у комбінації з дофетилідом 500 мкг двічі на день протягом 4 днів спричиняє підвищення максимальної концентрації дофетиліду, що призводить до серйозних вентрикулярних аритмій.

### Фармакологічні властивості.

*Фармакодинаміка.* Препарат містить дві активні речовини, що виявляють синергічну дію, блокуючи два ферменти, що каталізують послідовні стадії біосинтезу фолінової кислоти в мікроорганізмах. Завдяки цьому механізму, бактерицидна дія *in vitro* досягається звичайно вже при таких концентраціях, в яких окремі компоненти виявляють лише бактеріостатичний ефект. Окрім цього, препарат часто виявляється ефективним проти збудників, стійких до одного з його компонентів. Крім того, ризик розвитку полірезистентності зводиться до мінімуму.

*In vitro* антибактеріальна дія лікарського засобу охоплює широкий спектр грампозитивних і грамнегативних патогенних мікроорганізмів.

*Звичайно чутливі збудники* (чутливі МІК < 80 мг/л):

Коки: *Branhamella catarrhalis*.

Грампозитивні палички: *Haemophilus influenzae* (β-лактамазо-позитивні, β-лактамазо-негативні), *Haemophilus parainfluenzae*, *E. coli*, *Citrobacter freundii*, інші *Citrobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, інші *Klebsiella spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, інші *Serratia spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Shigella spp.*, *Yersinia enterocolitica*, інші *Yersinia spp.*, *Vibrio cholerae*.

Різноманітні грамнегативні палички: *Edwardsiella tarda*, *Alcaligenes faecalis*, *Pseudomonas cepacia*, *Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei*.

На підставі клінічного досвіду наступні збудники також мають бути зазначені як чутливі: *Brucella*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis carinii*, *Cyclospora cayetanensis*.

*Частково чутливі збудники* (МІК = 80-160 мг/л):

Коки: *Staphylococcus aureus* (метицилін-сенситивні та метицилін-резистентні), *Staphylococcus spp.* (коагулазо-негативні), *Streptococcus pneumoniae* (пеніцилін-сенситивні та пеніцилін-резистентні).

Грампозитивні палички: *Haemophilus ducrei*, *Providencia rettgeri*, інші *Providencia spp.*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Stenotrophomonas maltophilia* (колишні *Xanthomonas maltophilia*), *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (головн. *A. baumannii*), *Aeromonas hydrophilia*.

*Mycoplasma spp.*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Treponema pallidum*, як правило, стійкі до препарату.

При інфекціях, спричинених частково чутливими мікроорганізмами, рекомендується провести пробу

на чутливість, щоб виключити можливу резистентність збудника.

Чутливість до препарату можна визначити стандартними засобами, наприклад, методом дисків або методом розведення, що рекомендував Національний комітет по клінічних лабораторних стандартах (НККЛС).

НККЛС рекомендує наступні критерії чутливості:

	Метод дисків, діаметр зони пригнічення росту (мм)	Метод розведення,** МІК (мкг/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 20.

*Фармакокінетика.*

*Всмоктування*

Після перорального прийому ТМ і СМЗ швидко та майже повністю всмоктується в верхніх відділах травного тракту. Після одноразового прийому 160 мг ТМ + 800 мг СМЗ максимальні концентрації ТМ в плазмі становлять 1,5 - 3 мкг/л, а СМЗ – 40 - 80 мкг/л. При багаторазовому прийомі через кожні 12 год, мінімальні рівноважні концентрації через 2 - 3 дні стабілізуються в межах 1,5 - 2,8 мкг/л для ТМ і 32 - 63 мкг/мл для СМЗ.

*Розподіл*

Об'єм розподілу ТМ становить приблизно 130 л, СМЗ – 20 л. 45 % ТМ і 66 % СМЗ зв'язується з білками плазми. ТМ дещо краще, ніж СМЗ проникає в незапалену тканину простати, сім'яну рідину, секрет піхви, слину, здорову та із запаленням тканину легень та жовч, в той час як в спинномозкову рідину та водянисту вологу ока обидва компоненти препарату проникають однаково.

Більша кількість ТМ і дещо менша кількість СМЗ надходять із кровотоку в інтерстиціальну та інші позасудинні рідини організму. При цьому концентрації ТМ і СМЗ перевищують мінімальні пригнічуючі концентрації для більшості патогенних мікроорганізмів. У людини ТМ і СМЗ виявляються в плаценті, крові пуповини, в навколоплідних водах і тканинах плода (печінка, легені), що вказує на проникання обох речовин через плацентарний бар'єр. Обидві речовини виділяються з грудним молоком.

*Метаболізм*

Приблизно 50 - 70% дози ТМ і 10 - 30% СМЗ виводиться у незмінному вигляді. Основні метаболіти ТМ – 1- і 3-оксиди і 3'- і 4'-гідрокси похідні. Деякі метаболіти мають антимікробну активність. СМЗ метаболізується в печінці переважно шляхом N4-ацетилювання і меншою мірою шляхом кон'югації з глюкуроновою кислотою.

*Виведення*

Період напіввиведення двох компонентів дуже подібні (в середньому 10 год для ТМ і 11 год для СМЗ). Обидві речовини, а також їхні метаболіти виводяться майже виключно через нирки шляхом клубочкової фільтрації і каналцевої секреції. Незначна кількість активних речовин виводиться з калом.

*Фармакокінетика в особливих випадках:* у хворих літнього віку, а також із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 15 - 30 мл/хв) періоди напіввиведення обох компонентів препарату збільшуються, що потребує коригування дози.

### **Фармацевтичні характеристики:**

*основні фізико-хімічні властивості:* гомогенна суспензія від жовтуватого-білого до оранжевого кольору, з фруктовим запахом.

**Несумісність.** Бактрим не можна призначати в комбінації з дофетилідом.

**Термін придатності.**

5 років.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.

**Упаковка.** 1 флакон по 100 мл (240 мг/5 мл) з мірною ложкою в картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія вироблено Сенексі САС, Франція.

**Місцезнаходження.** 52, вул. Марселя і Жака Гуше, 94120 Фонтене-Су-Буа, Франція.