

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

БАКТРИМ® (BACSTRIM®)

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; метилпарагідрооксибензоат (Е 218);

пропілпарагідрооксибензоат (Е 216); сорбіту розчин, що не кристалізується (Е 420); 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.

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, актиноміцетома (за винятком спричиненої справжніми грибками), південноамериканський бластомікоз (*Paracoccidioides brasiliensis*).

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

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.

Спосіб застосування та дози.

Бактрим® призначають кожні 12 годин. Бактрим® найкраще застосовувати після їди з достатньою кількістю рідини. При гострих інфекціях Бактрим® слід призначати на термін не менше 5 днів.

Дітям 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 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

Пневмонія, спричинена *Pneumocystis carinii*

Рекомендована доза становить до 20 мг триметоприму і до 100 мг сульфаметоксазолу на 1 кг маси тіла на добу, поділені на рівні дози для прийому кожні 6 годин протягом 14 днів. Максимальну дозу залежно від маси тіла хворого визначають за таблицею:

Маса тіла, кг	Мірні 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)

Для профілактики пневмонії, спричиненої *Pneumocystis carinii*, дорослим слід призначати 800 мг сульфаметоксазолу та 160 мг триметоприму. Дітям рекомендується доза триметоприму 150 мг/м²/добу і сульфаметоксазолу 750 мг/м²/добу, яку застосовують за два рівні прийоми протягом 3 днів поспіль. Сумарна добова доза не повинна перевищувати 320 мг триметоприму і 1600 мг сульфаметоксазолу. При цьому можна дотримуватись таких рекомендацій:

Площа поверхні тіла, м ²	Мірні ложки (дози для прийому кожні 12 годин)
0,26	1/2 (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.

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 часті* ($\geq 1/10$), *часті* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *нечасті* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *рідкісні* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), *дуже рідкісні* ($< 1/10000$).

Інфекції та паразитарні захворювання: дуже рідкісні – грибкові інфекції, а саме кандидоз.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи: рідкісні – лейкопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, еозинofilія; дуже рідкісні – 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 рідкісні – алергічні реакції, а саме гарячка, ангіоневротичний набряк, кропив'янка, анафілактоїдні реакції та сироваткова хвороба, вузликовий періартеріїт, алергічний міокардит, ексfolіативний дерматит, системний червоний вовчак

Порушення обміну речовин та харчування: дуже часті – підвищення рівня калію у сироватці крові – у значної частини пацієнтів з пневмонією, спричиненою *Pneumocystis carinii*, високі дози триметоприму зумовлюють прогресуюче, але оборотне підвищення концентрації калію у сироватці крові. 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 рідкісні – галюцинації, депресія, апатія, безсоння, підвищена втомлюваність. Делірій та психоз, зокрема у пацієнтів літнього віку.

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

Порушення з боку органів дихання: дуже рідкісні – пневмоніт з еозинofilією інфільтрацією.

Порушення з боку травного тракту: часті – нудота (з блюванням або без), анорексія; рідкісні – стоматит, глосит, дарей; дуже рідкісні – псевдомембранозний ентероколіт, гострий панкреатит у тяжко хворих пацієнтів.

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

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

Як і при прийомі інших лікарських засобів, що містять сульфаніламід, дуже рідкісними побічними реакціями є мультиформна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), пурпура, пурпура Шенлейна-Геноха, фоточутливість.

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

Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів: дуже рідкісні – порушення функції нирок та ниркова недостатність, олігурія, анурія, інтерстиціальний нефрит, підвищений рівень азоту сечовини крові, підвищений рівень креатиніну сироватки крові, кристалурія. Сульфаніламід, 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 Бактримом® у 20-25 % пацієнтів.

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

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

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

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

Психічні порушення: дуже рідкісні – гострий психоз.

Порушення з боку нервової системи: дуже рідкісні – нейропатія (у тому числі периферичний неврит та парестезії), галюцинації, ув'єт. Асептичний менінгіт або менінгітоподібні симптоми, атаксія, судоми, тремор у спокої за типом хвороби Паркінсона, подеколи у поєднанні з апатією, судоми стоп та розмашиста хода, вертиго, шум у вухах.

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

Порушення з боку травного тракту: дуже часті – анорексія, нудота з блюванням або без, а також діарея; рідкісні – стоматит, глосит; дуже рідкісні – панкреатит.

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

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

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

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

Передозування.

Симптоми гострого передозування: нудота, блювання, діарея, головний біль, вертиго, 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): промивання шлунка, застосування лікарських засобів, що спричиняють блювання, посилення ниркової екскреції шляхом форсованого діурезу (підлужування сечі сприяє виведенню сульфаметоксазолу), гемодіаліз (перитонеальний діаліз неефективний). Необхідно контролювати картину крові та рівень 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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.

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

Діти.

Препарат застосовують дітям 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).

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 Стивенса-Джонсона, токсичним епідермальним некролізом (синдромом Лайєлла) та блискавичним некрозом печінки.

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

Зважаючи на ймовірність гемолізу, 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 Бактримом® 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 Бактрим® приймають протягом тривалого періоду часу, необхідний регулярний загальний аналіз крові. При значному зменшенні кількості формених елементів крові нижче нормального рівня прийом Бактриму® 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 сульфаніл амід.

Оскільки до складу допоміжних речовин входить сорбіт, то пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю фруктози не слід приймати цей препарат. Він також може виявляти незначний проносний ефект.

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Ко-тримоксазол може пригнічувати печінковий метаболізм фенітоїну. Після застосування ко-тримоксазолу у звичайних клінічних дозах спостерігалось збільшення періоду напіввиведення фенітоїну на 39 % та зменшення швидкості метаболічного кліренсу на 27 %. При одночасному прийомі обох препаратів слід зважати на ймовірність небажаного посилення ефекту фенітоїну.

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 потребу у пероральних антидіабетичних засобах.

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

При одночасному прийомі індометацину та ко-тримоксазолу може підвищуватися рівень сульфаметоксазолу у крові.

У пацієнтів літнього віку, які одночасно приймали деякі діуретики, переважно тіазидного ряду, спостерігалася підвищена частота випадків тромбоцитопенії з пурпурою.

Повідомлялося, що ко-тримоксазол може подовжувати протромбінний час у пацієнтів, які приймають антикоагулянт варфарин. На цю взаємодію слід зважати при застосуванні Бактриму® у пацієнтів, які вже приймають антикоагулянти. У таких випадках необхідно регулярно перевіряти протромбінний час.

У пацієнтів, які приймали ко-тримоксазол та циклоспорин після трансплантації нирки, спостерігалось оборотне погіршення функції нирок, визначене за підвищенням рівнів сироваткового креатиніну.

Вважається, що ця взаємодія зумовлена триметопримом.

Повідомлялося про випадки панцитопенії у пацієнтів, які приймали комбінацію триметоприму та метотрексату (див. розділ «Особливості застосування»). Триметоприму притаманна низька афінність до людської дигідрофолатредуктази, при цьому він здатний потенціювати побічну дію метотрексату, що призводить до небажаної гематологічної взаємодії з метотрексатом, зокрема за наявності інших факторів ризику, таких як літній вік, гіпоальбумінемія, порушення функції нирок та зменшення резерву кісткового мозку. Ці небажані побічні реакції можуть виникати, зокрема, при застосуванні високих доз метотрексату. Таким пацієнтам необхідно призначати фолієву кислоту або фолінат кальцію, щоб протидіяти впливу на гемопоєз (невідкладне лікування).

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

Повідомлялося про випадки токсичного делірію після одночасного прийому Бактриму® та амантадину.

Існує підтвердження того, що триметоприм може взаємодіяти з дофетилідом за рахунок гальмування ниркової транспортної системи. При одночасному прийомі триметоприму у дозі 160 мг у комбінації з сульфаметоксазолом у дозі 800 мг 2 рази на добу та дофетилідом у дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 4 днів спостерігалось збільшення площі під кривою «концентрація - час» (AUC) дофетиліду на 103 % і максимальної плазмової концентрації (C_{max}) на 93 %. Дофетилід може спричиняти серйозні шлуночкові аритмії, асоційовані з подовженням інтервалу QT, у тому числі двонаправлену шлуночкову тахікардію (піруетного типу), що прямо залежать від плазмової концентрації дофетиліду. Одночасний прийом дофетиліду і триметоприму протипоказаний.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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 ($MIK_{90} \leq 2$ 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 ($MIK_{90} = 4$ 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 ($MIK_{90} \geq 8$ 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,** MIK (мг/мл) ТМ + СМЗ
Чутливі	□ 16	□ 2 + □ 38
Частково чутливі	11-15	4 + 76
Стійкі	□ 10	□ 8 + □ 152

Диск: 1,25 мг триметоприму і 23,75 мг 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 плазмова концентрація 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 плазмова концентрація сульфаметоксазолу і триметоприму у більшості випадків на 50-100 % вища, ніж після одноразового перорального прийому. Невень 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 1,2-1,5 л/кг та 0,15-0,36 л/кг відповідно.

При вищезгаданих концентраціях 42-46 % триметоприму і 66 % 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.

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.

Метаболізм

Близько 50-70 % дози триметоприму і 10-30 % сульфаметоксазолу виводиться з сечею у незміненому вигляді. Основні метаболіти триметоприму – 1- і 3-оксиди і 3'- і 4'-гідрокси похідні; деякі з метаболітів є активними. Сульфаметоксазол метаболізується у печінці переважно шляхом N₄-ацетилювання і меншою мірою шляхом глюкуронізації; 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 канальцевої секреції. Концентрація триметоприму і сульфаметоксазолу в сечі є приблизно у 100 та 5 разів вищою, ніж відповідна концентрація у плазмі крові.

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

У пацієнтів літнього віку, а також у пацієнтів із порушенням функції нирок періоди напіввиведення обох компонентів препарату збільшуються, що зумовлює необхідність у відповідній корекції дози.

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

Фармацевтичні характеристики.

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

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.

Грензахерштрассе 124, СН-4070 Базель, Швейцарія.