

## **ИНСТРУКЦИЯ**

по медицинскому применению лекарственного препарата

**БАКТРИМ® (ВАСТРИМ®)**

### **Регистрационный номер**

П N014160/01

### **Торговое наименование**

Бактрим®

### **Международное непатентованное или группировочное наименование**

Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол + Триметоприм]

### **Лекарственная форма**

Суспензия для приема внутрь

### **Состав**

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

*действующие 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 70% (некристаллизованный) – 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> часто бывает эффективен в отношении возбудителей, устойчивых к одному из его компонентов.

*In vitro* антибактериальное действие препарата Бактрим<sup>®</sup> 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* ( $\beta$ -лактамазообразующие и  $\beta$ -лактамазонеобразующие штаммы), *Haemophilus parainfluenzae*, *E. coli*, *Citrobacter freundii*, другие виды *Citrobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, другие виды *Klebsiella*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens*, *Serratia 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 lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (главным образом, *A. baumannii*), *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 |
| <i>Enterobacteriaceae</i>           | Чувствительные          | ≥16   | ≤2                               | ≤38              |
|                                     | Частично чувствительные | 11-15   | -                                | -                |
|                                     | Устойчивые              | ≤10   | ≥4                               | ≥76              |
| <i>Acinetobacter spp.</i>           | Чувствительные          | ≥16   | ≤2                               | ≤38              |
|                                     | Частично чувствительные | 11-15   | -                                | -                |
|                                     | Устойчивые              | ≤10   | ≥4                               | ≥76              |
| <i>Burkholderia cepacia</i>         | Чувствительные          | ≥16   | ≤2                               | ≤38              |
|                                     | Частично чувствительные | 11-15   | -                                | -                |
|                                     | Устойчивые              | ≤10   | ≥4                               | ≥76              |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | Чувствительные          | ≥16   | ≤2                               | ≤38              |
|                                     | Частично чувствительные | 11-15   | -                                | -                |

|   |                         |           |             |            |
|---|-------------------------|-----------|-------------|------------|
|   | Устойчивые              | $\leq 10$ | $\geq 4$    | $\geq 76$  |
| Прочие бактерии,<br>помимо<br><i>Enterobacteriaceae</i> ***       | Чувствительные          | -         | $\leq 2$    | $\leq 38$  |
|   | Частично чувствительные | -         | -           | -          |
|   | Устойчивые              | -         | $\geq 4$    | $\geq 76$  |
| <i>Staphylococcus</i> spp.  | Чувствительные          | $\geq 16$ | $\leq 2$    | $\leq 38$  |
|   | Частично чувствительные | 11-15     | -           | -          |
|   | Устойчивые              | $\leq 10$ | $\geq 4$    | $\geq 76$  |
| <i>Enterococcus</i> spp.  | Чувствительные          | $\geq 16$ | $\leq 0.5$  | $\leq 9.5$ |
|   | Частично чувствительные | 11-15     | 1-2         | 19-38      |
|   | Устойчивые              | $\leq 10$ | $\geq 4$    | $\geq 76$  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                   | Чувствительные          | $\geq 19$ | $\leq 0.5$  | $\leq 9.5$ |
|   | Частично чувствительные | 16-18     | 1-2         | 19-38      |
|   | Устойчивые              | $\leq 15$ | $\geq 4$    | $\geq 76$  |
| <i>Haemophilus influenzae</i> & <i>Haemophilus parainfluenzae</i> | Чувствительные          | $\geq 16$ | $\leq 0.5$  | $\leq 9.5$ |
|   | Частично чувствительные | 11-15     | 1-2         | 19-38      |
|   | Устойчивые              | $\leq 10$ | $\geq 4$    | $\geq 76$  |
| <i>Neisseria meningitidis</i>                                     | Чувствительные          | $\geq 30$ | $\leq 0.12$ | $\leq 2.4$ |
|   | Частично чувствительные | 26-29     | 0.25        | 4.75       |
|   | Устойчивые              | $\leq 25$ | $\geq 0.5$  | $\geq 9.5$ |

\* 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 исключить 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<sub>4</sub>-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. Общй 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 общй 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 общго клиренса триметоприма у пожилых пациентов. Фармакокинетика сульфаметоксазола менее зависима от возраста, так как почечный клиренс сульфаметоксазола составляет лишь 20% от его общго 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.

Нельзя исключить увеличение риска спонтанных абортов в 2-3.5 раза у женщин, получавших только триметоприм или триметоприм в комбинации с сульфаметоксазолом в течение первого триместра беременности, по сравнению с женщинами, которые не получали антибиотики или получали антибиотики пенициллинового ряда.

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,<br>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 случаях)                        | 6 (30 мл) | 6 (30 мл) |

#### ***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<sup>2</sup>/сутки и сульфаметоксазола 750 мг/м<sup>2</sup>/сутки, разделенная 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<sup>®</sup> 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 ( $\geq 10\%$ ), часто ( $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ), нечасто ( $\geq 0.1\%$  и  $< 1\%$ ), редко ( $\geq 0.01\%$  и  $< 0.1\%$ ), очень редко ( $< 0.01\%$ ), частота неизвестна (не может быть вычислена на основе имеющихся данных).

| Система/ орган/<br>класс                           | Часто | Нечасто                       | Редко   | Очень редко  | Частота не-<br>известна |
|--|-------|-------------------------------|---|--|-------------------------|
| 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, ангионевро- |                         |

|   |  |          |  |  |  |
|---|--|----------|--|--|--|
|   |  |          |  | тический<br>отек, анафи-<br>лактоидные<br>реакции, сы-<br>вороточная<br>болезнь) |  |
| Нарушения со<br>стороны обмена<br>веществ и пита-<br>ния                  |  |          | Гипоглике-<br>мия  |  |  |
| Нарушения пси-<br>хики  |  |          | Галлюцина-<br>ции  |  |  |
| Нарушения со<br>стороны нервной<br>системы                                |  | Судороги | Нейропатия<br>(включая пе-<br>риферические<br>невриты и<br>парестезии) | Атаксия,<br>асептический<br>менин-<br>гит/менинге-<br>альная симп-<br>томатика   | Церебраль-<br>ный васку-<br>лит  |
| Нарушения со<br>стороны органа<br>зрения                                  |  |          |  | Увеит  | Ретиналь-<br>ный васку-<br>лит   |
| Нарушения со<br>стороны органа<br>слуха и лаби-<br>ринтные наруше-<br>ния |  |          |  | Системное и<br>несистемное<br>головокруже-<br>ние                                |  |
| Нарушения со<br>стороны сердеч-<br>но-сосудистой<br>системы               |  |          |  | Аллергиче-<br>ский миокар-<br>дит, пурпура,<br>пурпура<br>Шенлейн-<br>Геноха     | Васкулит,<br>некротизи-<br>рующий<br>васкулит,<br>гранулема-<br>тоз с поли-<br>ангиитом,<br>узелковый<br>периартери-<br>ит |

|  |  |  |                   |   |  |
|--|--|--|-------------------|---|--|
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения |  |  |                   | Легочные инфильтраты  | Легочный васкулит                      |
| 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 со-                                     |  |  |                   | Рабдомиолиз   | Артралгия, миалгия                     |

|  |   |                         |                        |   |                              |
|--|---|-------------------------|------------------------|---|------------------------------|
| единительной ткани                                   |   |                         |                        |   |                              |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей     | Повышение концентрации азота в крови, повышение уровня креатинина | Нарушение функции почек | Кристаллурия           | Интерстициальный нефрит, усиление диуреза |                              |
| Беременность, послеродовые и перинатальные состояния |   |                         |                        |   | Спонтанный аборт             |
| 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.

*Нарушения 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 разви-

тию 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 (подщелачивание 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 фолиат 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 (ОСТ2), а также слабым ингибитором изофермента CYP2C8. Сульфаметоксазол является слабым ингибитором изофермента CYP2C9.

*Системная экспозиция препаратов, транспортируемых ОСТ2 (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 фармакодинамиче-

ского 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 выведения 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 триметопримом-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 триметоприм-сульфаметоксазола пациентам, которые получают пириметамин для профилактики малярии в дозах более 25 мг в неделю, у них может развиваться мегалобластная анемия.

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

*Нарушения со стороны почек:* сульфонамиды, включая препарат Бактрим<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> 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**

Суспензия для приема внутрь 240 мг/5 мл

По 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°C.

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

Senexi 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](http://www.roche.ru)