МИНЗДРАВ РОССИИ
П N000743/01-060820
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Двасептол®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Двасептол®

Международное непатентованное или группировочное наименование: ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Одна таблетка содержит:

действующие вещества: сульфаметоксазол – 0,1 г (100 мг) или 0,4 г (400 мг) и триметоприм – 0,02 г (20 мг) или 0,08 г (80 мг);

вспомогательные вещества: сахар молочный (лактоза), крахмал картофельный, повидон, кальция стеарат.

Описание

Таблетки белого или белого с кремоватым оттенком цвета плоскоцилиндрической формы с фаской. Для дозировки 480 мг с фаской и риской.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство комбинированное

Код АТХ: J01EE01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Комбинированный антибактериальный препарат, состоящий из сульфаметоксазола и триметоприма. Сульфаметоксазол, сходный по строению с пара-аминобензойной кислотой (ПАБК), нарушает синтез дигидрофолиевой кислоты в бактериальных клетках, препятствуя включению ПАБК в ее молекулу. Триметоприм усиливает действие сульфаметоксазола, нарушая восстановление дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую – активную форму фолиевой кислоты, ответственную за белковый обмен и деление микробной клетки.

Является бактерицидным препаратом широкого спектра действия, активен в отношении следующих микроорганизмов: *Streptococcus spp.* (гемолитические штаммы более

чувствительны к пенициллину), *Staphylococcus spp., Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae, Escherichia coli* (включая энтеротоксогенные штаммы), *Salmonella spp.* (включая *Salmonella typhi* и *Salmonella paratyphi*); *Vibrio cholerae*, *Bacillus anthracis, Haemophilus influenzae* (включая ампициллиноустойчивые штаммы), *Listeria spp., Nocardia asteroides, Bordetella pertussis, Enterococcus faecalis, Klebsiella spp., Proteus spp., Pasteurella spp., Francisella tularensis, Brucella spp., Mycobacterium spp.* (в том числе *Mycobacterium leprae*), *Citrobacter spp., Enterobacter spp., Legionella pneumophila, Providencia*, некоторые виды *Pseudomonas* (кроме *Pseudomonas aeruginosa*), *Serratia marcescens, Shigella spp., Yersinia spp., Morganella spp., Pneumocystis carinii, Chlamydia spp.* (в том числе *Chlamydia trachomatis, Chlamydia psittaci*); простейшие: *Plasmodium spp., Toxoplasma gondii,* натогенные грибы, *Actinomyces israelii, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Leishmania spp.*.

Устойчивы к препарату: *Corynebacterium spp., Pseudomonas aeruginosa, Mycobacterium tuberculosis, Treponema spp., Leptospira spp.,* вирусы.

Угнетает жизнедеятельность кишечной палочки, что приводит к уменьшению синтеза тиамина, рибофлавина, никотиновой кислоты и других витаминов группы В в кишечнике.

Продолжительность терапевтического действия составляет 7 часов.

Фармакокинетика

При приеме внутрь оба компонента препарата полностью всасываются из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация активных компонентов препарата наблюдается через 1-4 часа.

Триметоприм отличается хорошим проникновением в клетки и через тканевые барьеры – в легкие, почки, простаты, желчь, слюну, мокроту, ликвор. Связывание триметоприма с белками 50 %, период полувыведения его в норме от 8,6 до 17 часов.

Основной путь выведения триметоприма – через почки, 50 % в неизмененном виде. Сульфаметоксазол: связывание его с белками плазмы 66 %, период полувыведения от 9 до 11 часов в норме. Основной путь элиминации – почки, причем, от 15 до 30 % в активной форме.

Показания к применению

Препарат применяют для лечения инфекций: дыхательных путей (бронхит, пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры, отит, синусит), мочеполовой системы (пиелонефрит, уретрит, сальпингит, простатит), в том числе гонорейной природы, желудочно-кишечных (дизентерия, холера, брюшной тиф, паратиф, диарея), кожи и мягких тканей (пиодермия, фурункулез и др.).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ко-тримоксазолу, триметоприму, сульфаниламидам или какому-либо составляющему препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы), установленный диагноз повреждения паренхимы печени, тяжелая почечная недостаточность если нет возможности определения концентрации препарата в плазме крови (не рекомендуется применение при клиренсе креатинина ниже 15 мл/мин), тяжелые гематологические заболевания (апластическая анемия, В-12-дефицитная анемия, агранулоцитоз, лейкопения, мегалобластная анемия, гипербилирубинемия у детей, связанная с дефицитом фолиевой кислоты), дефицит глюкозо-6- фосфатдегидрогеназы (вероятность развития гемолиза); одновременный прием с дофетилидом, паклитакселом и амиодароном; следует избегать одновременного применения с клозапином, поскольку известна способность последнего вызывать агранулоцитоз; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

Препарат следует с осторожностью применять у пациентов с дефицитом фолиевой кислоты, бронхиальной астмой и заболеваниями щитовидной железы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

Поскольку триметоприм и сульфаметоксазол проникают через плацентарный барьер и, таким образом, могут повлиять на обмен фолиевой кислоты, при беременности (I–II триместр) ко-тримоксазол следует назначать только в том случае, если ожидаемая польза от его применения превосходит возможный риск для плода. В ходе терапии ко-тримоксазолом беременным женщинам, а также женщинам, планирующим беременность, рекомендуется назначать по 5 мг фолиевой кислоты в сутки. В III триместре беременности применение ко-тримоксазола противопоказано из-за возможного риска ядерной желтухи у новорожденных.

Период грудного вскармливания

Триметоприм и сульфаметоксазол проникают в грудное молоко. Несмотря на то, что с грудным молоком к ребенку попадает малое количество ко-тримоксазола, рекомендуется

сопоставить возможный риск для грудного ребенка (ядерная желтуха, гиперчувствительность) с ожидаемым терапевтическим эффектом для матери. При назначении препарата следует рассмотреть вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь после еды с достаточным количеством жидкости.

Доза назначается индивидуально.

Детям от 3 до 5 лет: по 2 таблетки (120 мг) 2 раза в день.

Детям от 6 до 12 лет: по 4 таблетки (120 мг) или по 1 таблетке (480 мг) 2 раза в день.

При пневмонии – 100 мг/кг/сут (из расчёта сульфаметоксазола), интервал между приемами – 6 часов, курс лечения – 14 дней.

При гонорее – 2 г сульфаметоксазола 2 раза в сутки с интервалом 12 часов.

Взрослым и детям старше 12 лет: по 960 мг 2 раза в сутки, при длительной терапии по 480 мг 2 раза в сутки.

Продолжительность курса лечения от 5 до 14 дней. При тяжелом течении и/или при хронической форме инфекционных заболеваний допустимо увеличение разовой дозы на 30-50 %.

В случае продления курса лечения более 5 дней и/или увеличения дозы необходимо проводить гематологический контроль; в случае изменения картины крови необходимо назначение фолиевой кислоты по 5-10 мг в сутки.

Дозировка у пациентов с почечной недостаточностью: у пациентов с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин следует применять половину стандартной дозы; если клиренс креатинина менее 15 мл/мин не рекомендуется применять ко-тримоксазол.

В случае пропуска приема дозы препарат следует принять как можно скорее, за исключением случаев, когда приближается время приема следующей дозы. Тогда предыдущую дозу следует пропустить. Не следует принимать двойную дозу с целью восполнения пропущенной дозы.

Побочное действие

Обычно препарат хорошо переносится.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение; в отдельных случаях – асептический менингит, депрессия, апатия, тремор, периферические невриты.

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм, удушье, кашель, легочные инфильтраты.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, снижение аппетита, диарея, гастрит, боль в животе, глоссит, стоматит, холестаз, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гепатит, иногда с холестатической желтухой, гепатонекроз, псевдомембранозный энтероколит, панкреатит.

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, мегалобластная анемия, апластическая и гемолитическая анемия, эозинофилия, гипопротромбинемия, метгемоглобинемия.

Со стороны мочевыделительной системы: полиурия, интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, кристаллурия, гематурия, повышение концентрации мочевины, гиперкреатининемия, токсическая нефропатия с олигурией и анурией.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия.

Аллергические реакции: зуд, фотосенсибилизация, крапивница, лекарственная лихорадка, сыпь, мультиформная экссудативная эритема (в том числе синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некроз (синдром Лайелла), эксфолиативный дерматит, аллергический миокардит, повышение температуры тела, ангионевротический отек, гиперемия склер.

Прочие: гипогликемия, гиперкалиемия, гипонатриемия.

Передозировка

Неизвестно какая доза ко-тримоксазола может быть опасна для жизни. При передозировке сульфонамидом отмечаются: отсутствие аппетита, кишечная колика, тошнота, рвота, головокружение, головная боль, сонливость, потеря сознания. Может также наступить лихорадка, гематурия, кристаллурия. Позднее могут развиться угнетение костного мозга и желтуха. После острого отравления триметопримом могут наступить тошнота, рвота, головокружение, головная боль, депрессия, расстройство сознания, угнетение функции костного мозга. Лечение основывается на отмене препарата и удалении его из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка – не позднее 2 ч после приема препарата или следует вызвать рвоту), обильное питье, если диурез является недостаточным, а функция почек сохранена. Ввести фолинат кальция (5-10 мг/сут). Кислая среда мочи ускоряет выведение триметоприма, но может также увеличить риск кристаллизации сульфонамида в почках. Следует контролировать картину крови, состав электролитов в плазме и другие биохимические параметры.

Гемодиализ является умеренно эффективным, а перитонеальный диализ неэффективен. Хроническое отравление: применение высоких доз ко-тримоксазола в течение

продолжительного периода может привести к угнетению функции костного мозга, проявляющееся тромбоцитопенией, лейкопенией или мегалобластной анемией.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ко-тримоксазол не рекомендуется принимать одновременно с тиазидными диуретиками из-за риска тромбоцитопении (кровоточивости). Ко-тримоксазол увеличивает антикоагулянтную активность непрямых антикоагулянтов, а также действие гипогликемических лекарственных средств (ЛС) и метотрексата. Снижает интенсивность печеночного метаболизма фенитоина (удлиняет его $T_{1/2}$ на 39 %) и варфарина, усиливая их эффект.

Рифампицин сокращает $T_{1/2}$ триметоприма.

Пириметамин в дозах, превышающих 25 мг/нед, увеличивает риск развития мегалобластной анемии.

Диуретики (чаще тиазиды) увеличивают риск развития тромбоцитопении.

Снижают эффект бензокаин, прокаин, прокаинамид (и другие ЛС, в результате гидролиза которых образуется ПАБК).

Между диуретиками (тиазиды, фуросемид и др.) и пероральными гипогликемическими ЛС (производные сульфонилмочевины), с одной стороны, и противомикробными сульфаниламидами – с другой, возможно развитие перекрестной аллергической реакции.

Фенитоин, барбитураты, пара-аминосалициловая кислота усиливают проявления дефицита фолиевой кислоты.

Производные салициловой кислоты усиливают действие.

Аскорбиновая кислота, гексаметилентетрамин (и другие ЛС, закисляющие мочу) увеличивают риск развития кристаллурии.

Колестирамин снижает абсорбцию, поэтому его следует принимать через 1 час после или за 4-6 часов до приема ко-тримоксазола.

ЛС, угнетающие костномозговое кроветворение, увеличивают риск миелосупрессии.

Может увеличивать концентрацию дигоксина в плазме у некоторых пациентов пожилого возраста. Может снижать эффективность трициклических антидепрессантов. У пациентов после трансплантации почек, принимающих ко-тримоксазол и циклоспорин, отмечается проходящее нарушение функции трансплантированной почки, проявляющееся повышением концентрации креатинина в сыворотке, что вероятно вызвано действием триметоприма.

Снижает надежность пероральной контрацепции (угнетает кишечную микрофлору и уменьшает кишечно-печеночную циркуляцию гормональных соединений).

Особые указания

Препарат следует назначать только в тех случаях, когда преимущество такой комбинированной терапии перед другими антибактериальными монопрепаратами превышает возможный риск. Поскольку чувствительность бактерий к антибактериальным препаратам *in vitro* изменяется в разных географических областях и во времени, при выборе препарата следует учитывать местные особенности бактериальной чувствительности.

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

Нарушения со стороны почек: сульфонамиды, включая препарат Двасептол®, 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 Двасептол® (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 Двасептол® должна быть как можно более короткой, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. При нарушении функции почек дозу следует скорректировать согласно указаниям раздела «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 Двасептол® 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 Двасептол® не следует назначать пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, 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 Двасептол® необходимо регулярно определять число форменных элементов крови. При значительном снижении числа любых клеток крови препарат Двасептол® следует отменить.

Пациентам, длительно получающим лечение препаратом Двасептол® (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 результаты лабораторных исследований: триметоприм может изменить результаты определения уровня метотрексата в сыворотке, проводимого энзиматическим методом, однако не влияет на результат при выборе радиоиммунологического метода. Ко-тримоксазол может повышать на 10 % результаты реакции Яффе с пикриновой кислотой для количественного определения креатинина.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Лекарственный препарат, как правило не влияет на психофизические способности и возможность обслуживать движущиеся механизмы, а также управлять транспортным средством во время движения.

Но если появятся такие нежелательные симптомы, как головная боль, тремор, нервозность, чувство усталости, следует быть предельно осторожным во время управления транспортным средством и облуживания машин.

Форма выпуска

Таблетки по 120 мг и 480 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

2 контурные упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/Организация, принимающая претензии потребителей

АО «Валента Фарм»

141101, Россия, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.

Тел. +7 (495) 933 48 62,

факс +7 (495) 933 48 63.

Руководитель дирекции
по регистрации ЛС и БАД
АО «Валента Фарм» Н.В. Прилипухова