

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Ко-тримоксазол Дж

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП - 008476-190822

СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Ко-тримоксазол Дж

Международное непатентованное или группировочное наименование:

ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм]

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл концентрата содержит:

действующие вещества: сульфаметоксазол – 80,00 мг, триметоприм – 16,00 мг

вспомогательные вещества:

пропиленгликоль 400,0 мг; этанол (спирт этиловый 96 %) 100,0 мг; бензиловый спирт 10,0 мг; натрия дисульфит 1,0 мг; натрия гидроксид 12,63 мг; натрия гидроксида 10 % раствор q.s. до pH 9,5–11,0; вода для инъекций до 1,0 мл.

Описание

Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Противомикробное средство комбинированное

Код АТХ: J01EE01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Комбинированное бактерицидное химиотерапевтическое средство.

Ко-тримоксазол 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, ко-тримоксазол часто бывает эффективен в отношении возбудителей, устойчивых к одному из его компонентов.

In vitro антибактериальное действие ко-тримоксазола охватывает широкий спектр грамположительных и грамотрицательных патогенных микроорганизмов, хотя чувствительность может зависеть от географического местоположения.

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

Кокки: *Branhamella catarrhalis*.

Грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae* (β -лактамазообразующие и β -лактамазонеобразующие штаммы), *Haemophilus parainfluenzae*, *E. coli*, *Citrobacter freundii*, другие виды *Citrobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, другие виды *Klebsiella*, *Enterobacteriaceae*, *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 spp.*, *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*, *Providentia rettgeri*, другие виды *Providentia*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Stenotrophomonas maltophilia* (ранее называвшаяся *Xanthomonas maltophilia*).

Различные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter Iwoffi*, *Acinetobacter anitratus* (главным образом, *A. baumannii*), *Aeromonas hydrophilia*.

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

Mycoplasma spp., *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*.

Если препарат назначается эмпирически, необходимо учитывать местные особенности устойчивости к ко-тримоксазолу [сульфаметоксазол+триметоприм] 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 ко-тримоксазолу 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	Метод разведения**, МПК (мкг/мл)	
			триметоприм	сульфаметоксазол

		подавления роста (мм)		
<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	≤ 10	≥ 4	≥ 76
Прочие бактерии, помимо <i>Enterobacteriaceae</i> ***	Чувствительные	-	≤ 2	≤ 38
	Частично чувствительные	-	-	-
	Устойчивые	-	≥ 4	≥ 76
<i>Staphylococcus spp.</i>	Чувствительные	≥ 16	≤ 2	≤ 38
	Частично чувствительные	11-15	-	-
	Устойчивые	≤ 10	≥ 4	≥ 76
<i>Enterococcus spp.</i>	Чувствительные	≥ 16	$\leq 0,5$	$\leq 9,5$
	Частично чувствительные	11-15	1-2	19-38
	Устойчивые	≤ 10	≥ 4	≥ 76
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Чувствительные	≥ 19	$\leq 0,5$	$\leq 9,5$
	Частично чувствительные	16-18	1-2	19-38
	Устойчивые	≤ 15	≥ 4	≥ 76

<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Чувствительные	≥16	≤0,5	≤9,5
	Частично чувствительные	11-15	1-2	19-38
	Устойчивые	≤10	≥4	≥76
<i>Neisseria meningitidis</i>	Чувствительные	≥30	≤0,12	≤2,4
	Частично чувствительные	26-29	0,25	4,75
	Устойчивые	≤25	≥0,5	≥9,5

* Диск: 1,25 мкг триметоприма и 23,75 мкг сульфаметоксазола.

** Триметоприм и сульфаметоксазол в соотношении 1:19.

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

Фармакокинетика

Всасывание

Максимальная концентрация сульфаметоксазола и триметоприма, определяемая через 1 час, является более высокой и достигается быстрее после внутривенного введения ко-тримоксазола 80 мг/16 мг в 1 мл, по сравнению с концентрацией, получаемой после приема внутрь в эквивалентной дозе. Концентрация в плазме крови, период полувыведения и степень экскреции с мочой после приема ко-тримоксазола внутрь в основном были такие же, как при внутривенном введении.

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

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

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

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

Метаболизм

Приблизительно 30% дозы триметоприма подвергается метаболизму. Согласно результатам исследования *in vitro* с печеночными микросомами человека, нельзя исключать роль изоферментов CYP3A4, CYP1A2 и CYP2C9 в окислительном метаболизме триметоприма. Основными метаболитами триметоприма являются 1- и 3-оксиды и 3'- и 4'- гидроксипроизводные. Некоторые метаболиты обладают антимикробной активностью.

Около 80% дозы сульфаметоксазола метаболизируется в печени, преимущественно путем N₄-ацетилирования и в меньшей степени путем конъюгации с глюкуроновой кислотой. Сульфаметоксазол подвергается окислительному метаболизму. Первая ступень окисления, приводящая к образованию производных гидроксиламина, катализируется изоферментом CYP2C9.

Выведение

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

Оба вещества, а также их метаболиты, выводятся почти исключительно через почки, как путем клубочковой фильтрации, так и канальцевой секреции, вследствие чего концентрации обоих активных веществ в моче значительно выше, чем в крови. Приблизительно две трети дозы триметоприма и одна пятая дозы сульфаметоксазола выводятся почками в неизменном виде. Общий плазменный клиренс триметоприма составляет 1,9 мл/мин/кг, сульфаметоксазола - 0,32 мл/мин/кг. Небольшая часть активных веществ выводится кишечником.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Дети

Фармакокинетика триметоприма и сульфаметоксазола зависит от возраста (согласно результатам исследований у детей с нормальной функцией почек). Отмечается снижение скорости выведения сульфаметоксазола+ триметоприма у детей до 2-х месяцев, однако затем скорость выведения и общий клиренс возрастают, а период полувыведения уменьшается. Данные изменения фармакокинетики наиболее заметны у новорожденных в возрасте 1,7–24 месяцев и уменьшаются с возрастом (если сравнивать детей в возрасте от 1 до 3,6 лет, от 7,5 до 10 лет и взрослых пациентов).

Пациенты пожилого и старческого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Рекомендуется повышать дозу ко-тримоксазола 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 ко-тримоксазола у детей с нарушением функции почек должна быть рассчитана в соответствии с функцией почек.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к ко-тримоксазолу микроорганизмами*:

- тяжелые неосложненные инфекции мочевыводящих путей, мягкий шанкр;
- инфекции дыхательных путей: хронический бронхит, лечение и профилактика пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii* (ранее *P. carinii*);
- инфекции ЛОР-органов: средний отит (у детей);
- инфекции ЖКТ: брюшной тиф и паратиф, холера, дизентерия, гастроэнтериты, вызванные энтеротоксичными штаммами *Escherichia coli*;
- лечение и профилактика токсоплазмоза
- другие бактериальные инфекции: нокардиоз, бруцеллез, актиномикоз, южноамериканский бластомикоз.

* Для терапии неосложненных инфекций мочевыводящих путей легкого течения рекомендуется применение эффективного антибактериального монопрепарата. Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных лекарственных препаратов.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ко-тримоксазолу, сульфаниламидам, триметоприму или к другим компонентам препарата в анамнезе;
- выраженные поражения паренхимы печени;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 15 мл/мин);
- заболевания крови (апластическая анемия, В12-дефицитная анемия, агранулоцитоз, лейкопения, мегалобластная анемия, вследствие дефицита фолиевой кислоты);
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- детский возраст до 3 лет (за исключением лечения или профилактики пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*);
- III триместр беременности;
- период грудного вскармливания;
- в комбинации с дофетилидом, паклитакселом и амиодароном;
- следует избегать одновременного применения с клозапином, поскольку известна способность последнего вызывать агранулоцитоз;
- лекарственная тромбоцитопения, связанная с приемом сульфаниламидов и/или триметоприма в анамнезе;
- следует избегать введение препарата пациентам с диагностированной порфирией или пациентам, у которых существует риск развития острой порфирии.

С осторожностью

Нарушение функции щитовидной железы, бронхиальная астма, дефицит фолиевой кислоты; I–II триместр беременности; в комбинации с препаратами, метаболизирующимися преимущественно изоферментами CYP2C8 и CYP2C9; одновременное применение ингибиторов АПФ (ангиотензинпревращающего фермента), блокаторов ангиотензиновых рецепторов, калийсберегающих диуретиков и преднизолонa; заболевания печени, алкоголизм, черепно-мозговая травма или заболевания головного мозга, детский возраст от 3 лет; пожилой возраст.

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 как триметоприм, так 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

Как триметоприм, так 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

Внутривенно капельно.

Ко-тримоксазол Дж, концентрат для приготовления раствора для инфузий, предназначен только для внутривенного введения, и его следует разводить непосредственно перед применением.

После введения препарата Ко-тримоксазол Дж в раствор для инфузий полученную смесь необходимо энергично встряхнуть с целью полного смешивания. В случае обнаружения осадка или появления кристаллов до смешивания или во время инфузии, смесь следует уничтожить и приготовить новую.

Рекомендуется следующая схема разведения препарата Ко-тримоксазол Дж:

1 ампула (5 мл препарата) в 125 мл раствора для инфузий

2 ампулы (10 мл препарата) в 250 мл раствора для инфузий

3 ампулы (15 мл препарата) в 500 мл раствора для инфузий

Допускается применение следующих растворов для инфузий для разведения препарата Ко-тримоксазол Дж:

- 5% и 10% раствор декстрозы;

- 0,9% раствор натрия хлорида;
- раствор Рингера;
- 0,45% раствор натрия хлорида с 2,5% раствором декстрозы.

Приготовленный раствор для инфузий препарата Ко-тримоксазол Дж не следует смешивать с другими лекарственными препаратами или отличными от вышеперечисленных растворами для инфузий.

Продолжительность инфузии должна составлять примерно 60–90 минут и зависит от степени гидратации пациента. Если пациенту противопоказано введение большого количества жидкости, допускается применение более высокой концентрации ко-тримоксазола - 5 мл в 75 мл 5% декстрозы. Неиспользованный раствор следует вылить.

Острые инфекции

Взрослые и дети в возрасте старше 12 лет: обычно применяют по 2 ампулы (10 мл) каждые 12 часов.

Дети в возрасте от 3 до 12 лет: из расчета 30 мг сульфаметоксазола и 6 мг триметоприма на кг массы тела в сутки, в 2 введения.

Схема дозирования препарата Ко-тримоксазол Дж (перед введением препарат следует развести, как описано выше):

- *дети в возрасте от 3 до 5 лет:* 2,5 мл каждые 12 часов.
- *дети в возрасте от 6 до 12 лет:* 5 мл каждые 12 часов.

В случае очень тяжелых инфекций во всех возрастных группах дозы можно увеличить на 50%.

Лечение следует проводить в течение как минимум 5 дней или в течение 2-х дней после исчезновения симптомов заболевания.

Пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (ранее *P. carinii*)

Лечение

Из расчета 100 мг сульфаметоксазола и 20 мг триметоприма на кг массы тела в сутки в 2 или более разделенных дозах. При первой возможности пациент должен перейти на пероральную форму ко-тримоксазола. Курс лечения не должен превышать 14 дней. Целью терапии является достижение максимальной концентрации триметоприма в плазме, больше или равной 5 мкг/мл (определяемой у пациентов, получающих препарат внутривенно капельно в течение 1 ч).

Профилактика

Обычное дозирование в течение всего времени подверженности риску.

Токсоплазмоз

Единого мнения относительно наиболее приемлемой дозировки для лечения или профилактики данного состояния нет. Решение следует принимать на основании клинической практики. Для профилактики, однако, могут применяться дозировки, показанные для профилактики пневмоцистной пневмонии.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

При нормальной функции почек назначают обычную дозу для взрослых.

Пациенты с нарушениями функции печени

Данные относительно режима дозирования у пациентов с нарушениями функции печени отсутствуют.

Пациенты с почечной недостаточностью: в случае взрослых и детей старше 12 лет (данные относительно детей в возрасте младше 12 лет отсутствуют) с почечной недостаточностью дозирование препарата следует модифицировать в зависимости от клиренса креатинина.

Клиренс креатинина, мл/мин	Рекомендуемый режим дозирования
Выше 30 мл/мин	Обычная доза
От 15 до 30 мл/мин	½ обычной дозы
Менее 15 мл/мин	Применение не рекомендуется

Рекомендуется определение концентрации сульфаметоксазола в сыворотке каждые 2–3 дня в образцах, взятых спустя 12 ч после введения препарата Ко-тримоксазол Дж. Если общая концентрация сульфаметоксазола превышает 150 мкг/мл, лечение следует прекратить до момента снижения концентрации менее 120 мкг/мл.

Побочное действие

В рекомендованных дозах ко-тримоксазол (сульфаметоксазол+ триметоприм) обычно хорошо переносится. Самыми частыми побочными действиями являются кожная сыпь и желудочно-кишечные расстройства.

Частота побочных реакций определяется в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

редко: лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, анемия (мегалобластная, гемолитическая/ аутоиммунная или апластическая);

очень редко: агранулоцитоз, метгемоглобинемия, панцитопения, эозинофилия.

Нарушения психики:

редко: галлюцинации, депрессия.

Нарушения со стороны органа зрения:

очень редко: увеит;

частота неизвестна: ретинальный васкулит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

очень редко: системное и несистемное головокружение, шум в ушах.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:

очень редко: аллергический миокардит, пурпура, пурпура Шенлейн-Геноха;

частота неизвестна: васкулит, некротизирующий васкулит, гранулематоз с полиангиитом, узелковый периартериит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто: повышение активности «печеночных» трансаминаз;

нечасто: гепатит, повышение концентрации билирубина;

редко: холестаза;

очень редко: холестатическая желтуха, некроз печени;

частота неизвестна: синдром «исчезающего желчного протока».

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто: сыпь, стойкая лекарственная эритема, эксфолиативный дерматит, макулопапулезная сыпь, эритема, зуд, кореподобная сыпь;

нечасто: крапивница;

очень редко: фотосенсибилизация, мультиформная эритема, синдром Стивена-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS синдром);

частота неизвестна: острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

очень редко: рабдомиолиз;

частота неизвестна: артралгия, миалгия.

Изменения лабораторных показателей:

часто: гиперкалиемия, гипонатриемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто: головная боль;

нечасто: судороги;

редко: нейропатия (включая периферические неврит и парестезию);

очень редко: атаксия, асептический менингит/ менингеальная симптоматика, дезориентация;

частота неизвестна: церебральный васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

очень редко: кашель, одышка, легочные инфильтраты;

частота неизвестна: легочный васкулит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто: тошнота, рвота;

нечасто: диарея, псевдомембранозный энтероколит;

редко: стоматит, глоссит;

частота неизвестна: острый панкреатит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто: повышение концентрации азота в крови, повышение концентрации креатинина;

нечасто: нарушения функции почек (почечная недостаточность);

редко: кристаллурия;

очень редко: интерстициальный нефрит, усиление диуреза.

Нарушения со стороны иммунной системы:

очень редко: реакция гиперчувствительности, аллергические реакции (сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции, повышение температуры, ангионевротический отек).

Нарушения обмена веществ и питания:

редко: гипогликемия.

Инфекционные и паразитарные заболевания:

нечасто: грибковые инфекции (кандидоз).

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

редко: венозная боль и флебит.

Описание отдельных нежелательных явлений

Асептический менингит

Асептический менингит быстро проходил после отмены препарата, однако во многих случаях наступал его рецидив при возобновлении применения ко-тримоксазола или одного триметоприма.

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

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

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: применение больших доз триметоприма для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, может привести к прогрессирующему, но обратимому повышению концентрации калия в сыворотке крови. Даже при применении рекомендованных доз триметоприм может способствовать развитию гиперкалиемии у пациентов с нарушением калиевого обмена, почечной недостаточностью или при одновременном приеме препаратов, способствующих развитию гиперкалиемии.

У пациентов, не имеющих диагноза сахарного диабета и получающих триметоприм-сульфаметоксазол, наблюдались случаи гипогликемии, обычно через несколько дней после начала лечения. Риск гипогликемии выше у пациентов с нарушением функции почек, заболеваниями печени, недостаточным питанием или получающих большие дозы сульфаметоксазола+триметоприма.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: описаны случаи острого панкреатита на фоне лечения ко-тримоксазолом [сульфаметоксазол+триметоприм].
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	Частота неизвестна
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		острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита)
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, мексантин и ламивудин), может увеличиваться при совместном применении ко-тримоксазола [сульфаметоксазола+ триметоприма].

Не следует одновременно применять ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+ триметоприм] 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 тяжелые 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 ко-тримоксазола [сульфаметоксазол+триметоприм].

Паклитаксел и амиодарон обладают низким терапевтическим индексом, одновременное их применение с ко-тримоксазолом [сульфаметоксазол+триметоприм] не рекомендуется.

Дапсон и ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм] могут стать причиной развития метгемоглобинемии, так как существует потенциал для их фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия. Пациентов, получающих дапсон и ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм], 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 ко-тримоксазола [сульфаметоксазол+триметоприм].

У пациентов, получающих кумарины, необходимо мониторировать свертываемость крови. Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм] может угнетать печеночный метаболизм фенитоина. После назначения стандартных доз триметоприма и сульфаметоксазола наблюдалось увеличение периода полувыведения фенитоина на 39% и уменьшение его клиренса на 27%. Пациентов, получающих фенитоин, необходимо мониторировать на предмет возникновения токсического действия фенитоина. Пациентов, получающих производные сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид и глипизид), необходимо мониторировать на предмет развития гипогликемии.

Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм] способен снижать эффективность *пероральных контрацептивов*. В ходе терапии ко-тримоксазолом женщинам рекомендуется использовать дополнительные методы контрацепции.

Одновременное применение ко-тримоксазола [сульфаметоксазол+триметоприм] и индометацина может стать причиной повышения концентрации сульфаметоксазола в плазме крови.

Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм] может повысить сывороточные концентрации *дигоксина*, особенно у пожилых пациентов, поэтому необходим мониторинг концентраций дигоксина в сыворотке.

Фармакодинамическое взаимодействие с неизвестным механизмом

Частота развития и тяжесть миелотоксичных и нефротоксичных нежелательных явлений может увеличиваться при одновременном применении ко-тримоксазола [сульфаметоксазол+триметоприм] и других *препаратов, обладающих миелосупрессивным действием* или способных вызывать нарушение функции почек (аналоги нуклеозидов, такролимус, азатиоприн или меркаптопурин). Пациентов, получающих такие препараты одновременно с ко-тримоксазолом [сульфаметоксазол+триметоприм], 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 число тромбоцитов в крови.

У пациентов, получающих ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм] 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 фолиат кальция.

Можно предполагать, что при одновременном назначении ко-тримоксазола [сульфаметоксазол+триметоприм] 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 ко-тримоксазола [сульфаметоксазол+триметоприм] и *препаратов, повышающих концентрацию калия в сыворотке крови* (таких как ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, калийсберегающие диуретики и преднизолон), за счет калийсберегающего действия ко-тримоксазола [сульфаметоксазол+триметоприм].

Лабораторные исследования

Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм] 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 ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм] следует применять 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 ко-тримоксазолом [сульфаметоксазол+триметоприм].

Нарушения со стороны почек: сульфонамиды, включая ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм], 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 ко-тримоксазола [сульфаметоксазол+триметоприм] (в том числе при терапии 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 реакция 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, с нарушением функции почек и/или печени, либо при одновременном приеме других препаратов, существует повышенный риск развития тяжелых нежелательных реакций, который в этих случаях связан с дозой и продолжительностью терапии. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах этих серьезных побочных эффектов и тщательно контролироваться на предмет возникновения кожных реакций. Риск развития тяжелых кожных реакций наиболее высок в первые несколько недель лечения. Если

появляются признаки или симптомы тяжелых кожных реакций (например, прогрессирующая сыпь, часто с волдырями или сопутствующими поражениями слизистой оболочки), терапию ко-тримоксазолом [сульфаметоксазол+триметоприм] следует прекратить. Течение данных реакций во многом определяется ранней диагностикой и немедленным прекращением приема всех подозреваемых лекарственных средств, что улучшает прогноз. После появления тяжелых кожных реакций, связанных с использованием ко-тримоксазола [сульфаметоксазол+триметоприм], пациент никогда не должен повторно применять ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм]. Продолжительность лечения ко-тримоксазолом [сульфаметоксазол+триметоприм] должна быть как можно более короткой, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста.

При нарушении функции почек дозу следует скорректировать. Пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина 15-30 мл/мин), получающих ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм], необходимо тщательно мониторировать на предмет развития симптомов токсичности (тошнота, рвота, гиперкалиемия).

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

Из-за риска развития гемолиза ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм] не следует назначать пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Как и при назначении любых сульфонамидов, необходимо соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции щитовидной железы.

Пациенты, для обмена веществ которых, характерно "медленное ацетилирование", более склонны к развитию идиосинкразии к сульфаниламидам.

Длительная терапия: при длительном применении ко-тримоксазола [сульфаметоксазол+триметоприм] необходимо регулярно определять число форменных элементов крови. При значительном снижении числа любых клеток крови препарат ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм] следует отменить.

Пациентам, длительно получающим лечение ко-тримоксазолом [сульфаметоксазол+триметоприм] (особенно при почечной недостаточности), необходимо регулярно проводить общий анализ мочи и контролировать функцию почек. Во время лечения нужно обеспечить достаточное поступление жидкости в организм и адекватный диурез для предотвращения кристаллурии.

Псевдомембранозный колит, вызываемый *Clostridium difficile*, может появляться как на фоне длительного применения, так и через 2–3 недели после прекращения лечения; проявляется диареей, лейкоцитозом, лихорадкой, болями в животе (иногда сопровождающимися выделением с каловыми массами крови и слизи). При возникновении этих явлений в легких случаях достаточно отмены лечения и применения

ионообменных смол (колестирамин, колестипол), в тяжелых случаях показано возмещение потери жидкости, электролитов и белка, назначение ванкомицина внутрь или метронидазола. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм] не следует применять в лечении фарингита, вызванного β -гемолитическими стрептококками группы А. Эрадикация этих бактерий в носоглотке данным препаратом менее эффективна, чем при применении пенициллина.

Следует избегать введение препарата пациентам с диагностированной порфирией или пациентам, находящимся в группе риска развития порфирии. Как триметоприм, так и сульфонамиды (хотя это не специфично для сульфаметоксазола), связаны с клиническими обострениями порфирии. В связи с содержанием пропиленгликоля (2000 мг на 5 мл) препарат может вызвать симптомы, сходные с симптомами, возникающими после употребления алкоголя.

В одной ампуле препарата содержится 12,4 % об этанола (спирта), т.е. до 500 мг/5 мл, что эквивалентно 11,88 мл пива или 4,95 мл вина. Это вредно для пациентов с алкогольной болезнью. Содержание алкоголя следует учитывать при применении препарата у беременных или кормящих грудью женщин, детей и пациентов из групп высокого риска, например, с заболеваниями печени или эпилепсией.

Препарат содержит натрия дисульфит (5 мг/5 мл), который в редких случаях может явиться причиной тяжелой реакции гиперчувствительности и бронхоспазма.

Препарат содержит натрия (39 мг/5 мл). Это следует принимать во внимание пациентам, которые соблюдают контролируруемую натриевую диету.

В состав препарата входят 2 антибактериальных компонента. Препарат стоит применять только в случаях, когда по мнению врача предполагаемая польза от его применения превышает любой возможный риск; следует рассмотреть возможность применения однокомпонентных эффективных антибактериальных препаратов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм] 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.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий (80 мг+16 мг) /мл.

По 5 мл в ампулы из бесцветного гидрولитического стекла (тип I). Над местом насечки ампулы находится точка белого или красного цвета, а также полоска в форме колечка желтого цвета. По 5 ампул помещают в поддон для ампул из ПВХ.
Два поддона вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности.

5 лет.

Не применять после истечения срока годности.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

"Джодас Экспоим Pvt. Лтд.", Индия

Участок 55, Фаза - 3, Биотек Парк, Каркапатла (Вилладж), Маркук (М), Сиддипет (Дистрикт), Телангана, 502 279, Индия

Владелец регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Джодас Экспоим», Россия.

140200, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Телефон: (499) 503-01-92

Email: info@jodas.ru

Директор по экономике
ООО «Джодас Экспоим»



Джиоти Лумба

139978

