

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Ко-тримоксазол**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Ко-тримоксазол

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** Ко-тримоксазол  
[Сульфаметоксазол+Триметоприм]

**Лекарственная форма:** суспензия для приема внутрь

**Состав на 100 мл:**

*Действующие вещества:* сульфаметоксазол – 4000,0 мг, триметоприм – 800,0 мг.

*Вспомогательные вещества:* метилпарагидроксибензоат (нипагин) – 30,0 мг, пропилпарагидроксибензоат (нипазол) – 10,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая и кармеллоза натрия – 1039,0 мг, камедь ксантановая (ксантановая смола) – 155,9 мг, сорбитол (сорбит) – 55225,0 мг, аспартам – 166,2 мг, ацесульфам калия – 166,2 мг, ароматизатор вишневый (ароматизатор «Вишня») – 103,9 мг, краситель красный очаровательный – 0,2 мг, глицерол (глицерин) – 13090,9 мг, вода очищенная – до 100 мл.

**Описание:** суспензия светло-розового цвета, с характерным фруктовым запахом, допускается наличие пузырьков.

**Фармакотерапевтическая группа:** противомикробное комбинированное средство

**Код АТХ:** J01EE01

**Фармакологическое действие**

**Фармакодинамика**

*Комбинированное бактерицидное химиотерапевтическое средство*

Препарат Ко-тримоксазол содержит два действующих 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 Ко-тримоксазол часто бывает эффективен в отношении возбудителей, устойчивых к одному из его компонентов.

In vitro антибактериальное действие препарата Ко-тримоксазол 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 cayentanensis*.

**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 Ко-тримоксазол назначается эмпирически, необходимо учитывать местные особенности устойчивости к препарату Ко-тримоксазол 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 Ко-тримоксазол 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 maitophilia</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	≤0,5	≤9,5
	Частично чувствительные	11-15	1-2	19-38
	Устойчивые	≤10	≥4	≥76
	Чувствительные	≥19	≤0,5	≤9,5



<i>Streptococcus pneumoniae</i>	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*

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 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 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. 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 триметоприма-сульфаметоксазола 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 возраста*

Принимая во внимание важность почечного клиренса при 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 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**

Препарат Ко-тримоксазол 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 Ко-тримоксазол следует применять только при терапии или профилактике инфекций, которые достоверно или с высокой вероятностью вызваны чувствительными к препарату бактериями или другими микроорганизмами. 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 (ангиотензинпревращающего фермента), блокаторов ангиотензиновых рецепторов, калийсберегающих диуретиков и преднизолона.

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### *Беременность*

У женщин, получающих препарат Ко-тримоксазол на ранних сроках беременности, риск развития врожденных аномалий плода не подтвердился.

Нельзя исключить увеличение риска спонтанных аборт 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) Ко-тримоксазол следует назначать только в том случае, если ожидаемая польза от его применения превосходит возможный риск для плода. В ходе терапии препаратом Ко-тримоксазол беременным женщинам, а также женщинам, планирующим

беременность, рекомендуется назначать по 5 мг фолиевой кислоты в сутки. На поздних сроках беременности необходимо избегать применения препарата Ко-тримоксазол 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 Ко-тримоксазол, 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.

Перед употреблением взболтать до получения однородной суспензии.

Для облегчения дозирования следует использовать мерную ложку или мерный шприц, вложенные в пачку.

5 мл суспензии соответствует 200 мг сульфаметоксазола и 40 мг триметоприма.

#### **Стандартное дозирование**

Взрослые и дети старше 12 лет с интервалом в 12 часов:

	Суспензия для приема внутрь	
	утро	вечер
Стандартная доза	20 мл	20 мл
Минимальная доза и доза для длительного лечения (более 14 суток)	10 мл	10 мл
Повышенная доза (в особо тяжелых случаях)	30 мл	30 мл

#### **Продолжительность лечения**

При острых инфекциях препарат Ко-тримоксазол 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 20 мл 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 40-60 мл 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
8	5 мл
16	10 мл
24	15 мл
32	20 мл
40	25 мл
48	30 мл
64	40 мл
80	50 мл

Для профилактики пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, взрослым и детям (старше 12 лет) рекомендуется назначать по 960 мг Ко-тримоксазола (20 мл суспензии) 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
0,26	2,5 мл
0,53	5 мл
1,06	10 мл

Детям от 6 недель до 5 месяцев - по 2,5 мл суспензии для приема внутрь два раза в сутки (утром и вечером), от 6 месяцев до 5 лет - по 5 мл суспензии для приема внутрь два раза в сутки, от 6 до 12 лет - по 10 мл суспензии для приема внутрь 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 60-80 мл 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 Ко-тримоксазол 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 Ко-тримоксазол обычно хорошо переносится. Самыми частыми побочными действиями являются кожная сыпь и желудочно-кишечные расстройства.

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто (>10%), часто (>1% и <10%), нечасто (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/класс	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекционные и паразитарные заболевания		Грибковые инфекции (кандидоз)			
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, анемия	Агранулоцитоз, метгемоглобинемия, панцитопения	

			(мегалобластная, гемолитическая/аутоиммунная или апластическая)		
Нарушения со стороны иммунной системы				Реакции гиперчувствительности, аллергические реакции (повышение температуры, ангионевротический отек, анафилактические реакции, сывороточная болезнь)	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			Гипогликемия		
Нарушения психики			Галлюцинации		
Нарушения со стороны нервной системы		Судороги	Нейропатия (включая периферические невриты и парестезии)	Атаксия, асептический менингит/менингеальная симптоматика	Церебральный васкулит
Нарушения со стороны органа зрения				Увеит	Ретинальный васкулит
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения				Системное и несистемное головокружение	
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы				Аллергический миокардит, пурпура, пурпура Шенлейн-Геноха	Васкулит, некротизирующий васкулит, гранулематоз с полиангиитом, узелковый периартериит
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,	Крапивница		Фотосенсибилизация, мультиформная эритема, синдром Стивенса-	

	макулопапулезная сыпь, эритема, зуд, кореподобная сыпь			Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS синдром)	
Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани				Рабдомиолиз	Артралгия, миалгия
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 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 триметоприма-сульфаметоксазола.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* описаны случаи острого панкреатита на фоне лечения препаратом Ко-тримоксазол.

*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 фармакодинамического 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. Ко-тримоксазол 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.

Препарат Ко-тримоксазол способен снижать эффективность пероральных контрацептивов. В ходе терапии препаратом Ко-тримоксазол женщинам рекомендуется использовать дополнительные методы контрацепции.

Одновременное применение триметоприма-сульфаметоксазола и индометацина может стать причиной повышения концентрации сульфаметоксазола в плазме крови.

Препарат Ко-тримоксазол 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 триметоприма-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 триметоприма-сульфаметоксазола и препаратов, повышающих концентрацию калия в сыворотке крови (таких как ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, калийсберегающие диуретики и преднизолон), за счет калийсберегающего действия триметоприма-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 Ко-тримоксазол 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 Ко-тримоксазол.

*Нарушения со стороны почек:* сульфонамиды, включая препарат Ко-тримоксазол, 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 Ко-тримоксазол (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 Ко-тримоксазол 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 Ко-тримоксазол 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 Ко-тримоксазол 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 Ко-тримоксазол необходимо регулярно определять число форменных элементов крови. При значительном снижении числа любых клеток крови препарат Ко-тримоксазол следует отменить. Пациентам, длительно получающим лечение препаратом Ко-тримоксазол (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 Ко-тримоксазол 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 50, 100 или 125 г во флаконы темного стекла 3 гидролитического класса, укупоренные полимерными крышками из полиэтилена высокой плотности с контролем вскрытия. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению и мерной ложкой или мерным шприцем помещают в картонную пачку.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 15 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.



**Срок годности**

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии**

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Лексредства"

(ОАО "Фармстандарт-Лексредства"), Россия

305022, Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18,

тел./факс: (4712) 34-03-13,

www.pharmstd.ru

**Производитель**

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Лексредства"

(ОАО "Фармстандарт-Лексредства"), Россия

Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18,

тел./факс: (4712) 34-03-13,

www.pharmstd.ru

Представитель

ОАО "Фармстандарт-Лексредства"



Е.В. Толстова