

TRIMAZON 480

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

1. Tên thuốc: TRIMAZON 480

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

3. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén TRIMAZON 480 chứa:

Được chất: Sulfamethoxazole.....400mg
Trimethoprim.....80mg

Tổng hợp: tinh bột sắn, lactose, povidon K30, sodium starch glycolate, magnesium stearate và các chất lỏi viên.

4. Dạng bào chế:

Viên nén màu trắng, hình tròn dẹt, cạnh vát, đường kính 13mm, mặt viên nhẵn, cạnh và thành viên không rỗ mờ, có chữ "TM" và "480" trên hai mặt viên.

5. Chỉ định:

Nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm với cotrimoxazol.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: Nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới không biến chứng; nhiễm khuẩn đường tiết niệu mạn tính, tái phát thường xuyên; viêm tuyến tiền liệt nhiễm khuẩn.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp: Đợt cấp viêm phế quản mạn; viêm phổi cấp ở trẻ em; viêm tai giữa cấp ở trẻ em; viêm xoang cấp ở người lớn.

Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa: Lý thuyết khuẩn; thương hàn.

Điều trị và phòng ngừa viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* hoặc "PCP" (trước đây gọi là viêm phổi do *Pneumocystis carinii* hoặc "PCP").

Điều trị và phòng bệnh *Toxoplasma*.

Điều trị bệnh *Neospora*.

6. Cách dùng, liều dùng:

Trẻ em dưới 6 tuổi nên dùng dạng bao chế khác phù hợp hơn (như thuốc bột, hỗn dịch uống).
Trẻ em dưới 2 tháng tuổi dùng theo chỉ dẫn của bác sĩ.

Liều cotrimoxazol được tính theo trimethoprim trong phối hợp.

Vành tai giáp cấp: Trẻ em từ 2 tháng tuổi trở lên: Liều thông thường của cotrimoxazol là 8mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/kg/ngày chia thành 2 liều nhỏ cách nhau 12 giờ. Thời gian điều trị thông thường 10 ngày.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: Do vi khuẩn nhạy cảm như Escherichia coli, Proteus, Klebsiella, Morganella hoặc Enterobacter.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới không biến chứng:

Người lớn: 160mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) cách nhau 12 giờ, trong 3 ngày hoặc trong 7 đến 10 ngày.

Trẻ em: 8mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/kg/ngày chia thành 2 liều nhỏ cách nhau 12 giờ.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu mạn tính hoặc tái phát (không thường xuyên):

Điều trị: Liều người lớn: 160mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) cách nhau 12 giờ, 1 lần trong 10 - 14 ngày đối với nhiễm khuẩn đường tiết niệu mạn tính hoặc tái phát trong 3 - 8 tháng đối với viêm tuyến tiền liệt. Điều phòng: nhiễm khuẩn mạn hoặc tái phát đường tiết niệu. Người lớn: 80mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/ngày hoặc 3 lần/tuần trong 3 - 6 tháng. Trẻ em: từ 2 tháng tuổi trở lên, liều thông thường 8mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/kg/ngày chia làm 2 liều nhỏ cách nhau 12 giờ/1 lần.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp:

Đợt cấp viêm phế quản mạn:

Người lớn: Liều thông thường: 160mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/1 lần, chờ cách nhau 12 giờ, trong 14 ngày.

Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa:

Lý thuyết khuẩn (*S. enteritidis* hoặc *S. sonnei*):

Người lớn: Liều thông thường: 160mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/1 lần, chờ cách nhau 12 giờ, trong 5 ngày.

Trẻ em: 8mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/kg/ngày, chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ, chờ trong 5 ngày.

Viêm phổi do *Pneumocystis carinii* (*Pneumocystis jirovecii*):

Điều trị: Trẻ em và người lớn: Liều thông thường của trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) là 15 - 20mg/kg/ngày chia làm 3 hoặc 4 liều nhỏ bằng nhau. Thời gian điều trị thông thường là 14 - 21 ngày.

Điều phòng: tiêm phết hoặc thử phản ứng. Ở người lớn và thiếu niên nhiễm HIV: Liều uống trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) là 160mg/1 lần/ngày. Một cách khác cũng được khuyến cáo: Liều uống trimethoprim 80mg/1 lần/ngày. Điều phòng ở trẻ em, bao gồm cả trẻ em nhiễm HIV. Phác đồ điều trị ngắn đoạn liều trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) là 150mg/1 lần/ngày chia làm 2 liều nhỏ, uống trong 3 ngày liên tiếp.

Ánh nắng mặt trời: Điều phòng tiêm phết ở người lớn và thiếu niên liều trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) là 160mg/1 lần/ngày hoặc 160mg/1 lần/ngày. Điều phòng tiêm phết ở trẻ em nhiễm HIV: Liều trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) là 150mg/1 lần/ngày chia làm 2 liều nhỏ. Người bệnh suy thận: Khi chức năng thận bị giảm, liều lượng được giảm theo bảng sau:

Dộ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều khuyến dùng
>30	Liều thông thường
15-30	1/2 liều thông thường
<15	Không dùng

7. Cảnh báo/điều cẩn trọng khi dùng thuốc:

Người mẫn cảm với sulfonamid hoặc trimethoprim hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ trong thời kỳ cho con bú:

Không dùng cotrimoxazol cho trẻ sơ sinh non tháng hoặc trẻ sơ sinh đủ tháng trong vòng 6 tuần hoặc trường hợp điều trị hoặc dự phòng PCP ở trẻ từ 4 tuần tuổi trở lên.

Bé/Trẻ em: Tùy trường hợp, bệnh nhân suy thận nặng mà không giám sát được nồng độ thuốc trong huyết tương;

Người bệnh được xác định thiếu máu nguyên hồng cầu không kẽm thiếu acid folic.

Bệnh nhân Porphyria cấp tính.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Chức năng thận suy giảm: đái uric acid tăng cao tuổi và khi dùng cotrimoxazol bao lâu càng ngày, mất nước, suy dinh dưỡng.

Cotrimoxazol có thể gây thiếu máu lan huyết ở người thiếu hụt G-6PD.

Khuyến cáo phải theo dõi huyết học khi dùng cotrimoxazol, đặc biệt khi có dấu hiệu rối loạn về màu. Phải ngừng ngay thuốc khi thấy xuất hiện phản ứng hoặc có thay đổi bất thường về màu.

Bệnh nhân nam được thông báo về các dấu hiệu, triệu chứng và theo dõi chặt chẽ phản ứng của da. Tình trạng tái vong, mặc dù rất hiếm, xảy ra do quá mẫn nặng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hoặc tổn thương da nghiêm trọng (Erythema multiforme, hoại tử广泛, tăng bạch cầu, thiếu máu bất thường, các chứng rãnh da/máu khác và quá mẫn của đường hô hấp).

Đặc biệt: theo dõi sát khi dùng thuốc cho người nhiễm HIV và những người này đặc biệt có tỷ lệ cao về tái bẩm phu nốt, các phản ứng dị ứng và huyết học.

9. Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Thời kỳ mang thai:

Sulfonamid có thể gây vàng da ở trẻ em thời kỳ chu sinh do việc đẩy bilirubin ra khỏi albumin. Trimethoprim và sulfamethoxazole có thể cản trở chuyển hóa acid folic, thuốc chỉ dùng lúc mang thai khi thật cần thiết. Nếu cần phải dùng thuốc trong thời kỳ có thai, điều quan trọng là phải dùng thêm folate.

Thời kỳ cho con bú:

Phụ nữ trong thời kỳ cho con bú không được dùng thuốc. Trẻ sơ sinh rất nhạy cảm với tác dụng độc của thuốc.

10. Ánh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Chưa có nghiên cứu nào để khảo sát ánh hưởng của cotrimoxazol đối với hoạt động lái xe hoặc khả năng vận hành máy móc. Tuy nhiên, cần lưu ý đến tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và các tác dụng không mong muốn của cotrimoxazol khi xem xét khả năng lái xe và vận hành máy móc của bệnh nhân.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Đóng đồng thời với các thuốc lợi tiểu, đặc biệt thiazid, làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu ở người cao tuổi. Sulfonamid có thể ức chế chuyển hóa protein và bài tiết qua thận của methotrexat và vi używa giảm đào thải, tăng tác dụng của methotrexat. Cotrimoxazol đồng đồng thời với pyrimethamine trên 25mg/tuần làm tăng nguy cơ thiếu máu nguyên hồng cầu không kẽm.

Cotrimoxazol có thể chuyển hóa phenytoin ở gan; có khả năng làm tăng quá mức tác dụng của phenytoin.

Cotrimoxazol có thể kéo dài thời gian prothrombin ở người bệnh đang dùng warfarin.

Cotrimoxazol dùng cùng với cyclosporin có thể gây độc cho thận ở người ghép thận nhưng có thể hồi phục.

Cotrimoxazol dùng cùng với digoxin làm tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh, thường thấy ở người cao tuổi. Phải giám sát nồng độ digoxin trong huyết thanh khi phối hợp.

Phối hợp cotrimoxazol với indometacin có thể làm tăng nồng độ sulfamethoxazole trong huyết tương.

của nó. Cotrimoxazol là một hợp chất đã được báo cáo sau khi dùng cotrimoxazol cùng amantadin.

12. Tác dụng không mong muốn:

Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ nhưng đối với bệnh nhân có phản ứng dị ứng với cotrimoxazol (như hội chứng Lyell)

Hội chứng ADL > 1/100

Toàn thân: Sốt.

Tiểu cầu: Biến đổi nồng, nôn, laché, viêm JUCI.

Da: Ngứa, ngoài lông.

Ji-pot: 1/1000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu và eosin, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, bao xanh huyết.

Da: Mày đay.

Hemic pote: ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, bệnh huyết thanh.

Máu: Thoát máu nguyên hồng cầu khổng lồ, thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt và giảm nồng độ huyết cầu.

Thần kinh: Mòn màng não và khuẩn.

Da: Hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), hội chứng Stevens - Johnson, ban đỏ đa dạng, phù mạch, mẩn cảm ánh sáng.

Gan: Vàng da, tím mắt, gan, hoặc túi gan.

Chuyển hóa: Tăng kali huyết, giảm đường huyết.

Toàn thân: ảo giác.

Sinh dục - tiết niệu: Suy thận, viêm thận kلى, uất thận.

Tai - ót.

THÔNG BÁO CHO BÁC SĨ NHƯNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

Huống dẫn cách xử lý ADR:

Dùng acid folic 5 - 10 mg/ngày có thể tránh được ADR do thiếu acid folic mà không làm giảm tác dụng kháng khuẩn. Cần chú ý là tình trạng cơ thể thiếu acid folic không được phản ánh đầy đủ qua nồng độ acid folic huyết thanh. Thiếu máu hồng cầu khổng lồ và/hoặc giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu có thể dùng leucovorin. Nếu có dấu hiệu suy tím ở người dùng Trimazon 480, phải cho leucovorin liều 5 - 15mg/ngày cho đến khi các thông số huyết học trở lại bình thường.

Lưu ý: Trong điều trị viêm phổi do *Pneumocystis carinii* gây tăng nồng độ kali huyết nhưng có thể trái lại bình thường. Nguy cơ tăng kali huyết cũng xảy ra ở liệu thường dùng và cần được xem xét, đặc biệt khi dùng đồng thời các thuốc làm tăng kali huyết khác hoặc trong trường hợp suy thận.

Người bệnh cần được chỉ dẫn uống đủ nước để tránh thuốc mất tính thành với. Không phot năng để tránh phản ứng mẩn cảm ánh sáng.

13. Quá liều và cách xử trí:

* Triệu chứng: Chán ăn, buồn nôn, nôn, đau đầu, bất tỉnh. Loạn tạo máu và vàng da là biểu hiện miêu tả của dùng quá liều. Uc chít họng.

* Xử trí: Giảm nôn, rửa dạ dày.

Acid hóa nước tiểu để tăng đào thải trimethoprim. Nếu có dấu hiệu ức chế này, người bệnh cần dùng leucovorin (acid folinic) 5 - 15 mg/ngày cho đến khi hồi phục tạo máu.

Thẩm phân máu chỉ loại bỏ được một lượng khiêm tốn thuốc. Thẩm phân màng bụng không hiệu quả.

14. Đặc tính diệt lực học:

Cotrimoxazol thường có tác dụng diệt khuẩn. Cotrimoxazol là phối hợp gồm sulfamethoxazol (5 phần) và trimethoprim (1 phần). Cotrimoxazol tác dụng bằng cách ức chế liên tiếp các enzym trong chuỗi hợp acid folic. Sulfamethoxazol là một sulfonamid có tác dụng làm khuẩn chết cách ức chế sự tạo thành dihydrofolic acid của vi khuẩn. Trimethoprim là một dẫn chất của pyrimidin có tác dụng diệt khuẩn và bằng cách ức chế enzym dihydrofolic reductase của vi khuẩn, trimethoprim ức chế sự tạo thành acid tetrahydrofolic từ acid dihydrofolic. Bằng cách ức chế tổng hợp acid tetrahydrofolic, cotrimoxazol ức chế tổng hợp thymidin của vi khuẩn. Sự ức chế 2 bước liên tiếp trong chuỗi hợp acid folic đã cho cotrimoxazol tác dụng có tính chất hiệp đồng kháng khuẩn. Cơ chế hiệp đồng này cũng chứng lại sự phát triển của vi khuẩn kháng thuốc và làm cho thuốc có tác dụng ngày càng khi vi khuẩn kháng lại từng thành phần của thuốc.

Tác dụng tối ưu *in vitro* chống lại đa số vi sinh vật được thấy ở tỷ lệ 1/3000 trimethoprim với 20 phần sulfamethoxazol. Chỉ phẩm cotrimoxazol được phối hợp với tỷ lệ 1/5 (TMP:SMX) do sự khác biệt về đặc động học của 2 thuốc nên trong cơ thể tỷ lệ nồng độ đạt xấp xỉ 1/20. Tính hiệu quả của cotrimoxazol phụ thuộc nhiều vào tính nhạy cảm của vi sinh vật đối với trimethoprim hơn là với sulfamethoxazol. Nhiều vi sinh vật kháng với sulfamethoxazol nhưng nhạy cảm hoặc nhạy cảm với trimethoprim tỏ ra nhạy cảm với cotrimoxazol.

Các vi sinh vật sau đây thường nhạy cảm với thuốc: *E.coli*, *Klebsiella* sp., *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus isol* dương tính, bao gồm cả *Pseudomonas*. *Escherichia coli* và *Shigella sonnei*, *Pneumocystis carinii*.

(Viết này là *Pneumocystis jirovecii*)

Cotrimoxazol có một vài tác dụng đối với *Plasmodium falciparum* và *Toxoplasma gondii*. Các vi sinh vật thường kháng thuốc là *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Campylobacter*, vi khuẩn ký sinh, nấm mèo cầu, lú cầu, *Mycobacteria*. Kháng thuốc cotrimoxazol phát triển chậm trong ống nghiệm hơn so với tăng thành phần đơn độc của thuốc. Tính kháng này tăng ở các sinh vật Gram dương và Gram âm, nhưng chủ yếu ở *Enterobacter*.

Ở Việt Nam, sự kháng cotrimoxazol phát triển rất nhanh, nhiều vi khuẩn trong các năm 70 - 80 thường nhạy cảm với cotrimoxazol, may đã kháng mạnh (*Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* spp., *Enterobacter*, *Salmonella typhi*...).

Vị khuẩn	% kháng thuốc (1992)	% kháng thuốc (1997)
<i>Salmonella typhi</i>	9.52	85
<i>H. influenzae</i>	31.58	75.7
<i>Str. Pneumoniae</i>	44.3	83.9

Tính kháng cotrimoxazol của vi khuẩn khác nhau theo từng vùng (Bắc, Trung, Nam) nồng độ kháng thành thị, nên đòi hỏi thay thuốc có sự cân nhắc lựa chọn thuốc kỹ.

15. Đặc tính diệt động học:

Hợp thuôc Sau khi uống trimethoprim và sulfamethoxazol được hấp thu nhanh chóng và gần như hoàn toàn. Thực ăn không làm chậm sự hấp thu. Nồng độ đỉnh trong máu đạt được trong vòng từ 1 đến 4 giờ sau khi uống và liên quan đến liều dùng. Sau khi uống 1-4 giờ một liều duy nhất cotrimoxazol chứa 160mg trimethoprim và 800mg sulfamethoxazol, nồng độ đỉnh trong huyết thanh của trimethoprim là 1-2 microgram/ml và của sulfamethoxazol gắn với protein huyết thanh là 40-60 microgram/ml. Sau khi uống nhiều liều, nồng độ đỉnh trong huyết thanh ở trạng thái ổn định thường là 1:20. Nồng độ có tác dụng duy trì trong máu lên đến 24 giờ sau liều điều trị. Nồng độ ổn định ở người lớn đạt được sau khi dùng thuốc 2-3 ngày.

Phân bố: Cả chất đều phân bố rộng rãi vào các mô và dịch trong cơ thể, bao gồm cả dịch não tủy. Thể tích phân bố của trimethoprim (100-120 lít) lớn hơn thể tích phân bố của sulfamethoxazol (7-12 lít). Ở người bệnh có màng não không bị viêm, nồng độ trimethoprim trong dịch não tủy bằng 50% và của sulfamethoxazol bằng 40% so với nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Khoảng 44% trimethoprim và khoảng 70% sulfamethoxazol gắn vào protein huyết tương. Cả trimethoprim và sulfamethoxazol đều qua nhau thai và ở trong nước ối, nồng độ trimethoprim bằng 80% và nồng độ của sulfamethoxazol bằng 50% so với nồng độ thuốc tương ứng trong huyết thanh. Cả hai thuốc đều vào sữa, nồng độ của trimethoprim khoảng 12% và của sulfamethoxazol bằng 10% so với nồng độ thuốc tương ứng trong huyết thanh.

Chuyển hóa: Sulfamethoxazol được thải trừ nguyên vẹn ở thận chiếm khoảng 15-30% liều dùng. Chất này được chuyển hóa nồng độ bởi trimethoprim, thông qua acetyl hóa, oxy hóa hoặc glucuronid. Sau khoảng thời gian 72 giờ, khoảng 85% liều có thể được ghi nhận trong nước tiểu dưới dạng không chất chuyển hóa (N4-acetyl).

Đáo thải: Ở người có chức năng thận bình thường, nồng độ trong huyết thanh của trimethoprim là 8-11 giờ, của sulfamethoxazol là 10-12 giờ. Ở người lớn có hệ số thanh thải creatinin 10-20ml/phút, nồng độ trong huyết thanh của trimethoprim có thể tăng tới 15 giờ. Ở người suy thận mòn, nồng độ của sulfamethoxazol có thể gấp 3 lần so với người có chức năng thận bình thường. Ở trẻ em dưới 1 tuổi, nồng độ trong huyết thanh của trimethoprim khoảng 7.7 giờ, còn ở trẻ em từ 1-10 tuổi khoảng 5.5 giờ. Cả hai thuốc đều chuyển hóa ở gan. Cả hai đào thải nhanh chóng qua thận. Ở người lớn chức năng thận bình thường, khoảng 50-60% trimethoprim và 45-70% sulfamethoxazol liều uống đào thải vào nước tiểu trong 24 giờ. Khoảng 80% lượng trimethoprim và 20% lượng sulfamethoxazol tìm thấy trong nước tiểu dạng không đổi. Chỉ một lượng nhỏ trimethoprim bài tiết vào phân qua mật. Thẩm phân máu chỉ loại bỏ được một phần trimethoprim và sulfamethoxazol hoạt tính.

16. Quy cách đóng gói:

Hộp 10 vỉ 10 viên/nén. Hộp 10 vỉ x 20 viên/nén. Lọ 200 viên/nén. Lọ 1000 viên/nén.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng:

- Bảo quản: Độ 30°C, nơi khô.

- Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

- Tiêu chuẩn chất lượng: USP 38.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG - PHARBAKO

Địa chỉ: 160 lô Đức Thắng - Đông Đô - Hà Nội

ĐT: 04-24-38454561; Fax: 04-24-38237460

Sản xuất tại: Thành Xuân - Sóc Sơn - Hà Nội