

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.

Đeo khẩu trang và rửa tay trước khi dùng.

3. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén TRIMAZON 480 chứa:

Được chất: Sulfamethoxazol.....400mg

Trimethoprim.....80mg

Tá dược: tinh bột sắn, lycatab, povidon K30, natri starch glycolat, magnesi stearat vừa đủ 1 viên.

4. Dạng bào chế:

Viên nén màu trắng, hình trụ dẹt, cạnh vát, đường kính 13mm, mặt viên nhẵn, cạnh vát thành viên không sứt mẻ, có chữ "TM" và "400/80" 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 ở nữ trưởng thành; 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 hoá: Ly trực khuẩn; thương hàn.

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

- Điều trị và dự phòng bệnh *Toxoplasma*.

- Điều trị bệnh nhiễm *Nocardia*.

6. Cách dùng, liều dùng:

Trẻ em dưới 6 tuổi nên dùng dạng bào 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.

Viêm tai giữa 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 *E.coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Morganella morganii* 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 (nữ trưởng thành) hoặc viêm tuyến tiền liệt:

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 - 6 tháng đối với viêm tuyến tiền liệt. Dự phòng nhiễm khuẩn mạn hoặc tái phát đường tiết niệu: Người lớn liều 40 - 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, cho cách nhau 12 giờ, trong 14 ngày.

Nhiễm khuẩn đường tiêu hoá:

Ly trực khuẩn (*S. flexneri* hoặc *S. sonnei*):

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

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

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

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.

Dự phòng tiên phát hoặc thứ phát: 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. Dự phòng ở trẻ em, bao gồm cả trẻ em nhiễm HIV: Phác đồ uống gián đoạn liều trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) là 150mg/ngày chia làm 2 liều nhỏ, uống trong 3 ngày liên mỗi tuần.

Bệnh *Toxoplasma*: Dự phòng tiên phát ở người lớn và thiếu niên liều trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) là 160mg/1 lần/ngày hoặc 80mg/1 lần/ngày. Dự phòng tiên phát ở trẻ em nhiễm HIV, liều trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) là 150mg/m²/ngày chia làm 2 liều nhỏ.

Người bệnh suy thận: Khi chức năng thận bị giảm, liều lượng được giảm theo bảng sau:

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

7. Chống chỉ định:

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 tuổi, trừ trường hợp điều trị hoặc dự phòng PJP ở trẻ từ 4 tuần tuổi trở lên;

Bệnh nhân tổn thương gan, 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 khổng lồ do thiếu acid folic.

Bệnh nhân *Porphyria* cấp tính.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Chức năng thận suy giảm; dễ bị thiếu hụt acid folic như người bệnh cao tuổi và khi dùng cotrimoxazol liều cao dài ngày; mất nước; suy dinh dưỡng.

Cotrimoxazol có thể gây thiếu máu tan 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 máu. Phải ngừng ngay thuốc khi thấy xuất hiện phát ban hoặc có thay đổi bất thường về máu.

Bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu, triệu chứng và theo dõi chặt chẽ phản ứng của da. Tình trạng tử vong, mặc dù rất hiếm, xảy ra do quá mẫn nặng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc (Lyell hay TEN), hoại tử gan, tăng bạch cầu, thiếu máu bất thường, các chứng rối loạn máu khác và quá mẫn của đường hô hấp.

Đặc biệt theo dõi sát khi dùng thuốc cho người nhiễm HIV vì những người này đặc biệt có tỷ lệ cao về tai biến phụ (sốt, các phản ứng về da 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. Vì trimethoprim và sulfamethoxazol 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 acid folic.

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

Chưa có nghiên cứu nào để khảo sát ảnh 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 vận hành máy móc của bệnh nhân.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Dùng 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 gắn protein và bài tiết qua thận của methotrexat và vì vậy giảm đào thải, tăng tác dụng của methotrexat. Cotrimoxazol dùng đồng thời với pyrimethamin trên 25mg/tuần làm tăng nguy cơ thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.

Cotrimoxazol ức chế chuyển hoá 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 indomethacin có thể làm tăng nồng độ sulfamethoxazol trong huyết tương.

Dùng đồng thời thuốc chống trầm cảm 3 vòng với cotrimoxazol có thể làm giảm tính hiệu quả của thuốc chống trầm cảm. Mề sảng nhiễm độc 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 đôi khi xảy ra hội chứng nhiễm độc da rất nặng có thể tử vong (như hội chứng Lyell)

Hay gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Sốt.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm lưỡi.

Da: Ngứa, ngoại ban.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, ban xuất huyết.

Da: Mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

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

Máu: Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt và giảm toàn thể huyết cầu.

Thần kinh: Viêm màng não vô 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, ứ mật ở gan, hoại tử gan.

Chuyển hóa: Tăng kali huyết, giảm đường huyết.

Tâm thần: ảo giác.

Sinh dục - tiết niệu: Suy thận, viêm thận kẽ, sỏi thận.

Tai: ù tai.

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

Hướng 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 đôi khi giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu có thể dùng leucovorin. Nếu có dấu hiệu suy thận ở người dùng Trimazon 480, phải cho leucovorin liều 5 - 15mg/ngày cho tới khi các thông số huyết học trở lại bình thường.

Liều cao Trimazon 480 trong điều trị viêm phổi do *Pneumocystis carinii* gây tăng dần kali huyết nhưng có thể trở lại bình thường. Nguy cơ tăng kali huyết cũng xảy ra ở liều 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 kết tinh thành sỏi. Không phơi nắng 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 muộn của dùng quá liều. Ức chế tủy.

* Xử trí: Gây nôn, rửa dạ dày.

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

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

14. Đặc tính dược 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 chuyển hoá acid folic. Sulfamethoxazol là một sulfonamid có tác dụng kìm khuẩn bằng 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 dihydrofolat 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 chuyển hoá acid folic đã cho cotrimoxazol tác dụng có tính chất hiệp đồng kháng khuẩn. Cơ chế hiệp đồng này cũng chống lại sự phát triển của vi khuẩn kháng thuốc và làm cho thuốc có tác dụng ngay cả 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 phần trimethoprim với 20 phần sulfamethoxazol. Chế phẩm cotrimoxazol được phối hợp với tỷ lệ 1:5 (TMP:SMX); do sự khác biệt về dược 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 sinh vật kháng với sulfamethoxazol nhưng nhạy cảm hoặc nhạy cảm vừa với trimethoprim tỏ ra nhạy cảm có tính chất hiệp đồng với cotrimoxazol.

Các vi sinh vật sau đây thường nhạy cảm với thuốc: *E.coli*, *Klebsiella sp*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus indol* dương tính, bao gồm cả *P.vulgaris*, *H.influenzae* (bao gồm cả các chủng kháng ampicillin), *S.pneumoniae*, *Shigella flexneri* và *Shigella sonnei*, *Pneumocystis carinii*

(hiện nay là *Pneumocystis jiroveci*)

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 kỵ khí, nấm mô cầu, lậu cầu, *Mycoplasma*. Kháng thuốc cotrimoxazol phát triển chậm trong ống nghiệm hơn so với từng thành phần đơn độc của thuốc. Tính kháng này tăng ở cả vi 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, nay đã kháng mạnh (*Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus spp.*, *Enterobacter*, *Salmonella typhi*...).

Vi 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), nông thôn hay thành thị, nên đòi hỏi thầy thuốc có sự cân nhắc lựa chọn thuốc kỹ.

15. Đặc tính dược động học:

Hấp thu: Sau khi uống trimethoprim và sulfamethoxazol được hấp thu nhanh chóng và gần như hoàn toàn. Thức 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 microgam/ml và của sulfamethoxazol không gắn với protein huyết thanh là 40-60 microgam/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 2 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 (12-18 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 hoá: Sulfamethoxazol được thải trừ nguyên vẹn ở thận chiếm khoảng 15-30% liều dùng. Chất này được chuyển hóa rộng rãi hơn 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 đổi và chất chuyển hóa chính (N4-acetyl).

Đào thải: Ở người có chức năng thận bình thường, nửa đời trong huyết thanh của trimethoprim là 8-11 giờ, của sulfamethoxazol là 10-13 giờ. Ở người lớn có hệ số thanh thải creatinin 10-30ml/phút, nửa đời trong huyết thanh của trimethoprim có thể tăng tới 15 giờ. Ở người suy thận mạn, nửa đời của sulfamethoxazol có thể gấp 3 lần so với người có chức năng thận bình thường. Ở trẻ em dưới 1 tuổi, nửa đời 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 hoá 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. Thăm phân máu chỉ loại bỏ được một phần trimethoprim và sulfamethoxazol hoạt tính.

16. Quy cách đóng gói:

Hộp 10 vỉ x 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: Dưới 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:



PHARBACO

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG - PHARBACO

Địa chỉ: 160 Tôn Đức Thắng - Đống Đa - Hà Nội

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