

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

1. Tên thuốc:

Biseptol 480
Biseptol 120

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

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

3. Thành phần công thức thuốc:

Biseptol 480:

Thành phần hoạt chất: Mỗi viên nén chứa sulfamethoxazol 400 mg + trimethoprim 80 mg.

Tá dược: Tinh bột khoai tây, talc, magnesium stearat, polyvinyl alcohol.

Biseptol 120:

Thành phần hoạt chất: Mỗi viên nén chứa sulfamethoxazol 100 mg + trimethoprim 20 mg.

Tá dược: Tinh bột khoai tây, talc, magnesium stearat, polyvinyl alcohol.

4. Dạng bào chế: Viên nén.

Biseptol 480: Viên nén màu trắng hơi vàng, tròn, hai mặt phẳng, vát cạnh, nhẵn, 1 mặt khắc "S", mặt còn lại khắc "Bs".

Biseptol 120: Viên nén màu trắng hơi vàng, tròn, hai mặt phẳng, vát cạnh, nhẵn, được khắc ở một bên có chữ "Bs".

5. Chỉ định:

Thuốc được chỉ định cho trẻ trên 12 tuổi đến dưới 18 tuổi và người lớn để điều trị nhiễm trùng do các vi sinh vật nhạy cảm với thuốc:

- Điều trị và dự phòng viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*.
- Điều trị và dự phòng nhiễm toxoplasma.
- Điều trị nhiễm nocardia.

Thuốc dùng cho các nhiễm khuẩn sau, khi có bằng chứng vi khuẩn nhạy cảm với thuốc và có thể phối hợp với một loại kháng sinh đơn lẻ khác để điều trị nếu phù hợp:

- Nhiễm trùng đường tiết niệu cấp tính không biến chứng.
- Viêm tai giữa cấp tính.
- Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính.

Cần xem xét các hướng dẫn chính thức để sử dụng kháng sinh phù hợp.

6. Liều dùng, cách dùng:

Liều dùng

Khuyến cáo về liều tiêu chuẩn đối với nhiễm trùng cấp tính:

Người lớn trên 18 tuổi: 160 mg trimethoprim/800 mg sulfamethoxazol mỗi 12 giờ.

Trẻ em trên 12 tuổi và dưới 18 tuổi: Liều điều trị tiêu chuẩn ở trẻ em được ước tính là 6 mg trimethoprim và 30 mg sulfamethoxazol mỗi kg cân nặng mỗi ngày, ngày chia thành 2 lần. Liều dùng theo độ tuổi: 160 mg trimethoprim/800 mg sulfamethoxazol mỗi 12 giờ.

Nên tiếp tục điều trị thêm 2 ngày sau khi hết triệu chứng.

Đa số yêu cầu thời gian điều trị tối thiểu là 5 ngày. Nếu không thấy rõ sự cải thiện lâm sàng sau 7 ngày điều trị, bệnh nhân nên được đánh giá lại.

Liều dùng tiêu chuẩn thay thế đối với nhiễm trùng đường tiết niệu dưới cấp tính không biến chứng, lộ trình điều trị ngắn từ 1 đến 3 ngày cho thấy hiệu quả.

Người cao tuổi:

Xem phần cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc. Ngoài trừ trường hợp liều lượng tiêu chuẩn đặc biệt khác được áp dụng.

Suy gan:

Không có dữ liệu sẵn có liên quan đến liều dùng trên bệnh nhân suy gan.

Suy thận:

Liều khuyến cáo:

Trẻ em từ 12-18 tuổi và người lớn trên 18 tuổi:

Độ thanh thải creatinine (ml/phút)	Liều khuyến cáo
>30	160 mg trimethoprim/800 mg sulfamethoxazol mỗi 12 giờ
15 đến 30	80 mg trimethoprim/400 mg sulfamethoxazol mỗi 12 giờ
<15	Không khuyến cáo

Không có thông tin đối với trẻ em từ 12 tuổi trở xuống bị suy thận. Xem phần dược động học của trimethoprim và

- Nếu bệnh nhân xuất hiện SJS hoặc TEN khi sử dụng Co-Trimoxazole, không được để bệnh nhân sử dụng lại Co-Trimoxazole ở bất kỳ thời điểm nào.

- Khi bắt đầu điều trị, sự xuất hiện của ban đỏ sốt toàn thân cùng với mụn mủ, nên nghi ngờ hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), nên ngừng dùng thuốc và chống chỉ định dùng co-trimoxazole một mình hoặc kết hợp với các thuốc khác.

Chăm sóc đặc biệt luôn được khuyến khích khi điều trị cho người cao tuổi, bởi vì người cao tuổi dễ gặp các phản ứng bất lợi và có nhiều khả năng phải chịu các ảnh hưởng nghiêm trọng hơn, đặc biệt là do hậu quả của các tình trạng phức tạp, như suy thận và / hoặc suy gan và / hoặc sử dụng đồng thời các thuốc khác.

Đối với bệnh nhân suy thận nên sử dụng các biện pháp theo dõi đặc biệt.

Nên duy trì lượng nước tiểu đầy đủ ở tất cả các thời điểm. Có bằng chứng in vivo hiếm gặp về tình thế niệu, mặc dù tình thế sulphonamide đã được ghi nhận trong nước tiểu được làm lạnh ở bệnh nhân dùng thuốc. Ở bệnh nhân suy dinh dưỡng nguy cơ có thể tăng lên.

Nên xét nghiệm công thức máu hàng tháng khi dùng thuốc trong thời gian dài hoặc chờ bệnh nhân thiếu folate hoặc người cao tuổi; do có khả năng xảy ra những thay đổi không có triệu chứng trong các chỉ số xét nghiệm huyết học do thiếu folate. Bổ sung axit folic có thể được xem xét trong quá trình điều trị nhưng cần thận trọng do có thể ảnh hưởng đến hiệu quả kháng khuẩn.

Ở bệnh nhân thiếu glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) có thể xảy ra tan máu.

Co-Trimoxazole nên thận trọng cho bệnh nhân bị dị ứng nặng hoặc hen phế quản.

Co-Trimoxazole không nên sử dụng trong điều trị viêm họng do liên cầu khuẩn do *streptococci beta-haemolytic* nhóm A; do ít hiệu quả hơn so với penicillin.

Trimethoprim đã được ghi nhận là làm giảm chuyển hóa phenylalanine nhưng lại không có ý nghĩa ở những bệnh nhân phenylketon niệu đang có chế độ ăn kiêng thích hợp.

Nên tránh sử dụng Co-Trimoxazole cho những bệnh nhân đã có hoặc nghi ngờ có nguy cơ mắc bệnh porphyria. Cả trimethoprim và sulphonamide có thể làm trầm trọng bệnh porphyria.

Cần theo dõi chặt chẽ kali huyết thanh ở những bệnh nhân có nguy cơ tăng kali máu và hạ natri máu.

Co-Trimoxazole có liên quan đến nhiễm toan chuyển hóa khi các nguyên nhân tiềm ẩn khác đã được loại trừ. Theo dõi chặt chẽ khi nghi ngờ nhiễm toan chuyển hóa.

Trừ khi giám sát cẩn thận, không nên dùng Co-Trimoxazole cho bệnh nhân bị rối loạn huyết học nghiêm trọng. Co-Trimoxazole đã được dùng cho bệnh nhân đang hóa trị có ít hoặc không có tác dụng phụ trên tủy xương hoặc máu ngoại vi.

Sự kết hợp của kháng sinh với Co-Trimoxazole chỉ nên được sử dụng khi mà theo đánh giá của bác sĩ, lợi ích của việc điều trị lớn hơn bất kỳ rủi ro nào có thể xảy ra; nên xem xét việc sử dụng một chất kháng khuẩn hiệu quả duy nhất.

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

Sử dụng ở phụ nữ có thai:

Trimethoprim và sulfamethoxazol qua nhau thai và sự an toàn của thuốc ở phụ nữ mang thai chưa được xác lập. Các nghiên cứu có kiểm soát đã chỉ ra rằng có thể có mối liên quan giữa phơi nhiễm với chất đối kháng folate và dị tật bẩm sinh ở người.

Trimethoprim là một chất đối kháng folate và, trong các nghiên cứu trên động vật, cả hai hoạt chất đã được chứng minh là nguyên nhân gây dị tật thai nhi.

Co-Trimoxazole không nên được sử dụng trong thai kỳ, đặc biệt là trong ba tháng đầu, trừ khi thật cần thiết. Nên được xem xét bổ sung folate nếu Co-Trimoxazole được sử dụng trong thai kỳ.

Sulfamethoxazole cạnh tranh với bilirubin để liên kết với albumin huyết tương. Khi Co-Trimoxazole được dùng cho mẹ gần thời điểm sinh, thuốc có thể vẫn còn đáng kể ở trẻ sơ sinh, gây nguy cơ làm trầm trọng thêm chứng tăng bilirubina máu ở trẻ sơ sinh. Nguy cơ lý thuyết này đặc biệt có liên quan ở trẻ sơ sinh tăng bilirubin máu, chẳng hạn như những trẻ sinh non và trẻ bị thiếu hụt glucose-6-phosphate dehydrogenase.

Sử dụng thuốc ở phụ nữ cho con bú:

Các thành phần của thuốc (trimethoprim và sulfamethoxazole) được bài tiết qua sữa mẹ. Nên tránh dùng Co-Trimoxazole trong cuối thai kỳ và ở những bà mẹ đang cho con bú đặc biệt khi mẹ hoặc trẻ sơ sinh mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh tăng bilirubin máu. Ngoài ra, nên tránh sử dụng Co-Trimoxazole ở trẻ nhỏ dưới tám tuần do nguy cơ bị tăng bilirubin máu.

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

Chưa có nghiên cứu nào đánh giá tác động của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc. Các tác động bất lợi như vậy không thể dự đoán từ dược lý của thuốc. Tuy nhiên, nên lưu ý tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và hồ sơ tác động bất lợi của thuốc khi xem xét khả năng vận hành máy móc của bệnh nhân.

sulfamethoxazol ở quần thể trẻ em có chức năng thận bình thường.

Các phép đo nồng độ sulfamethoxazol trong huyết tương trong khoảng thời gian 2 đến 3 ngày được khuyến nghị sau khi dùng thuốc 12 giờ. Nếu nồng độ tổng sulfamethoxazol vượt quá 150 microgam / ml thì nên ngừng điều trị cho đến khi giá trị giảm xuống dưới 120 microgam / ml.

Viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*

Điều trị - Trẻ em (> 12 đến <18 tuổi) và người lớn (> 18 tuổi):

Nên dùng liều cao hơn, liều 20 mg trimethoprim và 100 mg sulfamethoxazol mỗi kg cân nặng mỗi ngày, ngày chia 2 lần hoặc hơn, dùng trong 2 tuần. Mục đích là để đạt được nồng độ đỉnh trimethoprim trong huyết tương hoặc huyết thanh cao hơn hoặc bằng 5 microgam / ml.

Phòng bệnh - người lớn trên 18 tuổi:

Liều dùng như sau:

160 mg trimethoprim/800 mg sulfamethoxazol mỗi ngày trong vòng 7 ngày mỗi tuần.

160 mg trimethoprim/800 mg sulfamethoxazol 3 lần/tuần, uống cách ngày.

320 mg trimethoprim/1600 mg sulfamethoxazol mỗi ngày chia 2 lần, 3 lần mỗi tuần, uống cách ngày.

Phòng bệnh - Trẻ em (>12 tuổi và < 18 tuổi).

Liều tiêu chuẩn cho trẻ em được ước tính là 6 mg

trimethoprim và 30 mg sulfamethoxazol trên mỗi kg cân nặng mỗi ngày, ngày chia 2 lần. Chế độ liều sau đây có thể được sử dụng trong khoảng thời gian có nguy cơ:

160 mg trimethoprim/800 mg sulfamethoxazol mỗi 12 giờ, trong vòng 7 ngày mỗi tuần.

160 mg trimethoprim/800 mg sulfamethoxazol mỗi 12h, 3 lần mỗi tuần, uống cách ngày.

160 mg trimethoprim/800 mg sulfamethoxazol mỗi 12h, 3 lần mỗi tuần vào các ngày liên tiếp.

320 mg trimethoprim/1600 mg sulfamethoxazol một lần mỗi ngày, 3 lần mỗi tuần vào các ngày liên tiếp.

Liều dùng hàng ngày xấp xỉ 150 mg trimethoprim/m²/ngày và 750 mg sulfamethoxazol/m²/ngày. Tổng liều mỗi ngày không nên vượt quá 320 mg trimethoprim và 1600 mg sulfamethoxazol.

Bệnh Nocardia - Người lớn (>18 tuổi):

Không có đồng thuận về liều dùng phù hợp nhất. Liều dùng cho người lớn từ 480 mg trimethoprim/2400 mg sulfamethoxazol đến 640 mg trimethoprim/3200 mg sulfamethoxazol mỗi ngày trong tối đa 3 tháng được sử dụng.

Bệnh Toxoplasma:

Không có đồng thuận về liều dùng phù hợp nhất để điều trị hoặc dự phòng đối với nhiễm trùng này. Quyết định nên dựa vào kinh nghiệm lâm sàng. Để dự phòng, liều khuyến dùng cho dự phòng viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* có thể phù hợp.

Cách dùng:

Đường uống.

Có thể dùng Biseptol với một số thức ăn hoặc đồ uống để giảm thiểu khả năng rối loạn tiêu hóa.

7. Chống chỉ định:

- Quá mẫn cảm với các hoạt chất sulphonamide, trimethoprim, co-trimoxazole hoặc với bất kỳ tá dược nào.
- Không nên dùng thuốc cho bệnh nhân bị tổn thương nhu mô gan nặng. Chống chỉ định trong suy thận nặng khi mà không thể đo nồng độ thuốc trong huyết tương.
- Không nên dùng thuốc cho trẻ sơ sinh trong 6 tuần đầu đời.
- Không nên dùng thuốc cho bệnh nhân có tiền sử giảm tiểu cầu miễn dịch do sử dụng trimethoprim và / hoặc sulphonamide.
- Không nên dùng thuốc cho bệnh nhân mắc bệnh porphyria cấp tính.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Các trường hợp tử vong, mặc dù rất hiếm gặp, đã xảy ra do các phản ứng nghiêm trọng bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hoại tử gan tối cấp, mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, rối loạn về máu khác và quá mẫn cảm của đường hô hấp.

- Các phản ứng ở da đe dọa tính mạng Hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) đã được báo cáo khi sử dụng Co-Trimoxazole.
- Bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng và theo dõi chặt chẽ các phản ứng trên da. Nguy cơ cao nhất xảy ra SJS hoặc TEN là trong những tuần đầu điều trị.
- Nếu bệnh nhân xuất hiện triệu chứng hoặc dấu hiệu của SJS hoặc TEN khi sử dụng Co-Trimoxazole, nên ngừng dùng thuốc này.
- Quản lý tốt SJS và TEN đến từ việc chẩn đoán sớm và ngay lập tức ngừng sử dụng thuốc nghi ngờ. Ngừng dùng thuốc sớm có liên quan đến tiên lượng tốt hơn.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác với các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm:

trimethoprim có thể cản trở việc đo creatinine huyết thanh / huyết tương khi sử dụng phản ứng picrate kiềm. Điều này có thể dẫn đến gây tăng kết quả creatinine huyết thanh / huyết tương ở mức 10%. Độ thanh thải creatinin giảm: kết quả đo độ thanh thải có thể giảm từ 23% xuống 9% trong khi quá trình lọc của cầu thận vẫn không thay đổi.

Zidovudine: trong một số trường hợp điều trị đồng thời với zidovudine có thể làm tăng nguy cơ phản ứng bất lợi về huyết học. Nếu điều trị kết hợp là cần thiết, cần theo dõi các chỉ số huyết học.

Cyclosporin: Cotrimoxazol dùng cùng với cyclosporin có thể gây độc cho thận

ở người ghép thận nhưng có thể hồi phục.

Rifampicin: sử dụng đồng thời rifampicin và Co-Trimoxazole làm giảm thời gian bán thải trong huyết tương của trimethoprim sau khoảng một tuần điều trị. Điều này không có nhiều ý nghĩa lâm sàng.

Khi trimethoprim được dùng đồng thời với các thuốc dạng cation ở pH sinh lý, và được bài tiết một phần do bài tiết chủ động ở thận (ví dụ: Procainamide, amantadine), có khả năng ức chế cạnh tranh bài tiết và dẫn đến tăng nồng độ trong huyết tương một hoặc cả hai loại thuốc.

Thuốc lợi tiểu (thiazide): ở bệnh nhân cao tuổi đồng thời dùng thuốc lợi tiểu, chủ yếu là thiazide, có nguy cơ giảm tiểu cầu có hoặc không có ban xuất huyết.

Pyrimethamine: Co-trimoxazol dùng đồng thời với pyrimethamin trên 25 mg/tuần làm tăng nguy cơ thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.

Warfarin: Co-trimoxazole đã được chứng minh là có tác dụng tăng cường hoạt tính chống đông máu của warfarin thông qua ức chế quá trình chuyển hóa. Sulfamethoxazole có thể thay thế warfarin từ các vị trí gắn với protein huyết tương-albumin trong ống nghiệm. Nên kiểm soát chặt chẽ liều pháp chống đông máu trong khi điều trị bằng Co-Trimoxazole.

Phenytoin: Co-trimoxazole kéo dài thời gian bán thải của phenytoin và nếu dùng đồng thời có thể dẫn đến phenytoin. Cần theo dõi chặt chẽ tình trạng của bệnh nhân và nồng độ phenytoin trong huyết thanh.

Digoxin: sử dụng đồng thời trimethoprim với digoxin đã được chứng minh là làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương trên bệnh nhân cao tuổi.

Methotrexate: co-trimoxazole có thể làm tăng nồng độ methotrexate trong huyết tương. Nếu Co-Trimoxazole bắt buộc sử dụng ở những bệnh nhân đang dùng các loại thuốc kháng folate khác như methotrexate, thì nên bổ sung folate. Trimethoprim ảnh hưởng đến xét nghiệm methotrexate huyết thanh khi dihydrofolate reductase từ *Lactobacillus casei* được sử dụng trong xét nghiệm. Không ảnh hưởng nếu methotrexate được đo bằng xét nghiệm radioimmuno.

Lamivudine: dùng trimethoprim / sulfamethoxazole 160 mg / 800 mg (co-trimoxazole) làm tăng 40% phơi nhiễm lamivudine do tác dụng của trimethoprim. Lamivudine không ảnh hưởng trên được động học của trimethoprim hoặc sulfamethoxazole.

Tương tác với các thuốc hạ đường huyết sulphonylurea: không phổ biến nhưng đã được báo cáo.

Tăng kali máu: nên thận trọng ở những bệnh nhân dùng bất kỳ loại thuốc nào khác có thể gây tăng kali máu, ví dụ như thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin và thuốc lợi tiểu giữ kali như spironolactone. Sử dụng đồng thời trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) có thể dẫn đến tăng kali máu liên quan đến lâm sàng.

Repaglinide: trimethoprim có thể làm tăng tác dụng của repaglinide có thể dẫn đến hạ đường huyết.

Acid folic: bổ sung acid folic đã được chứng minh làm giảm hiệu quả kháng khuẩn của trimethoprim-sulfamethoxazole.

Ảnh hưởng này được quan sát thấy trong điều trị dự phòng và điều trị viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*.

Tránh thai: kháng sinh có thể làm mất tác dụng của thuốc tránh thai. Cơ chế của hiệu ứng này chưa được làm sáng tỏ. Phụ nữ đang điều trị bằng kháng sinh nên chọn một biện pháp tránh thai khác.

Azathioprine: có các báo cáo lâm sàng về tương tác đối lập giữa azathioprine và trimethoprim-sulfamethoxazole, dẫn đến các bất thường về huyết học nghiêm trọng.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Phân loại tần suất của các tác dụng không mong muốn dưới đây là ước tính. Đối với hầu hết các biến cố, các dữ liệu phù hợp để ước lượng là chưa đầy đủ. Thêm vào đó, tần suất gặp các tác dụng không mong muốn có thể khác nhau tùy thuộc chỉ định.

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng lớn đã công bố được sử dụng để xác định tần suất các tác dụng không mong muốn từ rất phổ biến cho đến hiếm gặp. Các tác dụng không mong muốn rất hiếm gặp được xác định chủ yếu từ dữ liệu hậu mại, do đó sử dụng tỷ lệ báo cáo thay cho tần suất thực.

Nhóm tần suất được xác định bằng cách sử dụng quy ước sau đây: Rất phổ biến ($\geq 1/10$), Phổ biến ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), Không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$), Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1000$), Rất hiếm ($<1/10.000$) và Không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh	Phổ biến	Phát triển quá mức nấm
	Rất hiếm	Viêm đại tràng giả mạc
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất hiếm	Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính; giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu hồng cầu lớn, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan huyết, methemoglobin huyết, tăng bạch cầu ưa eosin, ban xuất huyết, tan huyết ở bệnh nhân thiếu G-6-PD
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Rất hiếm	Xuất huyết, phản ứng phản vệ, viêm cơ tim dị ứng, phù mạch, ban xuất huyết Henoch-Schoenlein, viêm nút quanh động mạch, lupus ban đỏ hệ thống Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng liên quan đến PJP, phát ban, sốt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, men gan tăng, tăng kali máu, hạ natri máu, tiểu cơ vắn
Rối loạn dinh dưỡng và trao đổi chất	Rất phổ biến	Tăng kali huyết
	Rất hiếm	Hạ đường huyết, hạ natri huyết, chán ăn, nhiễm toan chuyển hóa
Rối loạn tâm thần	Rất hiếm	Trầm cảm, ảo giác
	Không xác định	Rối loạn tâm thần
Rối loạn hệ thống thần kinh	Phổ biến	Đau đầu
	Rất hiếm	Viêm màng não vô khuẩn, co giật, viêm thần kinh ngoại vi, chóng mặt, ù tai
Rối loạn tai và tai trong	Rất hiếm	Chóng mặt, ù tai
Rối loạn mắt	Rất hiếm	Viêm màng bồ đào
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Rất hiếm	Ho, khó thở, thâm nhiễm phổi
Rối loạn dạ dày-ruột	Phổ biến	Buồn nôn, tiêu chảy
	Không phổ biến	Nôn
	Rất hiếm	Viêm miệng, viêm dạ dày, viêm tụy
Rối loạn gan mật	Rất hiếm	Tăng men transaminase, tăng bilirubin huyết, vàng da ứ mật, viêm gan hoạt tử
Rối loạn da và mô dưới da	Phổ biến	Phát ban
	Rất hiếm	Nhạy cảm ánh sáng, phù mạch, viêm da tróc vảy, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP)
	Không xác định	Hội chứng da tăng bạch cầu đa nhân trung tính có sốt cấp tính (Hội chứng Sweet)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất hiếm	Đau khớp, đau cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	Rất hiếm	Suy thận, hội chứng viêm thận ống thận kẽ, nhiễm toan ống thận

nếu nghi ngờ. Thông tin này chỉ đưa ra những hướng dẫn gần đúng xác suất vì khuẩn có thể nhạy cảm với kháng sinh hay không.

Trimethoprim/sulfamethoxazol có tác dụng trên các vi khuẩn ở bảng sau:

Bảng 1: Phổ kháng khuẩn của trimethoprim/sulfamethoxazol

Loài vi khuẩn
Các loài vi khuẩn gram dương
Vi khuẩn hiếu khí Gram dương:
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Vi khuẩn hiếu khí Gram âm:
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Salmonella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Yersinia</i> spp.
Các vi khuẩn kháng thuốc mẫn cảm:
Vi khuẩn hiếu khí gram dương:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Nocardia</i> spp.
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Các vi sinh hiếu khí gram âm:
<i>Citrobacter</i> spp.
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella pneumonia</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia</i> spp.
<i>Serratia marcescens</i>
Các loài vi khuẩn kháng thuốc sẵn có:
Vi khuẩn hiếu khí gram âm:
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Shigella</i> spp.
<i>Vibrio cholera</i>

15. Đặc tính dược động học:

Hấp thu

Sau khi uống thuốc, trimethoprim và sulfamethoxazol hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn. Sự có mặt của thức ăn không ảnh hưởng tới hấp thu thuốc. Đỉnh hấp thu đạt được từ 1-4 giờ sau khi uống thuốc, liên quan tới liều và duy trì mức liều có tác dụng tới 24 giờ. Nồng độ ổn định của thuốc ở người lớn đạt được sau 2-3 ngày dùng thuốc. Cả hai thành phần kháng sinh đều không có ảnh hưởng đáng kể tới nồng độ đạt được trong huyết thanh của thuốc còn lại.

Phân bố

Xấp xỉ 50% trimethoprim liên kết với protein huyết thanh. Nồng độ trimethoprim trong mô cao hơn nồng độ thuốc trong huyết thanh, phổi, thận. Nồng độ trimethoprim trong dịch mắt, tuyến tiền liệt, nước bọt, đờm và dịch tiết âm đạo cao hơn trong huyết thanh. Nồng độ trimethoprim trong sữa mẹ, dịch não tủy, tai giữa, dịch khớp và dịch nội mô đủ để có tác dụng. Trimethoprim đi qua dịch màng ối và vào mô nhau thai, đạt được nồng độ thuốc gần bằng nồng độ thuốc trong huyết thanh mẹ.

Xấp xỉ 66% sulfamethoxazol liên kết với protein huyết thanh. Nồng độ sulfamethoxazol có hoạt tính trong dịch màng ối, mắt, dịch não tủy, dịch tai giữa, dịch khớp, đờm và dịch nội mô khoảng từ 20 tới 50% nồng độ trong huyết thanh.

Chuyển hóa sinh học

Sulfamethoxazol được bài tiết nguyên vẹn qua thận khoảng 15-30% liều. Sulfamethoxazol được chuyển hóa mạnh hơn trimethoprim thông qua acetyl hóa, oxy hóa và glucuronid hóa. Trong khoảng 72 giờ, gần 85% liều thuốc được bài tiết qua thận ở dạng không chuyển hóa cùng với chất chuyển hóa chính của nó (N4-acetylated).

Thời trừ

Thời gian bán thải của trimethoprim ở người lớn chức năng thận bình thường khoảng 8,6 tới 17 giờ. Thời gian này tăng lên theo hệ số 1,5 đến 3 khi độ thanh thải creatinin ít hơn 10 ml/phút. Không có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm bệnh nhân lớn tuổi và nhóm bệnh nhân trẻ tuổi. Trimethoprim thải trừ chủ yếu qua thận và xấp xỉ 50% liều được thải trừ ở dạng

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

13. Quá liều và cách xử trí:

Triệu chứng

Buồn nôn, nôn, chóng mặt, bồn chồn có thể là các triệu chứng quá liều. Suy tủy xương đã được báo cáo trong quá liều trimethoprim cấp tính.

Điều trị

Gây nôn, rửa dạ dày. Tùy thuộc chức năng thận, khuyến cáo sử dụng các dịch truyền nếu lượng nước tiểu thải ra thấp. Cả trimethoprim và sulfamethoxazol đều thẩm tách được bằng thẩm tách máu. Thẩm phân phúc mạc không có hiệu quả.

14. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Kết hợp giữa sulfonamide và trimethoprim
Mã ATC: J01EE01

Cơ chế tác dụng

Sulfamethoxazol ức chế cạnh tranh việc sử dụng acid para-aminobenzoic trong tổng hợp dihydrofolat của tế bào vi khuẩn, kết quả là kim khuẩn. Trimethoprim ức chế thuận nghịch enzym dihydrofolat reductase (DHFR) của vi khuẩn, là một enzyme hoạt hóa con đường chuyển hóa folat từ việc chuyển dihydrofolat sang tetrahydrofolat. Kết quả là trimethoprim có tác dụng diệt khuẩn. Trimethoprim và sulfamethoxazol ức chế 2 giai đoạn kế tiếp trong sinh tổng hợp các purin và các acid nucleic thiết yếu của nhiều vi khuẩn.

Trimethoprim gắn với DHFR huyết thanh nhưng kém hơn rất nhiều so với vi khuẩn. Ái lực của thuốc với DHFR ở động vật có vú thấp hơn khoảng 50 000 lần so với vi khuẩn.

Cơ chế kháng thuốc

Các nghiên cứu in vitro chỉ ra rằng sự đề kháng của vi khuẩn có thể phát triển chậm hơn nếu sử dụng phối hợp sulfamethoxazol và trimethoprim so với sử dụng đơn độc kháng sinh.

Sự kháng với sulfamethoxazol có thể xảy ra bởi các cơ chế khác nhau. Các đột biến có thể làm tăng nồng độ của PABA, cạnh tranh với sulfamethoxazol kết quả làm giảm tác dụng ức chế enzyme dihydropteroat synthetase. Một cơ chế khác là qua trung gian plasmid từ đó làm biến đổi enzym dihydropteroat synthetase, ái lực của enzyme này với sulfamethoxazol giảm so với enzyme nguyên bản.

Kháng trimethoprim có thể xảy ra thông qua đột biến trung gian plasmid làm biến đổi enzym dihydrofolat reductase, ái lực của enzyme này với trimethoprim giảm so với enzyme nguyên bản.

Trimethoprim gắn với DHFR huyết tương nhưng thấp hơn rất nhiều so với ở vi khuẩn. Ái lực với DHFR ở động vật có vú thấp hơn khoảng 50 000 lần so với ở vi khuẩn.

Nhiều loài vi khuẩn nhạy cảm in vitro với trimethoprim và sulfamethoxazol ở nồng độ thấp hơn nồng độ thuốc trong máu, dịch mô, nước tiểu sau khi dùng liều khuyến cáo. Giống như các kháng sinh khác, hoạt tính in vitro không có nghĩa là sẽ có hoạt tính trên lâm sàng.

Điểm gây nhạy cảm

Các điểm gây nhạy cảm đối với các vi khuẩn gây bệnh điển hình:

EUCAST:

Enterobacteriaceae: độ nhạy cảm ≤ 2 và sức kháng thuốc > 4

S. maltophilia: độ nhạy cảm ≤ 4 và sức kháng thuốc > 4

Acinetobacter: độ nhạy cảm ≤ 2 và sức kháng thuốc > 4

Staphylococcus: độ nhạy cảm ≤ 2 và sức kháng thuốc > 4

Enterococcus: độ nhạy cảm $\leq 0,032$ và sức kháng thuốc > 1

Streptococcus ABCG: độ nhạy cảm ≤ 1 và sức kháng thuốc > 2

Streptococcus pneumoniae: độ nhạy cảm ≤ 1 và sức kháng thuốc > 2

Hemophilus influenza: độ nhạy cảm $\leq 0,5$ và sức kháng thuốc > 1

Moraxella catarrhalis: độ nhạy cảm $\leq 0,5$ và sức kháng thuốc > 1

Pseudomonas aeruginosa và các loài non-enterobacteriaceae: độ nhạy cảm $\leq 2^*$ và sức kháng thuốc $> 4^*$

* Đây là điểm gây nhạy cảm CLSI vì hiện tại không có điểm gây nhạy cảm EUCAST cho các sinh vật này.

Trimethoprim : Sulfamethoxazol tỉ lệ 1:19. Điểm gây nhạy cảm biểu diễn theo nồng độ trimethoprim.

Phổ kháng khuẩn

Sự kháng thuốc có thể khác nhau tùy thuộc địa lý và theo thời gian đối với các chủng vi khuẩn được chọn và thông tin địa phương về tính kháng thuốc là cần thiết, đặc biệt là với các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn nặng. Khi cần, hỏi ý kiến chuyên gia

không biến đổi trong vòng 24 giờ. Một số chất chuyển hóa đã tìm thấy trong nước tiểu.

Thời gian bán thải của sulfamethoxazol ở người lớn chức năng thận bình thường khoảng 9 tới 11 giờ.

Không có sự thay đổi thời gian bán thải của sulfamethoxazol đối với những trường hợp giảm chức năng thận nhưng có sự kéo dài thời gian bán thải của các chất chuyển hóa chính của nó như chất chuyển hóa acetylal khi độ thanh thải creatinin dưới 25 ml/phút.

Sulfamethoxazol thải trừ chủ yếu qua thận, khoảng 15% đến 30% tìm thấy trong nước tiểu ở dạng có hoạt tính.

Dược động học ở bệnh nhân trẻ em có chức năng thận bình thường cho thấy cả trimethoprim và sulfamethoxazol đều phụ thuộc tuổi. Việc thải trừ trimethoprim/sulfamethoxazol giảm ở trẻ sơ sinh, trong 2 tháng đầu đời, sau đó cả trimethoprim và sulfamethoxazol đều cho thấy thải trừ cao hơn với độ thanh thải cao hơn và thời gian bán thải ngắn hơn. Sự khác biệt nổi bật nhất ở trẻ sơ sinh ($>1,7$ tháng cho đến 24 tháng) và giảm dần theo tuổi, khi so sánh với trẻ nhỏ (1 tuổi đến 3,6 tuổi), trẻ em (7,5 tuổi đến < 10 tuổi) và người lớn.

Ở nhóm bệnh nhân cao tuổi, có sự giảm thanh thải qua thận của sulfamethoxazol.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Bệnh nhân suy thận

Thời gian bán thải của trimethoprim tăng theo hệ số 1,5 đến 3 khi độ thanh thải creatinin ít hơn 10 ml/phút. Khi độ thanh thải creatinin hạ xuống dưới 30 ml/phút, liều của Co-trimoxazol cần giảm.

Bệnh nhân suy gan

Thận trọng khi sử dụng với bệnh nhân tổn thương nhu mô gan nặng vì có nhiều biến đổi trong hấp thu và chuyển hóa sinh học của trimethoprim và sulfomethoxazol.

Bệnh nhân cao tuổi

Có sự giảm nhẹ độ thanh thải thận của sulfamethoxazol nhưng chưa quan sát thấy ở trimethoprim.

Ở trẻ em

Xem trong liều dùng.

16. Quy cách đóng gói:

- BISETOL 480: Hộp 1 vỉ x 20 viên nén.

- BISETOL 120: Hộp 1 vỉ x 20 viên nén.

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

- Bảo quản: Bảo quản nơi khô ráo, ở nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

- Hạn dùng:

Bisepitol 480: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Bisepitol 120: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

- Tiêu chuẩn chất lượng: tiêu chuẩn cơ sở.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

Adamed Pharma S.A.

ul. Marszałka Józefa Piłsudskiego 5, 95-200 Pabianice, Ba Lan.

Ngày cập nhật hướng dẫn sử dụng: