



R_x Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

EROTRIZOL

(Sulfamethoxazol 200 mg; Trimethoprim 40 mg)

“Để xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

1. THÀNH PHẦN, CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất: Mỗi gói 2,0 g chứa:

Sulfamethoxazol 200 mg

Trimethoprim 40 mg

Thành phần tá dược: Sorbitol tinh thể, natri citrat, natri carmellose, gôm xanthan, natri saccharin, hương chuối.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Bột pha hỗn dịch uống.

Mô tả: Bột màu trắng đến trắng ngà, mùi chuối

3. CHỈ ĐỊNH

Erotrizol được chỉ định ở trẻ em từ 12 tuổi trở xuống (trẻ sơ sinh (> 6 tuần đến <2 năm) và trẻ em (> 2 đến <12 năm) để điều trị các bệnh nhiễm trùng sau đây do vi khuẩn nhạy cảm:

- Điều trị và phòng ngừa viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* (PJP).
- Điều trị và dự phòng nhiễm toxoplasmosis.
- Điều trị bệnh nhiễm Nocardiosis

Các nhiễm trùng sau đây có thể được điều trị bằng Erotrizol nếu có bằng chứng vi khuẩn nhạy cảm với sulfamethoxazol và trimethoprim và có lý do chính đáng kết hợp kháng sinh trong Erotrizol so với kháng sinh đơn độc:

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

4. LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều khuyến cáo tiêu chuẩn cho nhiễm trùng cấp tính:

Trẻ từ 12 tuổi trở xuống (trẻ sơ sinh (>6 tuần đến <2 tuổi) và trẻ em (> 2 tuổi đến < 12 tuổi): 6 mg trimethoprim và 30 mg sulfamethoxazol /kg thể/ngày, chia làm 2 lần, cụ thể:

Tuổi	Liều
6 – 12 tuổi	2 gói Erotrizol mỗi 12 giờ
6 tháng – 5 tuổi	1 gói Erotrizol mỗi 12 giờ

Tiếp tục điều trị đến khi triệu chứng biến mất được 2 ngày, đa số trường hợp cần điều trị ít nhất 5 ngày. Nếu tình trạng lâm sàng không cải thiện sau 7 ngày điều trị, bệnh nhân nên được kiểm tra và đánh giá lại. Khi điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu dưới không biến chứng cấp tính, điều trị ngắn hạn trong 1-3 ngày được chứng minh là có hiệu quả.

Suy gan

Không có dữ liệu về liệu trên bệnh nhân suy gan.

Suy thận

Liều khuyến cáo

Người trưởng thành (> 18 tuổi) và trẻ em trên 12 tuổi (>12 tuổi và < 18 tuổi):

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều khuyến cáo
> 30	2 gói Erotrizol mỗi 12 giờ
15 - 30	1 gói Erotrizol mỗi 12 giờ
<15	Không khuyến cáo

Không có dữ liệu điều trị cho trẻ em dưới 12 tuổi bị suy thận.

Các phép đo nồng độ trong huyết tương của sulfamethoxazol trong khoảng thời gian từ 2 đến 3 ngày được khuyến cáo trong các mẫu thu được 12 giờ sau khi dùng thuốc. Nếu nồng độ của sulfamethoxazol tổng vượt quá 150 microgram/ml nên tạm ngừng điều trị cho đến khi giảm xuống dưới 120 microgram/ml.

Viêm phổi do Pneumocystis jirovecii:

Điều trị - Trẻ từ 12 tuổi trở xuống (trẻ sơ sinh (>6 tuần đến <2 tuổi) và trẻ em (> 2 tuổi đến < 12 tuổi): 20 mg trimethoprim và 100 mg sulfamethoxazol/ kg thể trọng/ngày, chia làm 2-3 liều trong 2 tuần để đạt được nồng độ đỉnh hoặc nồng độ trong huyết tương của trimethoprim lớn hơn hoặc bằng 5 µg/ml.

Phòng ngừa - Trẻ từ 12 tuổi trở xuống (trẻ sơ sinh (>6 tuần - <2 tuổi) và trẻ em (> 2 tuổi - < 12 tuổi): 6 mg trimethoprim và 30 mg sulfamethoxazol/kg thể trọng/ngày, chia làm 2 liều.

Các lịch trình liều dùng sau đây có thể được sử dụng trong khoảng thời gian có nguy cơ:

Tuổi	Chỉ định nhi khoa
6 đến 12 tuổi	2 gói Erotrizol mỗi 12 giờ, bảy ngày một tuần
6 đến 12 tuổi	2 gói Erotrizol mỗi 12 giờ, ba lần một tuần vào những ngày cách nhau
6 đến 12 tuổi	2 gói Erotrizol mỗi 12 giờ, ba lần một tuần vào những ngày liên tiếp
6 đến 12 tuổi	4 gói Erotrizol một lần một ngày, ba lần một tuần vào những ngày liên tiếp
6 tháng đến 5 năm	1 gói Erotrizol mỗi 12 giờ, bảy ngày một tuần
6 tháng đến 5 năm	1 gói Erotrizol mỗi 12 giờ, ba lần một tuần vào những ngày cách nhau
6 tháng đến 5 năm	1 gói Erotrizol mỗi 12 giờ, ba lần một tuần vào những ngày liên tiếp
6 tháng đến 5 năm	2 gói Erotrizol một lần một ngày, ba lần một tuần vào những ngày liên tiếp

Liều dùng hàng ngày trong ngày điều trị xấp xỉ 150 mg trimethoprim /m²/ ngày và 750 mg sulfamethoxazol/ m²/ ngày. Tổng liều dùng hàng ngày không được vượt quá 320 mg trimethoprim và 1600 mg sulfamethoxazol.

Điều trị bệnh nhiễm nocardiosis

Không có mức liều cố định. Liều dùng cho người lớn là 12-14 gói Erotrizol mỗi ngày trong tối đa 3 tháng.

Điều trị và dự phòng nhiễm toxoplasmosis

Không có mức liều cố định. Mức liều thích hợp phụ thuộc vào kinh nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, đối với dự phòng, liều lượng khuyến cáo để phòng ngừa viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* có thể thích hợp.

Cách dùng

Phân tán một gói thuốc với khoảng 20 ml nước, khuấy đều. Uống ngay sau khi pha.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với các hoạt chất sulphonamid, trimethoprim hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Tổn thương nhu mô gan nặng. Bệnh nhân suy thận nặng, không thể thực hiện các phép đo lặp lại nồng độ trong huyết tương.

Không nên dùng thuốc cho bệnh nhân có tiền sử giảm tiểu cầu miễn dịch do trimethoprim và/hoặc các sulphonamid.

Không nên dùng cho bệnh nhân rối loạn chuyển hóa cấp tính.

Không nên dùng cho trẻ trong 6 tuần đầu đời.

6. 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, hội chứng hoại tử biểu bì nhiễm độc, suy gan tối cấp, mắt bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, các rối loạn tạo máu khác và các phản ứng quá mẫn của đường hô hấp.

- Các phản ứng da đe dọa tính mạng như Hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hội chứng hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) đã được báo cáo.
- Bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu, triệu chứng và theo dõi chặt chẽ các phản ứng về da. Nguy cơ xuất hiện SJS hoặc TEN cao nhất là trong những tuần đầu điều trị.
- Nếu có triệu chứng hoặc dấu hiệu của SJS hoặc TEN (ví dụ như phát ban da tiến triển thường kèm với mụn nước hoặc tổn thương niêm mạc), nên ngừng điều trị.
- Cần chẩn đoán sớm SJS và TEN ngừng ngay lập tức bất kỳ loại thuốc nghi ngờ nào.
- Nếu bệnh nhân đã phát triển SJS hoặc TEN khi sử dụng thuốc trimethoprim-sulfamethoxazol, không dùng lại thuốc này.

Khi điều trị bệnh nhân lớn tuổi cần chăm sóc đặc biệt vì họ dễ gặp phản ứng bất lợi hơn và có nhiều khả năng bị tác động nghiêm trọng hơn, đặc biệt khi có các điều kiện bất lợi, ví dụ: suy thận và/hoặc suy gan và/hoặc sử dụng đồng thời các loại thuốc khác.

Các bệnh nhân suy thận cần tiến hành đo lường các thông số sinh hóa thích hợp. Thông số thích hợp cần được duy trì trong suốt thời gian điều trị. Bằng chứng về các tính thể *in vivo* rất hiếm mặc dù tính thể sulphonamid đã được ghi nhận trong nước tiểu được làm lạnh ở những bệnh nhân được điều trị bằng sulfonamid. Nguy cơ có thể tăng lên ở những bệnh nhân bị suy dinh dưỡng.

Số lượng tế bào máu hàng tháng cần được kiểm tra khi bệnh nhân dùng thuốc trong thời gian dài, bệnh nhân thiếu folat hoặc bệnh nhân lớn tuổi. Có thể xem xét bổ sung axit folinic trong quá trình điều trị nhưng cần thận trọng do khả năng gây nhiều hiệu quả kháng khuẩn.

Bệnh nhân thiếu glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) có thể xảy ra tan huyết.

Nên thận trọng với những bệnh nhân bị hen phế quản nặng hoặc hen phế quản.

Không nên sử dụng thuốc để điều trị viêm họng do *Streptococcus* do *Streptococcus beta-haemolytic* nhóm A do hiệu quả kém hơn penicillin.

Trimethoprim đã được chứng minh là làm giảm chuyển hóa phenylalanin nhưng điều này không có ý nghĩa đối với bệnh nhân Phenylketon niệu nếu có chế độ ăn uống nghiêm ngặt hợp lý.

Nên tránh sử dụng thuốc trên bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ có nguy cơ bị rối loạn chuyển hóa porphyrin. Cả trimethoprim và các sulphonamid đều có liên quan đến đợt cấp của bệnh porphyrin.

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

Trimethoprim-sulfamethoxazol có liên quan đến nhiễm toan chuyển hóa khi các nguyên nhân cơ bản khác có thể bị loại trừ. Cần giám sát chặt chẽ khi nghi ngờ nhiễm toan chuyển hóa.

Không nên dùng thuốc này cho bệnh nhân bị rối loạn huyết học nghiêm trọng nếu không được giám sát cẩn trọng. Thuốc được dùng cho những bệnh nhân đang điều trị bằng các liệu pháp độc tế bào với ít hoặc không có tác dụng tăng cường trên tủy xương hoặc máu ngoại vi.

Chỉ sử dụng thuốc khi lợi ích của việc điều trị lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra; cần cân nhắc việc sử dụng một tác nhân kháng khuẩn có hiệu quả duy nhất.

Thuốc này có chứa 1405 mg sorbitol trong mỗi gói. Cần xem xét tác dụng hiệp đồng của các thuốc có chứa sorbitol (hay fructose) và lượng sorbitol (hay fructose) dùng theo chế độ ăn kiêng.

Hàm lượng sorbitol có trong thuốc uống có thể ảnh hưởng sinh khả dụng của các thuốc khác khi dùng chung. Sorbitol có thể gây những triệu chứng tiêu hóa khó chịu và cho tác dụng nhuận trường nhẹ.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Trimethoprim và sulfamethoxazol qua nhau thai và sự an toàn của của 2 thuốc này ở phụ nữ mang thai chưa được xác định. Các nghiên cứu bệnh chứng chỉ ra rằng có thể có mối liên hệ giữa việc tiếp xúc với chất đối kháng folat và dị tật bẩm sinh.

Trimethoprim là một chất đối kháng folat và trong các nghiên cứu trên động vật, cả hai tác nhân đã được chứng minh là gây ra những bất thường của thai nhi.

Trimethoprim và sulfamethoxazol không nên được sử dụng trong thai kỳ, đặc biệt là trong ba tháng đầu, trừ khi thật cần thiết. Bổ sung folat nên được xem xét nếu trimethoprim-sulfamethoxazol được sử dụng trong thai kỳ.

Sulfamethoxazol cạnh tranh với bilirubin để liên kết với albumin huyết tương. Do nồng độ thuốc có nguồn gốc từ mẹ có thể tồn tại nhiều ngày ở trẻ sơ sinh, nguy cơ kết tủa hoặc nguy cơ trầm trọng thêm tình trạng tăng bilirubin máu sơ sinh có thể xảy ra, cùng với nguy cơ gây vàng da trên lý thuyết khi Trimethoprim - sulfamethoxazol được dùng cho người mẹ gần thời điểm sinh. Nguy cơ lý thuyết này đặc biệt có liên quan ở trẻ sơ sinh có nguy cơ tăng bilirubin máu cao, ví dụ những người đang sinh non và những người thiếu hụt glucose-6- phosphat dehydrogenase.

Phụ nữ cho con bú

Trimethoprim và sulfamethoxazol được bài tiết trong sữa mẹ. Nên tránh dùng thuốc này vào cuối thai kỳ và ở các bà mẹ đang cho con bú. Ngoài ra, nên tránh sử dụng ở trẻ dưới 8 tuần theo quan niệm về khuynh hướng trẻ sơ sinh bị tăng bilirubin máu.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của trimethoprim và sulfamethoxazol lên khả năng lái xe hoặc khả năng vận hành máy móc. Tuy nhiên tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và các thông tin bất lợi của

thuốc nên được lưu ý khi xem xét khả năng vận hành máy móc của bệnh nhân.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Tương tác trong phòng thí nghiệm:

Trimethoprim có thể ảnh hưởng đến việc ước tính nồng độ creatinin trong huyết thanh/huyết tương khi sử dụng phản ứng picrat kiềm. Điều này có thể dẫn đến kết quả đánh giá creatinin huyết thanh/huyết tương cao hơn 10%. Độ thanh thải creatinin giảm: sự bài tiết ở ống thận của creatinin giảm từ 23% xuống còn 9% trong khi lọc cầu thận vẫn không thay đổi.

Zidovudin: Trong một số trường hợp, điều trị đồng thời trimethoprim - sulfamethoxazol với zidovudin có thể làm tăng nguy cơ phản ứng huyết học bất lợi của trimethoprim - sulfamethoxazol. Nếu cần thiết phải kết hợp các thuốc này, cần cân nhắc theo dõi các thông số huyết học.

Cyclosporin: Sự suy giảm thuận nghịch chức năng thận đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời trimethoprim - sulfamethoxazol với cyclosporin sau khi ghép thận.

Rifampicin: Sử dụng đồng thời rifampicin với trimethoprim - sulfamethoxazol dẫn đến rút ngắn thời gian bán thải trong huyết tương của trimethoprim sau khoảng một tuần. Tương tác này không có ý nghĩa lâm sàng.

Khi trimethoprim được dùng đồng thời với các thuốc tạo ra cation ở pH sinh lý, và cũng được bài tiết một phần qua thận (ví dụ procainamid, amantadin), có khả năng ức chế cạnh tranh quá trình này dẫn đến sự gia tăng nồng độ trong huyết tương một hoặc cả hai thuốc.

Thuốc lợi tiểu (thiazid): Sử dụng đồng thời trimethoprim và sulfamethoxazol với thuốc lợi tiểu, chủ yếu là thiazid những bệnh nhân lớn tuổi làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu kèm hoặc không kèm ban xuất huyết.

Pyrimethamin: Bệnh nhân dùng pyrimethamin ở liều vượt quá 25 mg hàng tuần có thể tăng nguy cơ thiếu máu hồng cầu khổng lồ nếu sử dụng đồng thời với trimethoprim - sulfamethoxazol.

Warfarin: Trimethoprim - sulfamethoxazol đã được chứng minh là làm tăng hoạt tính chống đông của warfarin thông qua sự ức chế chọn lọc âm của quá trình chuyển hóa. Sulfamethoxazol có thể thay thế warfarin từ các vị trí gắn albumin huyết tương trong ống nghiệm. Cần kiểm soát cẩn thận quá trình điều trị chống đông trong khi sử dụng trimethoprim - sulfamethoxazol.

Phenytoin: Trimethoprim - sulfamethoxazol sử dụng đồng thời với phenytoin làm tăng thời gian bán thải của phenytoin và có thể dẫn đến hiệu ứng phenytoin quá mức. Cần theo dõi chặt chẽ tình trạng của bệnh nhân và nồng độ phenytoin huyết thanh.

Digoxin: Sử dụng đồng thời trimethoprim với digoxin đã được chứng minh là làm tăng nồng độ digoxin huyết tương ở một số bệnh nhân lớn tuổi.

Methotrexat: Trimethoprim và sulfamethoxazol có thể làm tăng nồng độ methotrexat tự do trong huyết tương. Nếu trimethoprim và sulfamethoxazol được coi là liệu pháp thích hợp ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc chống folat khác như methotrexat, cần xem xét bổ sung folat.

Lamivudin: Dùng trimethoprim/sulfamethoxazol ở mức liều 160 mg/800 mg làm tăng 40% phơi nhiễm với lamivudin do thành phần trimethoprim. Lamivudin không ảnh hưởng đến dược động học của trimethoprim hoặc sulfamethoxazol.

Tương tác với các tác nhân hạ đường huyết sulphonylurea là không phổ biến nhưng đã có báo cáo.

Tăng kali máu: Cần thận trọng nếu bệnh nhân dùng bất kỳ loại thuốc nào khác có thể gây tăng kali máu, ví dụ như thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin và thuốc lợi tiểu giữ kali như spironolacton. Việc sử dụng đồng thời trimethoprim-sulfamethoxazol có thể dẫn đến tăng kali máu trên lâm sàng.

Repaglinid: Trimethoprim có thể làm tăng sự phơi nhiễm của repaglinid dẫn đến hạ đường huyết.

Axit folic: Bổ sung axit folic đã được chứng minh là có tác dụng chống lại hiệu quả kháng khuẩn của trimethoprim-sulfamethoxazol. Điều này đã được quan sát trong điều trị dự phòng và điều trị viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*.

Thuốc tránh thai: Tránh thai đường uống thất bại đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời với kháng sinh. Cơ chế của tương tác chưa được làm sáng tỏ. Phụ nữ điều trị bằng thuốc kháng sinh nên tạm thời sử dụng phương pháp tránh thai khác ngoài thuốc tránh thai đường uống, hoặc chọn phương pháp tránh thai khác.

Azathioprin: Có những báo cáo lâm sàng mâu thuẫn về tương tác giữa azathioprin và trimethoprim-sulfamethoxazol, dẫn đến những bất thường huyết học nghiêm trọng.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tần suất được phân loại như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10\ 000$ đến $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10\ 000$), không rõ tần suất.

Cơ quan	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	
Thường gặp	Nấm phát triển quá mức
Rất hiếm gặp	Viêm đại tràng giả mạc
Máu và rối loạn hệ thống bạch huyết	
Rất hiếm gặp	Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu hồng cầu không lồ, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan máu, methemoglobin huyết, bạch cầu ái toan, ban xuất huyết, tan máu ở một số bệnh nhân thiếu G-6-PD nhạy cảm.
Rối loạn hệ thống miễn dịch	
Rất hiếm gặp	Bệnh huyết thanh, phản ứng phản vệ, viêm cơ tim dị ứng, viêm mạch quá mẫn giống như 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, tăng enzyme gan, tăng kali máu, hạ natri máu, tiêu cơ vân.
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Rất thường gặp	Tăng kali máu
Rất hiếm gặp	Hạ đường huyết, hạ natri máu, giảm sự thèm ăn, nhiễm toan chuyển hóa
Rối loạn tâm thần	
Rất hiếm gặp	Trầm cảm, ảo giác

Không rõ tần suất	Rối loạn tâm thần
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Đau đầu
Rất hiếm gặp	Viêm màng não vô trùng *, co giật, đau thần kinh ngoại vi, mất điều hòa, chóng mặt.
Hiếm gặp	Rối loạn vị giác
Rối loạn thị giác	
Rất hiếm gặp	Viêm màng bồ đào
Rối loạn tai và mê đạo	
Rất hiếm gặp	Chóng mặt, ù tai
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Rất hiếm gặp	Ho *, khó thở *, xâm nhập phổi *
Rối loạn tiêu hóa	
Thường gặp	Buồn nôn, tiêu chảy
Ít gặp	Nôn
Rất hiếm gặp	Viêm lưỡi, viêm miệng, viêm tụy.
Rối loạn gan mật	
Rất hiếm gặp	Vàng da ứ mật *, hoại tử gan * Tăng transaminase, tăng bilirubin máu
Rối loạn da và mô dưới da	
Thường gặp	Phát ban
Rất hiếm gặp	Da tăng nhạy cảm với ánh sáng, viêm da tróc vảy, phù mạch, hồng ban nhiễm sắc cố định, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hội chứng hoại tử da nhiễm độc (TEN)*
Rối loạn mô cơ xương và mô liên kết	
Rất hiếm gặp	Đau khớp, đau cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	
Rất hiếm gặp	Suy thận (đôi khi được báo cáo là suy thận), hội chứng viêm ống thận kẽ, nhiễm toan ống thận.
Rối loạn hệ thống sinh sản và tuyến vú	
Rất hiếm gặp	Nữ hóa tuyến vú
Rối loạn chung	
Hiếm gặp	Tăng tiết mồ hôi, khó chịu

* Xem phần mô tả các phản ứng bất lợi đã chọn

Mô tả các phản ứng bất lợi đã chọn

Viêm màng não vô trùng

Viêm màng não vô trùng hồi phục nhanh chóng sau khi ngừng thuốc, nhưng tái phát trong một số trường hợp sử dụng lại cả trimethoprim-sulfamethoxazol phối hợp hoặc trimethoprim đơn độc.

Phản ứng quá mẫn phổi

Ho, khó thở và xâm nhập phổi có thể là dấu hiệu sớm của quá mẫn cảm đường hô hấp, dù rất hiếm nhưng đã có trường hợp tử vong.

Rối loạn gan mật

Vàng da ứ mật và hoại tử gan có thể gây tử vong.

Phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở da (SCARs)

Hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hội chứng hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) đã được báo cáo.

Ảnh hưởng liên quan đến viêm phổi do Pneumocystis jirovecii (PJP)

Rất hiếm gặp: Phản ứng quá mẫn nặng, phát ban, sốt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng men gan, tăng kali máu, hạ natri máu và tiêu cơ vân.

Sử dụng trimethoprim-sulfamethoxazol liều cao cho PJP phản ứng quá mẫn nặng đã được báo cáo và phải ngừng điều trị. Phản ứng quá mẫn nặng đã được báo cáo ở bệnh nhân PJP khi dùng lại trimethoprim-sulfamethoxazol đôi khi sau vài ngày dùng thuốc. Tiêu cơ vân đã được báo cáo ở những bệnh nhân HIV dương tính đang dùng trimethoprim-sulfamethoxazol để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh PJP.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng và dấu hiệu quá liều

Buồn nôn, nôn, chóng mặt và lú lẫn có thể là dấu hiệu/triệu chứng của quá liều. Suy tủy xương đã được báo cáo do quá liều trimethoprim cấp tính.

Điều trị

Nếu bệnh nhân không tự nôn, cần tiến hành gây nôn. Rửa dạ dày có thể hữu ích, mặc dù thuốc hấp thu qua đường tiêu hóa thường rất nhanh và hoàn thành trong vòng khoảng hai giờ. Điều này có thể không áp dụng trong trường hợp quá liều tổng. Phụ thuộc vào chức năng thận mà có thể cho bệnh nhân dùng chất lỏng nếu lượng nước tiểu thấp.

Cả trimethoprim và sulfamethoxazol hoạt động đều có thể được thẩm tách một lượng trung bình bằng cách chạy thận nhân tạo. Thẩm phân phúc mạc không hiệu quả.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: J01EE01

Nhóm dược lý: Kết hợp các sulfonamid và trimethoprim, bao gồm cả các dẫn chất.

Erotrizol (Sulfamethoxazol – Trimethoprim) có tác dụng diệt khuẩn. Sulfamethoxazol ức chế cạnh tranh việc sử dụng axit para-aminobenzoic trong quá trình tổng hợp dihydrofolat của tế bào vi khuẩn.

Trimethoprim ức chế thuận nghịch enzym dihydrofolat reductase của vi khuẩn (DHFR), một enzym chuyển đổi dihydrofolat thành tetrahydrofolat. Do đó trimethoprim và sulfamethoxazol chặn hai bước liên tiếp trong quá trình sinh tổng hợp của purin và axit nucleic cần thiết cho nhiều vi khuẩn.

Trimethoprim liên kết với DHFR plasmodial nhưng ít chặt chẽ hơn so với enzym của vi khuẩn. Ái lực của nó đối với DHFR động vật có vú thấp hơn 50.000 lần so với enzym vi khuẩn tương ứng.

Kháng thuốc

Các nghiên cứu *in vitro* đã chỉ ra rằng tính kháng thuốc của vi khuẩn có thể phát triển chậm hơn khi dùng kết hợp sulfamethoxazol với trimethoprim so với sulfamethoxazol hoặc trimethoprim đơn độc. Kháng sulfamethoxazol có thể xảy ra do các cơ chế khác nhau. Các đột biến vi khuẩn làm tăng nồng độ PABA và do đó cạnh tranh với sulfamethoxazol dẫn đến giảm tác dụng ức chế enzym dihydropteroat synthetase. Một cơ chế kháng thuốc khác là trung gian plasmid và kết quả từ việc sản sinh enzym dihydropteroat synthetase biến đổi dẫn đến giảm ái lực đối của enzym này với sulfamethoxazol so với enzym kiểu dại.

Đề kháng với trimethoprim xảy ra thông qua một đột biến qua trung gian plasmid dẫn đến sản sinh ra enzym reductase dihydrofolat biến đổi ái lực kém đối với trimethoprim so với enzym kiểu dại.

Tác dụng dược lý

Nhiều vi khuẩn gây bệnh phổ biến nhạy cảm với trimethoprim và sulfamethoxazol *in vitro* ở nồng độ thuốc thấp hơn nồng độ trong máu, dịch mô và nước tiểu sau khi dùng liều khuyến cáo. Tuy nhiên, giống như các kháng sinh khác, hoạt tính *in vitro* không chứng minh cho hiệu quả lâm sàng và cần lưu ý rằng xét nghiệm nhạy cảm chỉ đạt yêu cầu khi môi trường khuyến cáo không chứa các chất ức chế, đặc biệt là thymidin và thymine.

Phổ kháng khuẩn

Tỷ lệ kháng thuốc khác nhau tùy khu vực địa lý và thời gian chọn loài và cần thông tin địa phương về kháng thuốc, đặc biệt là trong điều trị các nhiễm khuẩn nặng.

Các vi khuẩn nhạy cảm với trimethoprim- sulfamethoxazol bao gồm:

Cầu khuẩn Gram (+)

Staphylococcus aureus

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus pyogenes

Cầu khuẩn Gram (-)

Enterobacter cloacae

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis

Salmonella spp.

Stenotrophomonas maltophilia

Yersinia spp.

Các vi khuẩn có thể kháng Trimethoprim/sulfamethoxazol thu được bao gồm:

Cầu khuẩn Gram (+)

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Nocardia spp.

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae

Cầu khuẩn Gram (-)

Citrobacter spp.

Enterobacter aerogenes

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumonia

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Providencia spp.

Serratia marcesans

Các vi khuẩn kháng Trimethoprim/sulfamethoxazol bao gồm:

Cầu khuẩn Gram (-)

Pseudomonas aeruginosa

Shigella spp.

Vibrio cholera

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống trimethoprim và sulfamethoxazol được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn từ đường tiêu hóa. Thức ăn không làm chậm sự hấp thu. Nồng độ đỉnh trong máu đạt được sau 1-4 giờ sau khi uống và liên quan đến liều. Mức nồng độ có tác dụng trong máu duy trì trong vòng 24 giờ sau khi uống. Trạng thái cân bằng ở người lớn đạt được sau khi dùng thuốc 2-3 ngày.

Phân bố

Trimethoprim

Khoảng 50% trimethoprim gắn với protein huyết tương. Nồng độ trimethoprim trong các mô thường cao hơn nồng độ trong huyết tương, đặc biệt là trong mô phổi và thận. Nồng độ trimethoprim trong mật, dịch và mô tuyến tiền liệt, nước bọt, đờm và dịch tiết âm đạo cao hơn nồng độ trong máu. Nồng độ thuốc trong sữa mẹ, dịch não tủy, dịch tai giữa, dịch khớp và dịch mô ruột là đủ cho hoạt tính kháng khuẩn. Trimethoprim được bài tiết vào nước ối và các mô bào thai đạt nồng độ xấp xỉ nồng độ của huyết tương mẹ.

Sulfamethoxazol

Khoảng 66% sulfamethoxazol gắn với protein huyết tương. Nồng độ sulfamethoxazol trong nước ối, dịch nước, mật, dịch não tủy, dịch tai giữa, đờm, dịch khớp và mô (kẽ) bằng 20% - 50% nồng độ trong huyết tương.

Chuyển hóa

Sulfamethoxazol thải trừ qua thận ở dạng không biến đổi chiếm 15 – 30% mức liều. Sulfamethoxazol được chuyển hóa nhiều hơn trimethoprim, thông qua acetyl hóa, oxy hóa hoặc liên hợp thành glucuronidation. Trong khoảng 72 giờ, khoảng 85% mức liều xuất hiện trong nước tiểu dưới dạng thuốc không biến đổi cùng với chất chuyển hóa chính (N4-acetylated).

Thải trừ

Thời gian bán thải của trimethoprim ở đàn ông nằm trong khoảng từ 8,6 - 17 giờ khi chức năng thận bình thường, tăng gấp 1,5 đến 3,0 lần khi độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 10 ml/phút. Hầu như không có sự khác biệt đáng kể ở những bệnh nhân lớn tuổi so với bệnh nhân trẻ.

Trimethoprim thải trừ chủ yếu qua thận và khoảng 50% liều được bài tiết trong nước tiểu trong vòng 24 giờ dưới dạng không biến đổi. Một số chất chuyển hóa của trimethoprim trong nước tiểu đã được xác định. Nồng độ trimethoprim trong nước tiểu thay đổi rất rộng.

Thời gian bán thải của sulfamethoxazol ở đàn ông là khoảng 9 - 11 giờ khi chức năng thận bình thường. Trong trường hợp suy thận thời gian bán thải sulfamethoxazol không thay đổi nhưng thời gian bán thải của chất chuyển hóa chính acetylated tăng lên khi độ thanh thải creatinin dưới 25 ml/phút.

Sulfamethoxazol thải trừ chủ yếu qua thận; khoảng 15% - 30% mức liều tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng còn hoạt tính. Độ thanh thải qua thận của sulfamethoxazol giảm ở người cao tuổi.

Dược động học của sulfamethoxazol và trimethoprim ở trẻ em có chức năng thận bình thường phụ thuộc vào tuổi. Thải trừ sulfamethoxazol và trimethoprim giảm ở trẻ sơ sinh trong hai tháng đầu đời, sau đó sự thải trừ tăng lên với độ thanh thải cao hơn và thời gian bán thải ngắn hơn. Sự khác biệt biệt nhất ở trẻ nhỏ (> 1,7 tháng đến 24 tháng) và giảm dần theo tuổi tăng, so với trẻ nhỏ (1 tuổi đến 3,6 tuổi), trẻ em (7,5 tuổi và <10 tuổi) và người lớn.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 10 gói kèm hướng dẫn sử dụng.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Trong bao bì kín, nơi khô ráo, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30°C.

16. HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn cơ sở

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Công ty TNHH MTV Dược phẩm 150 Cophavina

112 Trần Hưng Đạo, Phường Phạm Ngũ Lão, Quận 1, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

ĐT: (028) 38367413 – (028) 38368554 Fax: 84-28-38368437

