



2. TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén

METAVIZOL 480 mg

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC.

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần được chất: Sulfamethoxazol.....400 mg

Trimethoprim.....80 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, Polyvinyl pyrrolidon, Natri starch glycolat, Magnesi stearat, Colloidal silicon dioxid.

2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén.

Mô tả: Viên nén màu trắng, một mặt trơn, một mặt khắc dấu gạch ngang chìm, mặt viên bóng, cạnh và thành viên lành lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

Metavizol 480 mg được chỉ định để điều trị các bệnh nhiễm trùng sau do vi khuẩn nhạy cảm:

- Điều trị và dự phòng (sơ cấp và thứ cấp) viêm phổi *Pneumocytosis jiroveci* hoặc PJP.
- Điều trị và dự phòng nhiễm toxoplasma.
- Điều trị bệnh nocardiosis.

Các bệnh nhiễm trùng sau đây có thể được điều trị bằng cotrimoxazol nếu có bằng chứng về tính nhạy cảm của vi khuẩn và lý do phù hợp để phối hợp kháng sinh trong cotrimoxazol hơn là một loại kháng sinh duy nhất:

- Điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu cấp tính chưa có biến chứng.
- Điều trị đợt cấp của viêm phế quản mãn tính.
- Điều trị viêm tai giữa cấp.

Cần xem xét hướng dẫn chính thức về phác đồ điều trị phù hợp với từng bệnh lý.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG.

* **Cách dùng:** dùng uống. Có thể nên dùng cotrimoxazol cùng với một số thức ăn hoặc đồ uống để giảm thiểu khả năng rối loạn tiêu hóa.

* **Liều dùng:**

Khuyến cáo chung về liều lượng:

Viên nén Metavizol 480 mg là viên nén dành cho người lớn có chứa 80 mg Trimethoprim và 400 mg Sulfamethoxazol. Nếu sử dụng các công thức khác thì nên điều chỉnh liều dùng thích hợp.

Nhiễm trùng cấp tính

- **Người lớn (trên 18 tuổi):** dùng 2 viên mỗi 12 giờ.
- **Trẻ em trên 12 tuổi (trên 12 đến dưới 18 tuổi):**

Liều lượng tiêu chuẩn cho trẻ em tương đương với khoảng 6 mg trimethoprim và 30 mg sulfamethoxazol cho mỗi kg thể trọng mỗi ngày, được chia thành hai liều bằng nhau. Liều dùng khuyến cáo cho trẻ em trên 12 tuổi (trên 12 đến dưới 18 tuổi): dùng 2 viên mỗi 12 giờ.

Nên tiếp tục điều trị cho đến khi bệnh nhân hết triệu chứng trong 2 ngày; phần lớn sẽ cần điều trị trong ít nhất 5 ngày. Nếu cải thiện lâm sàng không rõ ràng sau 7 ngày điều trị, bệnh nhân nên được đánh giá lại.

Metavizol là một liệu pháp thay thế cho liều dùng tiêu chuẩn đối với nhiễm trùng đường tiết niệu dưới cấp tính không biến chứng, dùng ngắn hạn từ 1 đến 3 ngày đã được chứng minh là có hiệu quả.

- Bệnh nhân cao tuổi:

Xem 6. **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.** Trừ khi có quy định khác về liều dùng tiêu chuẩn.

- Suy giảm chức năng gan:

Không có sẵn dữ liệu liên quan đến liều lượng ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan.

- Suy giảm chức năng thận:

Liều khuyến nghị:

Trẻ em (trên 12 tuổi đến dưới 18 tuổi) và người lớn (trên 18 tuổi):

Độ thanh thải creatinine (ml/phút)	Liều dùng khuyến nghị
> 30	2 viên mỗi 12 giờ
15 đến 30	1 viên mỗi 12 giờ
< 15	Không dùng

Không có thông tin cho trẻ em từ 12 tuổi trở xuống bị suy thận.

Nồng độ sulfamethoxazol trong huyết tương nên được đánh giá sau 2 đến 3 ngày dùng thuốc, và các mẫu nên được lấy sau 12 giờ kể từ khi dùng cotrimoxazol. Nếu nồng độ tổng sulfamethoxazol vượt quá 150 microgam/ml thì nên ngừng điều trị cho đến khi giảm xuống dưới 120 microgam/ml.

Viêm phổi do Pneumocytosis jiroveci:

Điều trị

- Trẻ em (trên 12 tuổi đến dưới 18 tuổi) và người lớn (>18 tuổi):

Nếu dùng liều cao hơn được khuyến cáo, sử dụng 20 mg trimethoprim và 100 mg sulfamethoxazol cho mỗi kg thể trọng mỗi ngày, chia làm hai hoặc nhiều lần trong 2 tuần. Mục đích để nồng độ đỉnh của trimethoprim trong huyết tương hoặc trong huyết thanh lớn hơn hoặc bằng 5 microgam/ml (được đo ở những bệnh nhân sau khi tiêm tĩnh mạch cotrimoxazol trong 1 giờ).

Phòng bệnh

- Người lớn (trên 18 tuổi):

Các lịch trình liều dùng sau đây có thể được sử dụng:

- 160mg trimethoprim/800mg sulfamethoxazol mỗi ngày trong 7 ngày/tuần.
- 160mg trimethoprim/800mg sulfamethoxazol, 3 lần/tuần, dùng cách ngày.
- 320 mg trimethoprim/1600 mg sulfamethoxazol, mỗi ngày chia làm hai lần, ba lần mỗi tuần, cách ngày.

- Trẻ em (trên 12 tuổi đến dưới 18 tuổi):

Liều dùng tiêu chuẩn cho trẻ em tương đương với khoảng 6 mg trimethoprim và 30 mg sulfamethoxazol cho mỗi kg thể trọng mỗi ngày, được chia thành hai liều bằng nhau. Các lịch trình liều dùng sau đây có thể được sử dụng trong khoảng thời gian có nguy cơ:

- Liều thông thường chia ngày 2 lần, uống 7 ngày/tuần.
- Liều thông thường chia ngày 2 lần, 3 lần/tuần vào các ngày xen kẽ nhau.
- Liều thông thường chia ngày 2 lần, 3 lần/tuần vào những ngày liên tiếp nhau.
- Liều thông thường: 4 viên mỗi ngày một lần, 3 lần/tuần vào những ngày liên tiếp nhau.

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

Nocardiosis:

- Người lớn (trên 18 tuổi):

Chưa có số liệu về liều dùng thích hợp nhất. Liều người lớn từ 6 đến 8 viên mỗi ngày trong tối đa 3 tháng.

Toxoplasmosis:

Chưa có số liệu về liều dùng thích hợp nhất để điều trị hoặc dự phòng tình trạng này. Quyết định nên dựa trên kinh nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, đối với điều trị dự phòng, dùng liều để dự phòng viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* có thể là phù hợp.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH.

- Quá mẫn cảm với các sulfonamid, trimethoprim hoặc với bất kỳ tá dược nào trong thành phần của thuốc.
- Bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan nghiêm trọng.
- Bệnh nhân suy thận nặng, mà không thể thực hiện các phép đo lặp lại nồng độ thuốc trong huyết tương.
- Trẻ sơ sinh trong 6 tuần đầu sau khi sinh.
- Bệnh nhân có tiền sử giảm tiểu cầu miễn dịch do thuốc khi sử dụng trimethoprim và/hoặc sulphonamid.
- Bệnh nhân mắc chứng rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC.

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

- Các phản ứng ngoài da đe dọa tính mạng như: Hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), phản ứng thuốc với chứng tăng bạch cầu ái toan, hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và nhiều triệu chứng toàn thân (hội chứng DRESS) đã được báo cáo với việc sử dụng Metavizol 480 mg.

- Bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng, phải theo dõi chặt chẽ phản ứng trên da. Nguy cơ cao nhất về sự xuất hiện của SJS, TEN hoặc DRESS là trong những tuần đầu điều trị. Nếu có triệu chứng hoặc dấu hiệu của SJS, TEN hoặc DRESS (ví dụ: phát ban da) nên ngừng dùng Metavizol 480 mg.

- Kết quả tốt nhất trong việc theo dõi SJS, TEN và DRESS là do chẩn đoán sớm và ngưng ngay bất kỳ loại thuốc nào nghi ngờ. Việc ngưng thuốc sớm giúp chẩn đoán tốt hơn.
- Nếu bệnh nhân đã có tiền sử với SJS hoặc TEN với việc sử dụng Metavizol 480 mg thì không được dùng lại Metavizol 480 mg cho nhóm bệnh nhân này.
- Khi bắt đầu điều trị, xuất hiện ban đỏ có sốt toàn thân kết hợp với mụn mủ nên nghi ngờ về ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP); nó đòi hỏi phải ngưng điều trị và chống chỉ định việc sử dụng cotrimoxazol đơn lẻ hoặc kết hợp với các loại thuốc khác.

Hội chứng thực bào máu (HLH)

Các trường hợp HLH đã được báo cáo rất hiếm ở bệnh nhân điều trị bằng cotrimoxazol. HLH là một hội chứng kích hoạt miễn dịch bệnh lý đe dọa tính mạng được đặc trưng bởi các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của tình trạng viêm toàn thân quá mức (ví dụ như sốt, gan lách to, tăng triglycerid máu, giảm fibrinogen huyết, ferritin huyết thanh cao, giảm tế bào chất và thực bào máu). Bệnh nhân phát triển các biểu hiện sớm của kích hoạt miễn dịch bệnh lý nên được đánh giá ngay lập tức. Nếu chẩn đoán HLH được thiết lập, nên ngưng điều trị bằng cotrimoxazol.

Độc tính hô hấp

Các trường hợp nhiễm độc hô hấp nghiêm trọng, rất hiếm, đôi khi tiến triển thành hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS), đã được báo cáo trong quá trình điều trị bằng cotrimoxazol. Sự xuất hiện của các dấu hiệu ở phổi như ho, sốt và khó thở kết hợp với các dấu hiệu X-quang của thâm nhiễm phổi và suy giảm chức năng phổi có thể là dấu hiệu ban đầu của ARDS. Trong những trường hợp như vậy, nên ngưng sử dụng cotrimoxazol và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.

Bệnh nhân cao tuổi

Cần đặc biệt chú ý khi điều trị bệnh nhân cao tuổi bởi vì nhóm bệnh nhân này dễ bị các tác dụng không mong muốn và có thể bị ảnh hưởng nghiêm trọng hơn khi có các tình trạng phức tạp như: Suy thận và/hoặc suy chức năng gan và/ hoặc sử dụng đồng thời các thuốc khác.

Nước tiểu

Cần duy trì lượng nước tiểu đầy đủ khi dùng thuốc. *In vivo* hiện tượng tinh thể niệu là rất hiếm, mặc dù các tinh thể sulphonamid đã được ghi nhận trong nước tiểu được làm lạnh từ những bệnh nhân được điều trị. Ở những bệnh nhân bị suy dinh dưỡng, nguy cơ có thể tăng lên.

Folat

Nên kiểm tra công thức máu đều đặn hàng tháng khi dùng cotrimoxazol trong thời gian dài, hoặc cho bệnh nhân thiếu folat hoặc người cao tuổi; vì có khả năng xảy ra những thay đổi không có triệu chứng trong các chỉ số xét nghiệm huyết học do thiếu folat. Việc bổ sung acid folinic có thể được xem xét trong quá trình điều trị nhưng việc này nên được bắt đầu một cách thận trọng do có thể ảnh hưởng đến hiệu quả kháng vi sinh vật.

Bệnh nhân thiếu hụt glucose-6-phosphate dehydrogenase

Ở những bệnh nhân thiếu glucose-6-phosphatase dehydrogenase (G6PD), có thể xảy ra tan huyết.

Bệnh nhân dị ứng nặng hoặc hen phế quản

Metavizol 480 mg nên dùng thận trọng với những bệnh nhân bị dị ứng nặng hoặc hen phế quản.

Điều trị viêm họng liên cầu do liên cầu beta tan huyết nhóm A

Metavizol 480 mg không nên sử dụng trong điều trị viêm họng do Streptococcus streptococci nhóm A, hiệu quả của thuốc kém hiệu quả hơn so với penicillin.

Chuyển hóa phenylalanin

Trimethoprim đã được ghi nhận làm giảm chuyển hóa phenylalanine nhưng điều này không có ý nghĩa ở những bệnh nhân phenyl ceton bị hạn chế chế độ ăn uống thích hợp.

Bệnh nhân mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh porphyrin

Cần tránh dùng Metavizol 480 mg cho những bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ có nguy cơ mắc bệnh loạn chuyển hóa porphyrin. Cả hai trimethoprim và sulfonamid (mặc dù sulfamethoxazol không có thể gia làm tăng trầm trọng hơn bệnh chuyển hóa porphyrin trên lâm sàng.

Bệnh nhân tăng kali máu và hạ natri máu

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

Toan chuyển hóa

Metavizol 480 mg có liên quan đến nhiễm toan chuyển hóa khi các nguyên nhân tiềm ẩn khác đã được loại trừ. Cần theo dõi chặt chẽ nếu có nghi ngờ nhiễm toan chuyển hóa.

Bệnh nhân rối loạn huyết học nghiêm trọng

Trừ khi có sự giám sát cẩn thận, không nên dùng Metavizol 480 mg cho bệnh nhân bị rối loạn huyết học nghiêm trọng. Metavizol 480 mg đã được dùng cho những bệnh nhân đang điều trị bằng liệu pháp gây độc tế bào mà ít hoặc không có độc tính đối với tủy xương hoặc máu ngoại vi.

Metavizol 480 mg chỉ nên được sử dụng khi có chỉ định của bác sĩ, lợi ích của điều trị vượt trội hơn bất kỳ rủi ro nào có thể xảy ra. Cần cân nhắc đến việc sử dụng một chất kháng khuẩn hiệu quả duy nhất.

Cảnh báo liên quan đến tá dược

Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose- galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên nén, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'.

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

Thời kỳ mang thai:

Trimethoprim và sulfamethoxazol đi qua nhau thai và tính an toàn của chúng ở phụ nữ mang thai chưa được thiết lập. Các nghiên cứu bệnh chứng đã chỉ ra rằng có thể có mối liên quan giữa việc tiếp xúc với chất đối kháng folat và dị tật bẩm sinh ở người.

Trimethoprim là chất đối vận folat và trong các nghiên cứu trên động vật, cả hai chất này đều có biểu hiện gây bất thường ở thai nhi.

Metavizol 480 mg không nên dùng trong thai kỳ, đặc biệt là trong 3 tháng đầu, trừ khi cần thiết. Bổ sung folat nên được xem xét nếu Metavizol 480 mg được sử dụng trong thai kỳ.

Sulfamethoxazol cạnh tranh với bilirubin để gắn vào albumin huyết tương. Do có sự gia tăng đáng kể nồng độ thuốc trong có thể mẹ nên có thể có nguy cơ gây tăng bilirubin huyết ở trẻ sơ sinh với nguy cơ lý thuyết liên quan đến vàng da ở trẻ em khi dùng Metavizol 480 mg cho người mẹ ở gần thời điểm sinh. Nguy cơ lý thuyết này đặc biệt có liên quan đến trẻ sơ sinh có nguy cơ tăng bilirubin huyết, như trẻ sinh non và những người thiếu glucose-6-phosphat dehydrogenase.

Thời kỳ cho con bú:

Các thành phần của Metavizol 480 mg (trimethoprim và sulfamethoxazol) được bài tiết trong sữa mẹ. Cần tránh dùng Metavizol 480 mg vào cuối thai kỳ và ở những người mẹ đang cho con bú hoặc trẻ sơ

sinh có nguy cơ tăng bilirubin huyết. Ngoài ra, nên tránh dùng phối hợp thuốc này ở trẻ nhỏ dưới 8 tuần vì có khuynh hướng tăng bilirubin huyết cho trẻ nhỏ.

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

Chưa có nghiên cứu nào nhằm khảo sát ảnh hưởng của Metavizol 480 mg đối với hiệu suất lái xe hoặc khả năng vận hành máy móc. Hơn nữa, tác động bất lợi đối với các hoạt động như vậy không thể dự đoán được từ dược lý của thuốc. Tuy nhiên, cần lưu ý tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và các tác dụng không mong muốn của cotrimoxazol khi đánh giá khả năng vận hành máy móc của bệnh nhân.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC.

Tương tác với các xét nghiệm cận lâm sàng: Trimethoprim có thể gây trở ngại cho việc định lượng creatinin huyết thanh/ huyết tương khi sử dụng phản ứng picrat kiềm. Điều này có thể dẫn đến đánh giá quá cao creatinin huyết thanh/ huyết tương ở mức 10%. Độ thanh thải creatinin giảm: sự tiết creatinin trong ống thận giảm từ 23% xuống còn 9% trong khi mức lọc cầu thận vẫn không thay đổi.

Zidovudin: Trong một số trường hợp, điều trị đồng thời với zidovudin có thể làm tăng nguy cơ các tác dụng không mong muốn về huyết học của Metavizol 480 mg. Nếu điều trị đồng thời là cần thiết, cần theo dõi các thông số huyết học.

Cyclosporin: Sự suy giảm khả năng phục hồi chức năng thận đã được quan sát ở bệnh nhân điều trị bằng Metavizol 480 mg và cyclosporin sau ghép thận.

Rifampicin: Dùng đồng thời rifampicin và Metavizol 480 mg làm giảm thời gian bán thải của trimethoprim sau khoảng một tuần.

Khi trimethoprim được sử dụng đồng thời với các thuốc tạo thành cation ở pH sinh lý và được bài tiết một phần qua thận (ví dụ *procainamid*, *amantadin*), có khả năng ức chế cạnh tranh làm tăng nồng độ trong huyết tương của một hoặc cả hai thuốc.

Thuốc lợi tiểu (thiazid): Ở những bệnh nhân cao tuổi khi dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu, chủ yếu là thiazid làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu.

Pyrimethamin: Các báo cáo thỉnh thoảng chỉ ra rằng bệnh nhân dùng pyrimethamin với liều vượt quá 25 mg mỗi tuần đồng thời với thuốc này, có thể bị thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.

Warfarin: Metavizol 480 mg đã được chứng minh là làm tăng hoạt tính chống đông máu của warfarin thông qua sự ức chế chọn lọc của quá trình trao đổi chất của nó. Sulfamethoxazol có thể loại bỏ warfarin khỏi các vị trí gắn với protein huyết tương-albumin trong ống nghiệm. Cần thận trọng khi dùng thuốc chống đông máu trong quá trình điều trị bằng cotrimoxazol.

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

Methotrexat: Cotrimoxazol có thể làm tăng nồng độ methotrexat tự do trong huyết tương. Nếu cotrimoxazol được coi là liệu pháp thích hợp ở những bệnh nhân đang dùng các loại thuốc kháng folat khác như methotrexat, thì nên cân nhắc bổ sung folat.

Trimethoprim cản trở các xét nghiệm methotrexat trong huyết thanh khi dihydrofolat reductase từ *Lactobacillus casei* được sử dụng trong xét nghiệm. Không ảnh hưởng nếu methotrexat được đo bằng xét nghiệm phóng xạ.

Lamivudin: Sử dụng trimethoprim/sulfamethoxazol 160 mg/800 mg (cotrimoxazol) làm tăng 40% nồng độ lamivudin do thành phần trimethoprim. Lamivudin không ảnh hưởng đến dược động học của trimethoprim hoặc sulfamethoxazol.

Tương tác với các thuốc *hạ đường huyết sulphonylurea* là không phổ biến nhưng khả năng tăng tác dụng đã được báo cáo.

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

Repaglinid: Trimethoprim có thể làm tăng sự tiếp xúc của repaglinid, điều này có thể dẫn đến hạ đường huyết.

Acid folic: Việc bổ sung acid folic đã được chứng minh là can thiệp vào hiệu quả kháng khuẩn của trimethoprim-sulfamethoxazol. Điều này đã được quan sát thấy trong dự phòng và điều trị viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*.

Các biện pháp tránh thai: Tương tác của thuốc tránh thai đường uống với kháng sinh đã được báo cáo. Cơ chế của tương tác này chưa được làm rõ. Phụ nữ đang điều trị bằng kháng sinh nên tạm thời sử dụng một phương pháp tránh thai khác, tránh dùng thuốc tránh thai đường uống.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN.

Quy ước sau đây đã được sử dụng để phân loại các biến cố bất lợi theo tần suất: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), tần suất không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Rất thường gặp ($\geq 1/10$)

- **Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:** Tăng kali huyết.

Thường gặp ($ADR > 1/100$)

- **Nhiễm trùng và nhiễm độc:** Viêm đại tràng giả mạc.

- **Rối loạn tiêu hóa:** Buồn nôn, tiêu chảy.

- **Rối loạn da và mô dưới da:** Phát ban.

Ít gặp ($1/1000 < ADR < 1/100$)

- **Rối loạn tiêu hóa:** Nôn mửa.

Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$)

- **Nhiễm trùng và nhiễm độc:** Nấm phát triển quá mức.

- **Rối loạn hệ thống tạo máu và bạch huyết:** Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu hồng cầu khổng lồ, thiếu máu bất sản, thiếu máu tán huyết, methaemoglobin huyết, tăng bạch cầu ái toan, ban xuất huyết, tán huyết ở một số bệnh nhân thiếu hụt G6PD.

- **Rối loạn hệ thống miễn dịch:** 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.

- **Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:** Hạ đường huyết, hạ natri huyết, chán ăn, toan chuyển hóa

- **Rối loạn tâm thần:** Trầm cảm, ảo giác.

- **Rối loạn hệ thần kinh:** Viêm màng não vô trùng, co giật, bệnh lý thần kinh ngoại vi, mất khả năng điều hòa, chóng mặt.

- *Rối loạn mắt:* viêm màng bồ đào.
- *Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:* Ho, khó thở, thâm nhiễm phổi.
- *Rối loạn da và mô dưới da:* Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, viêm da tróc vảy, phù mạch, ban đỏ cố định, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN). Bệnh ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP).
- *Rối loạn cơ xương và mô liên kết:* Đau khớp, đau cơ.
- *Rối loạn thận và tiết niệu:* Thận yếu (đôi khi được báo cáo là suy thận), viêm ống kẽ thận và viêm màng bồ đào, toan hóa ống thận.

Tần suất không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)

- *Rối loạn tâm thần:* Rối loạn tâm thần.
- *Rối loạn tiêu hóa:* Nôn mửa.
- *Rối loạn da và mô dưới da:* Bệnh da tăng bạch cầu trung tính có sốt cấp tính (hội chứng Sweet), phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS).

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

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ.

Triệu chứng:

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

Cách xử trí:

Nếu bệnh nhân chưa nôn có thể gây nôn. Rửa dạ dày có thể hữu ích, mặc dù sự hấp thu từ đường tiêu hóa thường rất nhanh và hoàn thành trong khoảng 2 giờ. Đây có thể không phải là trường hợp quá liều. Phụ thuộc vào tình trạng chức năng thận nên truyền dịch nếu lượng nước tiểu thấp.

Cả trimethoprim và sulfamethoxazol hoạt tính đều có thể được thẩm tách vừa phải bằng thẩm tách máu. Thẩm phân phúc mạc không hiệu quả.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC.

Mã ATC: J01EE01

Nhóm dược lý: Thuốc kháng khuẩn dùng toàn thân - kết hợp sulfonamid và trimethoprim, bao gồm các dẫn xuất.

Cơ chế tác dụng/ tác dụng dược lực học:

Metavizol 480 mg là một hỗn hợp gồm Sulfamethoxazol (5 phần) và Trimethoprim (1 phần) còn có tên gọi chung là cotrimoxazol. Sulfamethoxazol là một sulfonamid, ức chế sự cạnh tranh tổng hợp acid folic của vi khuẩn. Trimethoprim là một dẫn chất của pyrimidin, ức chế đặc hiệu enzym dihydrofolat reductase của vi khuẩn. Phối hợp trimethoprim và sulfamethoxazol như vậy ức chế hai giai đoạn liên tiếp của sự chuyển hóa acid folic, do đó ức chế có hiệu quả việc tổng hợp purin, thymine và cuối cùng là DNA của vi khuẩn. Sự ức chế nối tiếp này có tác dụng diệt khuẩn. Cơ chế hiệp đồng này cũng chống lại sự phát triển vi khuẩn kháng thuốc và làm cho thuốc có tác dụng ngay cả khi vi khuẩn kháng lại từng thành phần của thuốc.

Các vi sinh vật sau đây thường nhạy cảm với thuốc: *E.coli*, *Klebsiella sp*, *Enterobacter 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 facilparum* và *Toxoplasma gondii*.

Các vi sinh vật thường kháng thuốc là *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Campylobacter*, vi khuẩn kỵ khí, nấm mô cầu lậu cầu, *Mycoplasma*.

Thuốc kháng Cotrimoxazol phát triển chậm trong ống nghiệm hơn so với từng phần thành đơn độc của thuốc. Tính kháng này tăng ở cả 2 vi sinh vật gram dương và gram âm nhưng chủ yếu là *Enterobacter*.

Ở Việt Nam, theo báo của chương trình giám sát quốc gia về tính kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh (NPSAR) thì 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*...)

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.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC.

Hấp thu

Sau khi uống Metavizol 480 mg được hấp thu nhanh chóng và gần như tốt ở đường tiêu hóa. Thức ăn không làm chậm quá trình hấp thụ. Nồng độ cao nhất trong máu xảy ra trong khoảng từ 1 đến 4 giờ sau khi uống và mức độ đạt được có liên quan đến liều dùng. Nồng độ có hiệu quả tồn tại trong máu cho đến 24 giờ sau khi dùng liều điều trị. Nồng độ ổn định ở người lớn đạt được sau khi dùng thuốc trong 2-3 ngày. Không thành phần nào có ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ đạt được trong máu của thành phần còn lại.

Phân bố

Khoảng 50% trimethoprim trong huyết tương được gắn kết với protein.

Nồng độ trimethoprim trong mô thường cao hơn nồng độ tương ứng trong huyết tương, phổi và thận cho thấy nồng độ đặc biệt cao. Nồng độ trimethoprim ở mật, dịch tuyến tiền liệt và mô, nước bọt, đờm và dịch tiết âm đạo cao hơn nồng độ trong huyết tương. Nồng độ trong thủy dịch, sữa mẹ, dịch não tủy, dịch tai giữa, hoạt dịch và dịch mô (ruột) với hoạt tính kháng khuẩn. Trimethoprim đi vào dịch ối và các mô của thai nhi đạt nồng độ xấp xỉ nồng độ trong huyết thanh người mẹ.

Khoảng 66% sulfamethoxazol trong huyết tương được gắn kết với protein. Nồng độ hoạt chất của sulfamethoxazol trong nước ối, thủy dịch, mật, dịch não tủy, dịch tai giữa, đờm, hoạt dịch và dịch mô (kể) vào khoảng từ 20 đến 50% nồng độ trong huyết tương.

Chuyển hóa

Sự bài tiết qua thận sulfamethoxazol dạng nguyên vẹn chiếm 15-30% liều dùng. Thuốc này được chuyển hóa rộng rãi hơn trimethoprim, thông qua quá trình acetyl hóa, oxy hóa hoặc glucuronid hóa. Trong khoảng thời gian 72 giờ, khoảng 85% liều dùng có thể được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng thuốc không đổi cộng với chất chuyển hóa chính (N4-acetyl hóa).

Thải trừ

Thời gian bán thải của trimethoprim ở người nằm trong khoảng 8,6 giờ đến 17 giờ với chức năng thận bình thường. Thời gian bán thải được tăng lên 1,5 đến 3,0 khi độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút. Dường như không có sự khác biệt đáng kể ở bệnh nhân cao tuổi so với bệnh nhân trẻ tuổi.

Trimethoprim bài tiết chủ yếu là thận và khoảng 50% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu trong vòng 24 giờ dưới dạng thuốc không đổi. Một số chất chuyển hóa đã được xác định trong nước tiểu. Nồng độ trimethoprim trong nước tiểu rất khác nhau ở từng người.

Thời gian bán thải của sulfamethoxazol ở người là khoảng 9 đến 11 giờ với người có chức năng thận bình thường.

Thời gian bán thải của sulfamethoxazol có hoạt tính không thay đổi do giảm chức năng thận nhưng có sự kéo dài thời gian bán hủy của chất chuyển hóa chính, được acetyl hóa khi độ thanh thải creatinin dưới 25 ml/phút.

Đường bài tiết chính của sulfamethoxazol là thận; khoảng 15% đến 30% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu ở dạng có hoạt tính.

Dược động học ở trẻ em có chức năng thận bình thường của cả hai thành phần cotrimoxazol, trimethoprim và sulfamethoxazol phụ thuộc vào tuổi tác. Sự thải trừ của trimethoprim và sulfamethoxazol giảm ở trẻ sơ sinh trong 2 tháng đầu đời, sau đó cả trimethoprim và sulfamethoxazol đều cho thấy sự thải trừ cao hơn với độ thanh thải cơ thể cao hơn và thời gian bán thải ngắn hơn. Sự khác biệt nổi bật nhất ở trẻ nhỏ (> 1,7 tháng đến 24 tháng) và giảm khi tuổi càng cao, so với trẻ nhỏ (1 tuổi đến 3,6 tuổi), trẻ em (7,5 tuổi và < 10 tuổi) và người lớn.

Ở bệnh nhân cao tuổi, độ thanh thải sulfamethoxazol qua thận giảm.

Các đối tượng đặc biệt

Suy thận

Thời gian bán thải của trimethoprim tăng lên theo hệ số 1,5-3,0 khi độ thanh thải creatinin dưới 10ml/phút. Khi độ thanh thải creatinin giảm xuống dưới 30 ml/phút, nên giảm liều cotrimoxazol.

Suy gan

Cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân bị tổn thương nhu mô gan nặng vì có thể có những thay đổi trong quá trình hấp thu và chuyển hóa sinh học của trimethoprim và sulfamethoxazol.

Bệnh nhân cao tuổi

Ở những bệnh nhân cao tuổi, đã quan sát thấy có sự giảm nhẹ độ thanh thải thận của sulfamethoxazol nhưng không phải của trimethoprim.

Trẻ em

Xem phần Cách dùng, liều dùng.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI.

Hộp 5 vi x 20 viên (Al/PVC).

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC.

- **Điều kiện bảo quản:** Nơi khô thoáng, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.
- **Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- **Tiêu chuẩn chất lượng:** TCCS.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT.

Cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC ENLIE.

Địa chỉ: Đường NA6, KCN Mỹ Phước 2, phường Mỹ Phước, thị xã Bến Cát, tỉnh Bình Dương, Việt Nam.

Điện thoại: 0274.3553326

Fax: 0274.3559899