

MẪU NHÃN DỰ KIẾN
MẪU IN NHÔM VỈ 10 VIÊN



Số lô Sản xuất & Hạn dùng được in nổi trên vỉ

MẪU NHÃN DỰ KIẾN
NHÃN HỘP 10 VỈ X 10 VIÊN



NHÂN HỘP 50 VỈ X 10 VIÊN

R_x Thực hiện theo đơn

Viên nén

PHACOTRIM

Hộp 50 vỉ X 10 viên

TRÁNH ÁNH SÁNG

HD :

PHAPHARCO

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC & VẬT TƯ Y TẾ BÌNH THUẬN

192 Nguyễn Hội, P. Phú Trinh, TP. Phan Thiết, Tỉnh Bình Thuận, Việt Nam

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén PHACOTRIM

Rx-Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Tên thuốc: PHACOTRIM

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.

3. Thành phần công thức thuốc:

Sulfamethoxazol 800 mg

Trimethoprim 160 mg

Tá dược: Tinh bột, povidon K30, talc, magnesi stearat vừa đủ 1 viên.

4. Dạng bào chế: Viên nén

5. Chỉ định:

Viêm tai giữa cấp.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu mạn tính hoặc tái phát hoặc viêm tuyến tiền liệt.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp.

Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa.

Bệnh brucella.

Bệnh tả.

Bệnh dịch hạch.

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

Bệnh toxoplasma.

6. Liều dùng, cách dùng:

Cách dùng:

Uống cùng với thức ăn hoặc thức uống để giảm thiểu khả năng rối loạn tiêu hóa.

Liều dùng:

Liều cotrimoxazol được tính theo trimethoprim trong phối hợp ^{9/11} cố định chứa sulfamethoxazol 5 mg và trimethoprim 1 mg.

Viêm tai giữa cấp: Trẻ em từ 2 tháng tuổi trở lên: Liều thông thường của cotrimoxazol là 8 mg 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 mạn tính hoặc tái phát hoặc viêm tuyến tiền liệt:

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

Nhiễm khuẩn đường hô hấp:

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

Trẻ em: 8 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/kg/ngày, chia làm 2 liều nhỏ cách nhau 6 giờ trong 5 ngày.

Bệnh brucella: Trẻ em: Liều uống trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) là 10 mg/kg/ngày (tối đa 480 mg/ngày) chia làm 2 liều nhỏ trong 4 - 6 tuần.

Bệnh tả: Người lớn: Liều 160 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) ngày uống 2 lần, uống trong 3 ngày. Trẻ em: Liều trimethoprim 4 - 5 mg/kg (trong viên cotrimoxazol) ngày uống 2 lần, uống trong 3 ngày, phối hợp với truyền dịch và điện giải.

Bệnh dịch hạch: Dự phòng cho người tiếp xúc với người bị bệnh dịch hạch phổi. Người lớn: Liều uống trimethoprim 320 - 640 mg/ngày (trong viên cotrimoxazol) chia đều làm 2 liều nhỏ uống cách nhau 12 giờ, uống trong 7 ngày. Trẻ em ít nhất từ 2 tháng tuổi trở lên: Liều uống trimethoprim 8 mg (trong viên cotrimoxazol)/kg/ngày chia đều làm 2 liều nhỏ, uống trong 7 ngày.

Viêm phổi do Pneumocystis jiroveci (Pneumocystis carinii):

Trẻ em trên 2 tháng tuổi và người lớn: Liều uống thông thường của trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) là 15 - 20 mg/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 160 mg/1lần/ngày. Một cách khác cũng được khuyến cáo: Liều uống trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) 80 mg/1 lần/ngày. Dự phòng tiên phát ở trẻ em, bao gồm cả trẻ nhiễm HIV: Phác đồ uống gián đoạn liều trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) là 150 mg/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 liệu trimethoprim uống (trong viên cotrimoxazol) là 160 mg/1 lần/ngày hoặc 80 mg/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	½ liều thường dùng
< 15	Không dùng

7. Chống chỉ định:

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; mẫn cảm với sulfonamid hoặc với trimethoprim; trẻ nhỏ dưới 2 tháng tuổi.

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. TMP/SMX có thể gây thiếu máu tan huyết ở người thiếu hụt G6PD.

Nhà sản xuất 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.

Phải 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 thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

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 hoá 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. Nhà sản xuất khuyến cáo chống chỉ định khi mang thai.

Phụ nữ trong thời kỳ cho con bú không được dùng TMP/SMX. 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:

Không ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Dùng đồng thời các thuốc lợi tiểu, đặc biệt thiazid, làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu ở người già. 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 25 mg/tuần làm tăng nguy cơ thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.

Cotrimoxazol ức chế chuyển hóa phenytoin ở gan, có khả năng làm tăng quá mức tác dụng của phenytoin.

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

Cotrimoxazol dùng cùng với cyclosporin có thể gây độc 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 ba vòng với cotrimoxazol có thể làm giảm tính hiệu quả của thuốc chống trầm cảm.

Mê sảng nhiễm độc đã được báo cáo sau khi dùng cotrimoxazol cùng amantadin.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Xảy ra ở 10 % người bệnh. Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất xảy ra ở đường tiêu hoá (5 %) và các phản ứng trên da xảy ra tối thiểu ở 2 % người bệnh dùng thuốc: Ngoại ban, mụn phỏng.

Các ADR thường nhẹ nhưng đôi khi xảy ra hội chứng nhiễm độc da rất nặng có thể gây chết, như hội chứng Lyell.

TMX/SMX không được dùng cho người bệnh đã được xác định bị thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ thứ phát do thiếu acid folic hoặc người bệnh bị bệnh gan nặng, có thể viêm gan nhiễm độc.

Hay gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Sốt.

Tiêu hoá: 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, mẫn cảm ánh sáng.

Gan: Vàng da, ứ mật ở gan, hoại tử gan.

Chuyển hoá: Tăng kali huyết, giảm đường huyết. Tâm thần: Ảo giác.

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

Tai: Û tai.

Hướng dẫn cách xử trí 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 (acid folic). Nếu có dấu hiệu suy tủy ở người dùng cotrimoxazol, phải cho leucovorin liều 5 – 15 mg/ngày cho tới khi các thông số huyết học trở lại bình thường.

Liều cao trimethoprim trong điều trị viêm phổi do *Pneumocystis carinii* gây tăng dần 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 mẫn cảm ánh sáng.

Thông báo ngay 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: 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 hoá 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 một 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 kim 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 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 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; do sự khác biệt về dược động học của 2 thuốc nên trong cơ thể tỷ lệ nồng độ đỉnh đạt xấp xỉ 1: 20. Tính hiệu quả của cotrimoxazol phụ thuộc nhiều vào tính nhạy cảm của vi sinh vật đối với trimethoprim hơn là với sulfamethoxazol. Nhiều vi sinh vật kháng với sulfamethoxazol nhưng nhạy cảm hoặc nhạy cảm 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.*, *Enterobacter sp.*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus indol* dương tính, bao gồm cả *P. Vulgaris*, *H. influenzae* (bao gồm cả các chủng kháng ampicilin), *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, não 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: Cotrimoxazol hấp thu nhanh và tốt ở đường tiêu hoá. Sau khi uống 1 – 4 giờ một liều duy nhất Cotrimoxazol chứa 160 mg trimethoprim và 800 mg 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.

Phân bố: Cả 2 thuốc 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 trong dịch não tủy 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 125 và của sulfamethoxazol bằng 10 % so với nồng độ thuốc tương ứng trong huyết thanh.

Đào thải: Ở người có chức năng thận bình thường, nửa đời trong huyết thanh của trimethoprim là 8 – 11 giờ, và của sulfamethoxazol bằng 10 – 13 giờ. Ở người lớn có hệ số thanh thải creatinin 10 – 30 ml/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 (vỉ nhôm – PVC);
- ❖ Hộp 50 vỉ x 10 viên. (vỉ nhôm – PVC).

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

Bảo quản: Nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC & VẬT TƯ Y TẾ BÌNH THUẬN

192 Nguyễn Hội, P. Phú Trinh, TP. Phan Thiết, Tỉnh Bình Thuận, Việt Nam.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Chu Quốc Thịnh