

Rx THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

USARSULFA

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ

NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

1. Thành phần công thức thuốc:

Thành phần được chất: 5 ml hỗn dịch uống chứa:

Sulfamethoxazole..... 200,000 mg

Trimethoprim 40,000 mg

Thành phần tá dược: Sodium carboxymethylcellulose, Sorbitol solution, Glycerin, Edetate disodium, Sodium benzoate, Polysorbat 80, Hương dâu lỏng, Erythrosine red, Vanillin, Saccharin sodium, Anhydrous citric acid, Ethanol 96%, Nước.

2. Dạng bào chế:

Hỗn dịch màu hồng đục, có mùi dâu.

3. Chỉ định:

Usarsulfa được chỉ định để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn sau đây:

Điều trị và phòng ngừa bệnh viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* (PJP).

Điều trị và dự phòng bệnh do toxoplasma gây ra

Điều trị bệnh Nocardiosis.

Usarsulfa là sự kết hợp giữa 2 kháng sinh trong cùng 1 chế phẩm gọi là Co-Trimoxazole dùng để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm với Sulfamethoxazole và Trimethoprim.

Nhiễm trùng đường tiết niệu cấp không biến chứng.

Viêm tai giữa cấp tính.

Đợt cấp của viêm phế quản mãn tính.

4. Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng: Dùng đường uống. Lắc đều trước khi sử dụng. Nên dùng Usarsulfa với thức ăn hoặc đồ uống để giảm thiểu khả năng rối loạn tiêu hóa.

Liều dùng:

Khuyến cáo liều lượng cho các bệnh nhiễm trùng cấp tính:

Trẻ em từ 12 tuổi trở xuống (trẻ sơ sinh (> 6 tuần đến <2 tuổi) và trẻ em (> 2 đến <12 tuổi)

Liều lượng cho trẻ em tương đương với khoảng 6 mg trimethoprim và 30 mg sulfamethoxazole cho mỗi kg thể trọng mỗi ngày, chia làm hai liều bằng nhau. Liều lượng theo độ tuổi của trẻ được thể hiện trong bảng dưới đây:

Tuổi	Hỗn dịch Usarsulfa
6 tuổi – 12 tuổi	10 ml sau mỗi 12h
6 tháng – 5 tuổi	5 ml sau mỗi 12h
6 tuần – 5 tháng	2,5 ml sau mỗi 12h

Nên tiếp tục điều trị cho đến khi triệu chứng của bệnh nhân được cải thiện hoàn toàn trong 2 ngày, thông thường thời gian điều trị tối thiểu khoảng 5 ngày. Nếu không có sự cải thiện đáng kể sau 7 ngày điều trị, bệnh nhân cần được đánh giá lại.

Liệu pháp ngắn hạn từ 1 – 3 ngày đã cho thấy có hiệu quả khi thay thế liều lượng chuẩn trong bệnh nhiễm trùng đường tiết niệu dưới cấp tính không biến chứng,

Suy giảm chức năng gan:

Không đủ dữ liệu liên quan đến liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan.

Suy giảm chức năng thận:

Khuyến cáo về liều lượng:

Người lớn (> 18 tuổi) và trẻ em trên 12 tuổi (> 12 đến <18 tuổi):

Độ thanh thải creatinin (ml/ phút)	Liều dùng khuyến cáo
> 30	10 ml sau mỗi 12h
15 đến 30	5 ml sau mỗi 12h
<15	Không được khuyến cáo

Không có dữ liệu cho trẻ em từ 12 tuổi trở xuống bị suy thận.

Nên đo nồng độ sulfamethoxazole trong huyết tương trong khoảng thời gian từ 2 đến 3 ngày trong các mẫu thử lấy được 12 giờ sau khi dùng Usarsulfa. Nếu nồng độ sulfamethoxazole toàn phần vượt quá 150 microgam/ml thì nên ngừng điều trị cho đến khi giá trị giảm xuống dưới 120 microgam/ml.

Viêm phổi Pneumocystis jirovecii:

Điều trị - Trẻ em từ 12 tuổi trở xuống (trẻ sơ sinh (> 6 tuần đến <2 tuổi) và trẻ em (> 2 đến <12 tuổi)):

Nên dùng liều cao hơn, sử dụng 20 mg trimethoprim và 100 mg sulfamethoxazole cho mỗi kg thể trọng mỗi ngày (xem bảng bên dưới) chia làm hai hoặc nhiều lần trong hai tuần. Mục tiêu là để đạt được nồng độ đỉnh trimethoprim trong huyết tương hoặc huyết thanh lớn hơn hoặc bằng 5 microgam/ ml

Phòng ngừa - Trẻ em từ 12 tuổi trở xuống (trẻ sơ sinh (> 6 tuần đến <2 tuổi) và trẻ em (> 2 đến <12 tuổi)):

Liều lượng chuẩn cho trẻ em tương đương với khoảng 6 mg trimethoprim và 30 mg sulfamethoxazole cho mỗi kg thể trọng mỗi ngày, chia làm 2 lần bằng nhau. Bảng liều lượng theo độ tuổi của trẻ được liệt kê dưới đây:

Tuổi	Hỗn dịch Usarsulfa
6 tuổi – 12 tuổi	10 ml mỗi 12 giờ, 7 ngày/tuần
6 tuổi – 12 tuổi	10 ml mỗi 12 giờ, dùng cách ngày 3 ngày/tuần,
6 tuổi – 12 tuổi	10 ml mỗi 12 giờ, dùng liên tiếp 3 ngày/tuần
6 tuổi – 12 tuổi	20 ml/ ngày, dùng liên tiếp 3 ngày/tuần
6 tháng – 5 tuổi	5 ml mỗi 12 giờ, 7 ngày/tuần
6 tháng – 5 tuổi	5 ml mỗi 12 giờ, dùng cách ngày 3 ngày/tuần,
6 tháng – 5 tuổi	5 ml mỗi 12 giờ, dùng liên tiếp 3 ngày/tuần
6 tháng – 5 tuổi	10 ml/ ngày, dùng liên tiếp 3 ngày/tuần
6 tuần – 5 tháng	2,5 ml mỗi 12 giờ, 7 ngày/tuần
6 tuần – 5 tháng	2,5 ml mỗi 12 giờ, dùng cách ngày 3 ngày/tuần,
6 tuần – 5 tháng	2,5 ml mỗi 12 giờ, dùng liên tiếp 3 ngày/tuần
6 tuần – 5 tháng	5 ml/ ngày, dùng liên tiếp 3 ngày/tuần

Liều điều trị hàng ngày khoảng 150 mg trimethoprim/m²/ngày và 750 mg sulfamethoxazole/m²/ngày. Tổng liều hàng ngày không được vượt quá 320 mg trimethoprim và 1600 mg sulfamethoxazole.

Bệnh Nocardiosis:

Chưa có sự thống nhất về liều lượng thích hợp nhất. Liều người lớn được sử dụng khoảng 2,4 g sulfamethoxazole và 0,48 g trimethoprim trong 1 ngày, tối đa 3 tháng.

Bệnh Toxoplasmosis:

Chưa có sự thống nhất về liều lượng thích hợp cho việc điều trị hoặc dự phòng bệnh này. Việc lựa chọn liều thường dựa trên kinh nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, liều dự phòng viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* nên sử dụng hợp lý.

Khuyến cáo nếu quên uống một liều thuốc: Uống ngay 1 liều khi nhớ ra đã quên uống thuốc. Nếu thời gian nhớ ra gần liều kế tiếp thì bỏ liều đã quên và uống như theo thời gian quy định. Không uống liều gấp đôi trong trường hợp quên dùng thuốc.

5. Chống chỉ định:

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

Tổn thương nhu mô gan nặng.

Bệnh nhân suy thận nặng mà không thể thực hiện lặp lại đo nồng độ thuốc trong huyết tương.

Bệnh nhân có tiền sử bệnh miễn dịch do giảm tiểu cầu vì sử dụng trimethoprim và/ hoặc sulphonamides.

Bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính.

Trẻ sơ sinh dưới 6 tuần tuổi.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

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

Các phản ứng trên da đe dọa tính mạng như Hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu bì da nhiễm độc (TEN) đã được báo cáo khi sử dụng Usarsulfa.

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 xuất hiện SJS hoặc TEN cao nhất là trong những tuần đầu điều trị.

Nếu xuất hiện các triệu chứng hoặc dấu hiệu của SJS hoặc TEN (ví dụ như phát ban da tiến triển thường kèm theo mụn nước hoặc tổn thương niêm mạc), nên ngừng điều trị bằng Usarsulfa.

Để đạt kết quả tốt nhất trong việc kiểm soát SJS và TEN cần chẩn đoán sớm và ngưng dùng ngay bất kỳ loại thuốc nào nghi ngờ. Việc ngưng dùng thuốc kịp thời giúp tiên lượng bệnh tốt hơn.

Nếu bệnh nhân có triệu chứng tiến triển với SJS hoặc TEN khi sử dụng Usarsulfa, thì không được bắt đầu điều trị lại ở những bệnh nhân này.

Khi bắt đầu điều trị, sự xuất hiện của ban đỏ dạng sốt toàn thân kết hợp với mụn mủ, nên nghi ngờ về bệnh ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP). Yêu cầu ngừng điều trị và chống chỉ định việc sử dụng Usarsulfa một mình hoặc kết hợp với các loại thuốc khác.

Phải thật thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân lớn tuổi bởi vì những người này dễ bị các phản ứng có hại và ảnh hưởng nghiêm trọng hơn, đặc biệt là khi có các biến chứng xảy ra, ví dụ: suy giảm chức năng thận và/ hoặc gan và/ hoặc sử dụng đồng thời với các loại thuốc khác.

Đối với những bệnh nhân đã có chẩn đoán suy thận nên áp dụng các biện pháp đặc biệt.

Luôn duy trì đủ lượng nước tiểu. Rất hiếm có bằng chứng về tinh thể niệu in vivo, dù các tinh thể sulphonamide đã được tìm thấy trong nước tiểu để nguội của bệnh nhân được điều trị. Nguy cơ này có thể tăng lên ở những bệnh nhân bị suy dinh dưỡng.

Nên kiểm tra nồng độ máu hàng tháng đều đặn khi dùng Usarsulfa trong thời gian dài, hoặc cho bệnh nhân thiếu folate hoặc bệnh nhân lớn tuổi; vì có khả năng xảy ra những thay đổi không triệu chứng trong các chỉ số xét nghiệm huyết học do thiếu folate có sẵn. Việc bổ sung axit folic có thể được xem xét trong quá trình điều trị nhưng điều này nên được bắt đầu một cách thận trọng do có thể ảnh hưởng đến hiệu quả kháng khuẩn.

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

Cần thận trọng khi dùng Usarsulfa cho bệnh nhân bị hen phế quản hoặc hen phế quản nặng.

Usarsulfa không nên được sử dụng trong điều trị viêm họng do liên cầu khuẩn tan huyết beta nhóm A; vì kém hiệu quả hơn so với penicillin.

Trimethoprim đã được ghi nhận là làm giảm chuyển hóa phenylalanin nhưng điều này không ảnh hưởng đáng kể ở bệnh nhân phenylketonuric với chế độ ăn kiêng hợp lý.

Nên tránh dùng Usarsulfa cho những bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ có nguy cơ rối loạn chuyển hóa porphyrin. Cả trimethoprim và sulphonamides (dù không đặc trưng với sulfamethoxazole) đều có liên quan đến đợt cấp của rối loạn chuyển hóa porphyrin trên lâm sàng.

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

Usarsulfa có liên quan đến nhiễm toan chuyển hóa khi các nguyên nhân tiềm ẩn khác đã được loại trừ. Luôn luôn theo dõi chặt chẽ khi nghi ngờ nhiễm toan chuyển hóa.

Trừ khi được giám sát chặt chẽ, không nên dùng Usarsulfa cho những bệnh nhân có rối loạn huyết học nghiêm trọng. Usarsulfa đã được dùng cho bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc độc tế bào mà ít hoặc không có ảnh hưởng trên tủy xương hoặc máu ngoại vi.

Sự kết hợp các kháng sinh trong Usarsulfa nên được dùng chỉ dẫn của bác sĩ, cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ và chỉ nên sử dụng một thuốc kháng khuẩn có hiệu quả.

Thuốc này có chứa 5 mg Sodium benzoate trong 5 ml hỗn dịch thuốc và có chứa một lượng nhỏ ethanol, dưới 100 mg trong mỗi liều.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Trimethoprim và sulfamethoxazole đi qua nhau thai và tính an toàn của chúng trên phụ nữ có thai chưa được chứng minh. Các nghiên cứu bệnh chứng đã chỉ ra rằng có mối liên quan giữa việc tiếp xúc 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 tác nhân đã được chứng minh là gây ra các bất thường ở thai nhi.

Không nên dùng Usarsulfa trong thai kỳ, đặc biệt là trong ba tháng đầu, trừ khi thật cần thiết. Nên được cân nhắc việc bổ sung folate nếu sử dụng Usarsulfa trong thai kỳ.

Sulfamethoxazole cạnh tranh với bilirubin để gắn với albumin huyết tương. Do nồng độ thuốc có từ mẹ tồn tại trong vài ngày ở trẻ sơ sinh, có thể có nguy cơ làm tăng hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng tăng bilirubin ở trẻ sơ sinh, với nguy cơ liên quan đến vàng da nhân khi Usarsulfa được dùng cho người mẹ gần thời điểm sinh. Nguy cơ này đặc biệt có liên quan ở những trẻ có nguy cơ tăng bilirubin máu, chẳng hạn như trẻ sinh non và trẻ bị thiếu hụt glucose-6-phosphate dehydrogenase.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Các thành phần của Usarsulfa (trimethoprim và sulfamethoxazole) được bài tiết qua sữa mẹ. Nên tránh sử dụng Usarsulfa trong giai đoạn cuối của thai kỳ và những bà mẹ đang cho con bú mà những đối tượng này đặc biệt có nguy cơ tăng bilirubin huyết. Ngoài ra, nên tránh dùng Usarsulfa ở trẻ sơ sinh dưới 8 tuần tuổi vì có khuynh hướng tăng bilirubin ở trẻ nhỏ.

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

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Tuy nhiên, hiện tượng chóng mặt đã được ghi nhận khi điều trị bằng Usarsulfa. Nếu chóng mặt xảy ra thì bệnh nhân nên tránh làm các công việc có khả năng gây nguy hiểm như lái xe và vận hành máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác với các xét nghiệm: Trimethoprim có thể cản trở việc ước lượng creatinin huyết thanh/ huyết tương khi sử dụng phản ứng picrat kiềm. Độ thanh thải creatinin giảm: sự bài tiết creatinin ở ống thận giảm từ 23% đến 9% trong khi độ lọc cầu thận không thay đổi.

Zidovudine: Trong một số trường hợp, điều trị đồng thời với zidovudine có thể làm tăng nguy cơ phản ứng có hại về huyết học với Usarsulfa. Nếu cần điều trị đồng thời, cần xem xét theo dõi các thông số huyết học.

Cyclosporin: Suy giảm chức năng thận có thể hồi phục đã được nhận thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng Usarsulfa và cyclosporin sau khi ghép thận.

Rifampicin: Sử dụng đồng thời rifampicin và Usarsulfa làm rút ngắn thời gian bán thải trong huyết tương của trimethoprim sau khoảng một tuần. Điều này được cho là không có ý nghĩa lâm sàng.

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 ở dạng có hoạt tính (ví dụ như procainamide, amantadine), có khả năng ức chế cạnh tranh quá trình này có thể dẫn đến tăng nồng độ trong huyết tương của một hoặc cả hai loại thuốc.

Thuốc lợi tiểu (thiazid): Ở những bệnh nhân lớn tuổi dùng đồng thời thuốc lợi tiểu, chủ yếu là thiazid, làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu có hoặc không có ban xuất huyết.

Pyrimethamine: Báo cáo không thường xuyên cho thấy rằng bệnh nhân dùng pyrimethamine với liều vượt quá 25 mg hàng tuần có thể bị thiếu máu hồng cầu to khi sử dụng đồng thời với Usarsulfa.

Warfarin: Co-trimoxazole đã được chứng minh là làm tăng hoạt tính chống đông máu của warfarin thông qua việc ức chế chọn lọc đối với chất chuyển hóa của nó. Sulfamethoxazole có thể cạnh tranh liên kết protein huyết tương- albumin với warfarin. Nên kiểm soát thận trọng liệu pháp chống đông máu khi điều trị bằng Usarsulfa.

Phenytoin: Sử dụng đồng thời Usarsulfa với phenytoin có thể gây kéo dài thời gian bán thải của phenytoin gây ra tác dụng quá mức của phenytoin. Nên 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 ở một số bệnh nhân lớn tuổi.

Methotrexate: Usarsulfa có thể làm tăng nồng độ methotrexate tự do trong huyết tương. Nếu Usarsulfa được coi là liệu pháp thích hợp ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc chống folate khác như methotrexate, thì nên cân nhắc bổ sung folate.

Trimethoprim can thiệp vào các xét nghiệm đối với methotrexat trong huyết thanh khi dihydrofolat reductase từ *Lactobacillus casei* được sử dụng trong xét nghiệm. Không xảy ra nhiễu nếu đo methotrexate bằng xét nghiệm radioimmuno.

Lamivudine: Sử dụng trimethoprim/sulfamethoxazole 160 mg/800 mg (co-trimoxazole) làm tăng 40% phơi nhiễm lamivudine vì thành phần trimethoprim. Lamivudine không ảnh hưởng đến dược động học của trimethoprim hoặc sulfamethoxazole.

Tương tác với các thuốc hạ đường huyết sulphonylurea là không phổ biến nhưng đã có báo cáo về nguy cơ tiềm ẩn của thuốc.

Tăng kali huyết: Nên thận trọng ở những bệnh nhân đang 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 tiết kiệm kali như spironolactone. Sử dụng đồng thời trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) có thể dẫn đến tăng kali huyết.

Repaglinide: Trimethoprim có thể làm tăng nguy cơ hạ đường huyết của repaglinide, có thể dẫn đến hạ đường huyết hơn nữa.

Axit folinic: Việc bổ sung axit folinic đã được chứng minh là ảnh hưởng đến hiệu quả kháng khuẩn của trimethoprim-sulfamethoxazole. Điều này đã được nhận thấy trong điều trị và dự phòng viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*.

Thuốc tránh thai: Đã ghi nhận những thất bại trong việc tránh thai bằng đường uống khi dùng chung với kháng sinh, nhưng vẫn chưa rõ cơ chế. Do đó, phụ nữ đang điều trị bằng thuốc kháng sinh nên sử dụng biện pháp tránh thai phối hợp với thuốc tránh thai hoặc dùng một biện pháp tránh thai khác.

Azathioprine: Có nhiều báo cáo lâm sàng mâu thuẫn về tương tác giữa azathioprine và trimethoprim-sulfamethoxazole, dẫn đến các bất thường huyết học nghiêm trọng.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Quy ước sau đây đã được sử dụng để phân loại các tác dụng không mong muốn theo tần suất: Rất phổ biến $\geq 1/10$, Phổ biến $\geq 1/100$ và $< 1/10$, Không phổ biến $\geq 1/1000$ và $< 1/100$, Hiếm gặp $\geq 1/10.000$ và $< 1/1000$, Rất hiếm $< 1/10.000$, Chưa rõ tần suất

	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng và nhiễm độc	Phổ biến	Nấm phát triển quá mức.
	Rất hiếm	Viêm đại tràng giả mạc
Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu	Rất hiếm	Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu siêu nguyên bào, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan máu, thiếu máu huyết, tăng bạch cầu ưa eosin, ban xuất huyết, tan máu ở một số bệnh nhân nhạy cảm thiếu G-6-PD.
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Rất hiếm	Bệnh huyết thanh, phản ứng phản vệ, viêm cơ tim dị ứng, viêm mạch quá mẫn giống như ban xuất huyết Henoch-Schoenlein, viêm quanh tử cung, 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 men gan, tăng kali máu, hạ natri máu, tiêu cơ vân

	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất phổ biến	Tăng kali huyết
	Rất hiếm	Hạ đường huyết, hạ natri máu, giảm cảm giác thèm ăn, nhiễm toan chuyển hóa
Rối loạn tâm thần	Rất hiếm	Trầm cảm, ảo giác
	Không biết	Rối loạn tâm thần
Rối loạn hệ thần kinh	Phổ biến	Đau đầu
	Rất hiếm	Viêm màng não vô khuẩn, co giật, bệnh thần kinh ngoại biên, mất điều hòa, chóng mặt.
Rối loạn tai	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 tiêu hóa	Phổ biến	Buồn nôn, tiêu chảy
	Không phổ biến	Nôn mửa
	Rất hiếm	Viêm lưỡi, viêm miệng, viêm tụy
Rối loạn gan mật	Rất hiếm	Vàng da ứ mật, hoại tử gan Tăng men gan, tăng bilirubin máu
Rối loạn da và mô dưới da	Phổ biến	Phát ban
	Rất hiếm	Nhạy cảm với ánh sáng, viêm da tróc vảy, phù mạch, phát ban do thuốc cố định, ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), Hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP).
	Không biết	Bệnh 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, Viêm thận kẽ và hội chứng viêm màng bồ đào, nhiễm toan ống thận.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại 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 khi dùng quá liều trimethoprim cấp tính.

Cách xử trí:

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

Cả trimethoprim và sulfamethoxazole hoạt tính đều có thể thẩm tách vừa phải bằng thẩm phân máu. Thẩm phân màng bụng không hiệu quả.

12. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý:

Mã ATC: J01EE01

Cơ chế tác dụng:

Usarsulfa là một hỗn hợp gồm sulfamethoxazol (5 phần) và trimethoprim (1 phần) hay còn có tên chung là co-trimoxazol. Usarsulfa có tác dụng bằng cách ức chế liên tiếp các enzyme trong chuyển hóa acid folic.

Sulfamethoxazol là một sulfonamid có tác dụng kìm khuẩn bằng cách ức chế sự tạo thành dihydrofolic acid của vi khuẩn. Trimethoprim là một dẫn chất của pyrimidin có tác dụng diệt khuẩn và bằng cách ức chế enzym dihydrofolat reductase của vi khuẩn, trimethoprim ức chế sự tạo thành tetrahydrofolic acid từ dihydrofolic acid. 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 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.

Tác dụng tối ưu *in vitro* chống lại đa số vi sinh vật được thấy ở tỷ lệ 1 phần trimethoprim với 20 phần sulfamethoxazol. Chế phẩm cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) được phối hợp với tỷ lệ 1:5; người ta đo được 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 thuốc phụ thuộc nhiều vào tính nhạy cảm của vi sinh vật đối với trimethoprim hơn là với sulfamethoxazol. Nhiều vi sinh vật kháng sulfamethoxazol nhưng nhạy cảm hoặc nhạy cảm ít với trimethoprim tỏ ra nhạy cảm có tính hiệp đồng với Usarsulfa.

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*).

Usarsulfa 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, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria Gonorrhoeae*, *Mycoplasma*.

Trong thử nghiệm *In vitro*, khả năng đề kháng của cotrimoxazol xuất hiện chậm trong ống nghiệm hơn so với từng thành phần đơn của thuốc. Tính đề kháng này tăng ở cả vi sinh vật Gram dương và Gram âm, nhưng chủ yếu ở *Enterobacter*.

13. Đặc tính dược động học:

Hấp thu:

Sau khi uống, trimethoprim và sulfamethoxazole được hấp thu nhanh chóng và gần như hoàn toàn. Dùng thuốc cùng với thức ăn không làm chậm quá trình hấp thu. Nồng độ đỉnh trong máu xảy ra từ 1 – 4 giờ sau khi uống và nồng độ tùy theo liều lượng. Nồng độ hiệu quả tồn tại trong máu đến 24 giờ sau khi dùng liều điều trị. Mức độ hấp thu 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 sản phẩm.

Phân bố:

Khoảng 50% trimethoprim trong huyết tương liên kết với protein.

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

Khoảng 66% sulfamethoxazole trong huyết tương liên kết với protein.

Nồng độ của sulfamethoxazole có hoạt tính trong nước ối, dịch mắt, mật, dịch não tủy, dịch tai giữa, đờm, dịch khớp và dịch mô (kẽ) có khoảng từ 20 đến 50% nồng độ trong huyết tương.

Chuyển hóa:

Sự thải trừ qua thận của sulfamethoxazole còn nguyên vẹn chiếm 15-30% liều dùng. Chất này được chuyển hóa cao 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 bài tiết qua nước tiểu dưới dạng thuốc không thay đổi cộng với chất chuyển hóa chính (N4-acetylated).

Thải trừ:

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

Đường thải trừ chính của trimethoprim là qua thận và khoảng 50% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu trong vòng 24 giờ dưới dạng không đổi. Một số chất chuyển hóa đã được xác định trong nước tiểu. Nồng độ trimethoprim trong nước tiểu rất khác nhau.

Thời gian bán thải của sulfamethoxazole ở người là khoảng 9 – 11 giờ đối với người có chức năng thận bình thường. Thời gian bán thải của sulfamethoxazol có hoạt tính không thay đổi khi giảm chức năng thận nhưng kéo dài thời gian bán thải của chất chuyển hóa chính, đã được acetyl hóa khi độ thanh thải creatinin dưới 25 ml/phút.

Con đường bài tiết chính của sulfamethoxazole là thận, từ 15% - 30% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu ở dạng có hoạt tính. Ở những bệnh nhân lớn tuổi, sulfamethoxazole giảm thải trừ qua thận.

Dược động học ở trẻ em có chức năng thận bình thường của cả hai thành phần trimethoprim và sulfamethoxazol đều phụ thuộc vào độ tuổi. Thải trừ trimethoprim và sulfamethoxazol giảm ở trẻ sơ sinh, trong hai tháng tuổi đầu, sau đó cả trimethoprim và sulfamethoxazol đều cho thấy khả năng thải trừ cao hơn và thời gian bán thải ngắn hơn. Sự khác biệt đặc trưng nhất ở trẻ nhỏ (> 1,7 tháng đến 24 tháng) và giảm dần theo độ tuổi, 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 20 gói x 5 ml hỗn dịch uống kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Hộp 20 gói x 10 ml hỗn dịch uống kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Hộp 01 chai x 40 ml hỗn dịch uống kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Hộp 01 chai x 80 ml hỗn dịch uống kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Hộp 01 chai x 100 ml hỗn dịch uống kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

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: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: KL-DU019



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

Tên cơ sở sản xuất: **CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM PHONG PHÚ – CHI NHÁNH NHÀ MÁY USARICHPHARM**

Địa chỉ: Lô 12, Đường số 8, Khu công nghiệp Tân Tạo, Phường Tân Tạo A, Quận Bình Tân, Thành phố Hồ Chí Minh.

Ngày 27 tháng 03 năm 2021

TỔNG GIÁM ĐỐC



THAI NHÃ NGÔN

