

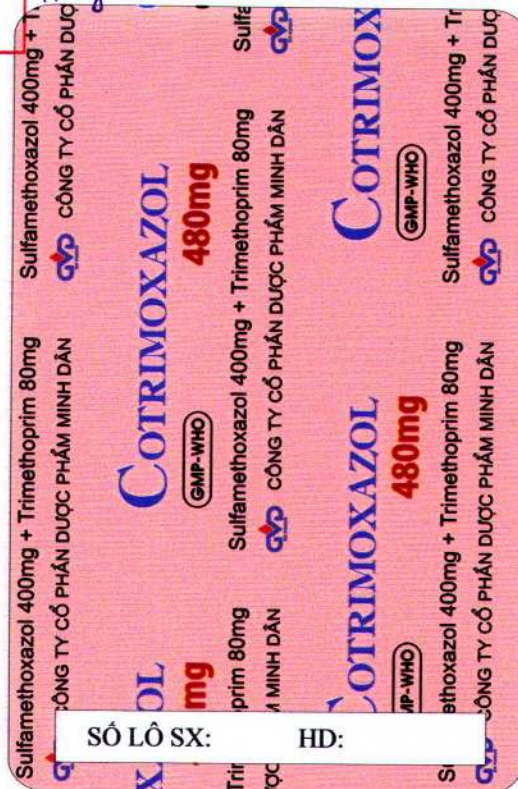
TN-25468

139/154

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 15/07/2016

MẪU NHÃN VÍ
KÍCH THƯỚC: 104 X 68 mm



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM MINH DÂN

16/ML5

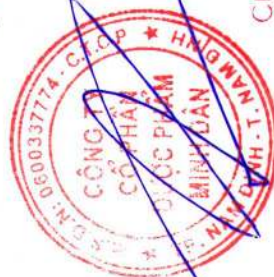


CHỦ TỊCH HĐQT
TỔNG GIÁM ĐỐC
DS. Nguyễn Chế Dũng

Tỉ lệ:50% . Kích thước nhẵn: 120 x 110 x 70 mm



BRIGOR



CHỦ TỊCH HĐQT
TỔNG GIÁM ĐỐC

S. O. Nguyễn-Chê-Dũng

Thành phần:

Mỗi viên nén Cotrimoxazol 480mg chứa:

Sulfamethoxazol:	400 mg
Trimethoprim:	80 mg
Tá dược (tinh bột mì, PVP K30, avicel pH 102, talc, magnesi stearat, natri laurylsulfat):	vừa đủ 1 viên

Được lực học:

Cotrimoxazol là một phối hợp gồm sulfamethoxazol và trimethoprim với tỷ lệ 5/1. 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 enzyme dihydrofolat reductase của vi khuẩn, trimethoprim ức chế sự tạo thành tetrahydrofolic acid từ dihydrofolic acid. Bằng cách ức chế tổng hợp tetrahydrofolic acid, 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 vi sinh vật được thấy ở tỷ lệ 1 phần trimethoprim với 20 phần sulfamethoxazol. Chế phẩm cotrimoxazol (TMP/SMX) được phối hợp với tỷ lệ 1:5; do sự khác biệt về được 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 jirovecii*).

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, nấm 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*.

Được 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. Sau khi uống nhiều liều, nồng độ đỉnh thuốc trong huyết thanh ở trạng thái ổn định thường lớn hơn 50% nồng độ khi uống một liều duy nhất. Sau khi uống cotrimoxazol, tỷ lệ nồng độ trong huyết thanh của trimethoprim trên nồng độ của sulfamethoxazol ở trạng thái ổn định thường là 1:20.

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.

Chuyển hóa: Sulfamethoxazol được chuyển hóa ở người thành ít nhất 5 chất chuyển hóa là: N4-acetyl-, N4-hydroxy-, 5-methylhydroxy-, N4-acetyl-5-methylhydroxy-sulfamethoxazol, và một dạng liên hợp với N-glucuronid. Chất chuyển hóa N4-hydroxy được tạo thành qua trung gian là CYP2C9.

Trimethoprim được chuyển hóa thành 11 chất chuyển hóa, trong đó có 5 chất là glucothione adducts (chất liên kết phối trí với glucothione) và 6 chất là chất chuyển hóa oxy hóa, bao gồm cả các chất chuyển hóa chính là 1- và 3- oxides; dẫn xuất 3- và 4-hydroxy.

Các nghiên cứu *in vitro* đã chỉ ra rằng trimethoprim là cơ chất của P-glycoprotein, OCT1 và OCT2, còn sulfamethoxazol không phải là cơ chất của P-glycoprotein.

Thải trừ: 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 thải trừ nhanh chóng qua thận. Ở người lớn chức năng thận bình thường, khoảng 50 - 60% trimethoprim và 45 - 70% sulfamethoxazol liều uống thải trừ 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 mẫu chỉ loại bỏ được một phần trimethoprim và sulfamethoxazol hoạt tính.

Liều dùng-Cách dùng:

*** Liều dùng:** Theo sự chỉ dẫn của thầy thuốc.

Liều cotrimoxazol được tính theo trimethoprim trong phối hợp cố định chứa sulfamethoxazol và trimethoprim tỷ lệ 5/1. Liều thông thường như sau:

- **Nhiễm khuẩn đường tiết niệu:** Do vi khuẩn nhạy cảm như *E.coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Morganella morganii* hoặc *Enterobacter*.

+ Nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới không biến chứng:

Người lớn: 160 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) cách nhau 12 giờ, trong 3 ngày hoặc trong 7 đến 10 ngày.

Trẻ em: 8 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/kg/ngày chia thành 2 liều nhỏ cách nhau 12 giờ.

+ Nhiễm khuẩn đường tiết niệu mạn tính hoặc tái phát (nữ trưởng thành) hoặc viêm tuyến tiền liệt:

Điều trị: Liều 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, 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/1 lần.

- **Nhiễm khuẩn đường hô hấp:**

+ Đợt cấp viêm phế quản mạn:

Người lớn: Liều thông thường 160 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/1 lần, cho cách nhau 12 giờ, trong 14 ngày.

+ 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.

+ Viêm họng do liên cầu khuẩn: Không dùng thuốc này.

- **Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa:**

+ Lỵ trực khuẩn (*S. flexneri* hoặc *S. sonnei*):

Người lớn: Liều thông thường 160 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/1 lần, cho cách nhau 12 giờ, trong 5 ngày.

Trẻ em: 8 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/kg/ngày, chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ, cho 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, cho trong 4 - 6 tuần.

+ Bệnh tả: Người lớn liều 160 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) ngày uống 2 lần cách nhau 12 giờ, uống trong 3 ngày. Trẻ em liều trimethoprim 4 - 5 mg/kg (trong viên cotrimoxazol) ngày uống 2 lần cách nhau 12 giờ, 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 trimethoprim 320 - 640 mg/ngày (trong viên cotrimoxazol) chia làm 2 liều nhỏ đều nhau uống cách nhau 12 giờ, uống trong 7 ngày. Trẻ em ít nhất từ 2 tháng tuổi trở lên: 8 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/kg/ngày chia làm 2 liều nhỏ bằng nhau, uống cách nhau 12 giờ, uống trong 7 ngày.

- **Viêm phổi do *Pneumocystis carinii* (*Pneumocystis jirovecii*):**

Điều trị: Trẻ em 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/1 lần/ngày. Một cách khác cũng được khuyến cáo: Liều uống trimethoprim 80 mg/1 lần/ngày. Dự phòng 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, liều 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 150 mg/m²/ngày chia làm 2 liều nhỏ.

Người bệnh suy thận: Khi chức năng thận bị giảm, liều lượng được giảm theo bảng sau:

02 21/10

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều khuyến dùng
> 30	Liều thông thường
15 - 30	1/2 liều thông thường
< 15	Không dùng

*** Cách dùng:**

Uống thuốc với nhiều nước để tránh thuốc kết tinh thành sỏi. Không phơi nắng để tránh phản ứng mẩn cảm ánh sáng.

Tác động của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Không có dữ liệu nào về sự ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Chỉ định:

Cotrimoxazol được chỉ định trong điều trị các nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm với thuốc, bao gồm:

- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu:
- + Nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới không biến chứng.
- + Nhiễm khuẩn đường tiết niệu mạn tính, tái phát ở nữ trưởng thành.
- + Viêm tuyến tiền liệt nhiễm khuẩn.
- Nhiễm khuẩn đường hô hấp:
- + Đợt cấp viêm phế quản mạn.
- + Viêm phổi cấp ở trẻ em.
- + Viêm tai giữa cấp ở trẻ em.
- + Viêm xoang má cấp người lớn.
- Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa:
- + Ly trực khuẩn (tuy nhiên, kháng thuốc phổ biến tăng).
- + Thuốc hàng hai trong điều trị thương hàn (ceftriaxon hoặc một fluoroquinolon thường được ưa dùng).
- Viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* (trước đây là *Pneumocystis carinii*).

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 không lồ do thiếu acid folic; mẩn cảm với sulfonamid hoặc với trimethoprim; trẻ nhỏ dưới 2 tháng tuổi.

Thận trọng:

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. Phải theo dõi huyết học khi dùng cotrimoxazol, đặc biệt khi có các 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).

Liều cao trimethoprim trong điều trị viêm phổi do *Pneumocystis carinii* gây tăng dần kali huyết nhưng có thể trở lại bình thường. Nguy cơ tăng kali huyết cũng xảy ra ở liều thông thường và cần được xem xét, đặc biệt khi dùng đồng thời các thuốc làm tăng kali huyết khác hoặc trong trường hợp suy thận.

Tác dụng không mong muốn (ADR):

Xảy ra ở 10% người bệnh. Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất xảy ra ở đường tiêu hóa (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.

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

Thường gặp: Sốt. Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm lưỡi. Ngứa, ngoại ban.

Ít gặp: Tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, ban xuất huyết. Mày đay.

Hiếm gặp: Phản ứng phản vệ, bệnh huyết thanh. Thiếu máu nguyên hồng cầu không lồ, thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt và giảm toàn thể huyết cầu. Viêm màng não vô khuẩn. Hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), hội chứng Stevens - Johnson, ban đỏ đa dạng, phù mạch, mẩn cảm ánh

gương. Vàng da, ứ mật ở gan, hoại tử gan. Tăng kali huyết, giảm đường huyết. Áo giác. Suy thận, viêm thận kẽ, sỏi thận. Ứ tai.

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

Thời kỳ mang thai và cho con bú:

Thời kỳ mang thai: 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 hóa 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.

Thời kỳ cho con bú: 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.

Tương tác thuốc:

Dùng đồng thời với 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 thải trừ, tăng tác dụng của methotrexat. Cotrimoxazol dùng đồng thời với pyrimethamin 25 mg/tuần làm tăng nguy cơ thiếu máu nguyên hồng cầu không 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 cho 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.

Mề sàng nhiễm độc đã được báo cáo sau khi dùng cotrimoxazol cùng amantadin.

Quá liều và xử trí:

Quá liều: 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 tùy.

Xử trí: Gây nôn, rửa dạ dày. Acid hóa nước tiểu để tăng thải trừ trimethoprim. Nếu có dấu hiệu ức chế tùy, 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 mangan bụng không hiệu quả.

Nếu cần biết thêm thông tin xin hỏi ý kiến của thầy thuốc

Để sử dụng thuốc an toàn, hiệu quả cần lưu ý:

- Chỉ sử dụng thuốc khi có chỉ định và theo đúng hướng dẫn của bác sỹ.
- Không được sử dụng thuốc đã quá hạn dùng ghi trên bao bì.

Tiêu chuẩn: TCCS.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

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

Đóng gói: Hộp 20 vỉ x 20 viên nén.

Để thuốc xa tầm tay trẻ em



Sản xuất tại: Công ty cổ phần dược phẩm Minh Dân
Địa chỉ: Lô N8 – Đường N5 – KCN Hòa Xá – Xã Mỹ Xá
– TP. Nam Định – Tỉnh Nam Định – Việt Nam
Điện thoại: 03503.671086 Fax: 03503.671113
Email: minhdanpharma@yahoo.com.vn

Nam Định, ngày 16 tháng 11 năm 2015
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM MINH DÂN



CHỦ TỊCH HĐQT
TỔNG GIÁM ĐỐC
ĐS. Nguyễn Thế Dũng

TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Đỗ Minh Hùng