

CTY CP DƯỢC – TTBYT BÌNH ĐỊNH	MẪU BAN HÀNH Toa Bidicotrim F	Lần phát hành: 04
PHÒNG MARKETING	MÃ NHÃN: 102 206 025 13	Ngày hiệu lực: 05.01.25

R_x

BIDICOTRIM F

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

- 1. Thành phần công thức thuốc:** cho một đơn vị đóng gói nhỏ nhất là 1 viên nén
- Thành phần hoạt chất:
 - Sulfamethoxazol 800 mg
 - Trimethoprim 160 mg
 - Thành phần tá dược: PVP K30, Croscarmellose natri, Colloidal silicone dioxide, Magnesi stearat, Talc
 - 2. Dạng bào chế:**
 - 2.1. Dạng bào chế:** Viên nén
 - 2.2. Mô tả dạng bào chế:** Viên nén màu trắng, hình thuôn dài, một mặt có khía ở giữa.
 - 3. Chỉ định:**
 - + Điều trị các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn nhạy cảm:
 - Điều trị và phòng ngừa viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*)
 - Điều trị và dự phòng bệnh do Toxoplasma
 - Điều trị bệnh do vi khuẩn *Nocardia*
 - + Các nhiễm trùng sau đây có thể được điều trị với Bidicotrim F khi có bằng chứng về tính nhạy cảm với thuốc và sự kết hợp của 2 kháng sinh trong Bidicotrim F tốt hơn khi sử dụng một kháng sinh riêng:
 - Nhiễm trùng đường tiết niệu không biến chứng cấp tính
 - Viêm tai giữa cấp
 - Đợt cấp tính của viêm phế quản mãn tính
 - + Cần xem xét đề có hướng dẫn chính thức về việc sử dụng thích hợp các tác nhân kháng khuẩn.

4. Liều dùng và cách dùng:

4.1. Liều dùng:

Liều khuyến cáo cho nhiễm trùng cấp tính:

- Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: liều chuẩn là 1 viên/lần x 2 lần/ngày cách nhau 12 giờ.

Liều này xấp xỉ với 6 mg trimethoprim và 30 mg sulfamethoxazol/kg trong 24 giờ

Việc điều trị nên tiếp tục cho tới khi bệnh nhân hết triệu chứng khoảng 2 ngày, đa số sẽ yêu cầu việc điều trị kéo dài ít nhất 5 ngày. Nếu sự cải thiện lâm sàng không rõ ràng sau 7 ngày điều trị, bệnh nhân nên được kiểm tra lại.

Như một sự thay thế cho liều chuẩn cho bệnh nhiễm trùng đường tiết niệu dưới không biến chứng cấp tính, điều trị ngắn hạn 1-3 ngày đã được chứng minh là có hiệu quả.

- Người cao tuổi:
- Xem mục Cảnh báo và thận trọng. Áp dụng liều chuẩn trừ khi có quy định khác.
- Suy chức năng gan:
- Không có sẵn dữ liệu cho liều lượng ở bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan.
- Các khuyến cáo liều lượng đặc biệt:** (Áp dụng liều chuẩn trừ khi có khuyến cáo khác)
- Suy chức năng thận:

Người lớn và trẻ em > 12 tuổi (không có thông tin cho trẻ em dưới 12 tuổi)

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều khuyến cáo
> 30	Liều chuẩn
15 đến 30	Một nửa liều chuẩn
< 15	Không sử dụng

Khuyến cáo đo nồng độ trong huyết tương của sulfamethoxazol trong khoảng thời gian 2-3 ngày trong các mẫu thu được 12 giờ sau khi uống Bidicotrim F. Nếu nồng độ tổng sulfamethoxazol vượt quá 150 microgam/ml, việc điều trị nên ngừng tạm thời cho đến khi giảm xuống dưới 120 microgam/ml.

- **Viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*):**
 - + Điều trị: Khuyến cáo dùng liều cao 20 mg trimethoprim và 100 mg sulfmethoxazol/kg/ngày chia làm 2 hay nhiều liều nhỏ trong 2 tuần. Mục đích để đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương hoặc huyết thanh của trimethoprim ≥ 5 microgam/ml.
 - + Phòng ngừa:

Người lớn: Có thể áp dụng lịch trình sau:

- 1 viên/ngày x 7 ngày/tuần
- 1 viên x 3 lần/tuần trong các ngày cách nhau
- 1 viên x 2 lần/ngày x 3 lần/tuần trong các ngày cách nhau

Trẻ em: Có thể áp dụng lịch trình dưới đây trong khoảng thời gian nguy cơ:

- ½ viên/ lần x 2 lần/ngày x 7 ngày/tuần
- ½ viên/ lần x 3 lần/tuần trong các ngày cách nhau
- ½ viên/ lần x 3 lần/ tuần trong các ngày liên tiếp nhau
- 1 viên/lần x 3 lần/tuần trong các 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 nên vượt quá 320 mg trimethoprim và 1600 mg sulfamethoxazol.

- **Bệnh do vi khuẩn *Nocardia* gây ra:** Không có sự thống nhất về liều lượng thích hợp nhất. Liều người lớn 3-4 viên mỗi ngày trong 3 tháng đã được sử dụng.
- **Bệnh *Toxoplasma*:** Không có sự thống nhất về liều lượng thích hợp nhất để điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng này. Quyết định cần được dựa trên kinh nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, để phòng bệnh, liều lượng đã đề nghị cho phòng ngừa viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* có thể thích hợp.

4.2. Cách dùng: Tốt hơn nên uống thuốc cùng với thức ăn hoặc nước uống để giảm thiểu khả năng rối loạn tiêu hóa.

5. Chống chỉ định

- Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với sulphonamid, trimethoprim hoặc bất kỳ tá dược nào khác có trong thành phần thuốc.
- Bệnh nhân có dấu hiệu tổn thương nhu mô gan.
- Suy thận nặng mà không giám sát được nồng độ thuốc trong huyết tương
- Trẻ sinh non cũng như trẻ sơ sinh đủ tháng suốt 6 tuần đầu tiên ngoại trừ điều trị/dự phòng viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (PCP) ở trẻ ≥ 4 tuần tuổi.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

- Mặc dù rất hiếm, đã xảy ra tử vong do phản ứng nghiêm trọng bao gồm hoại tử gan tối cấp, giảm bạch cầu, thiếu máu bất sản, loạn tạo máu khác và quá mẫn đường hô hấp.
- Phản ứng da có thể gây tử vong như hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) đã được báo cáo khi sử dụng thuốc.
- Bệnh nhân nên biết các dấu hiệu và triệu chứng và theo dõi chặt chẽ các phản ứng da. Nguy cơ cao nhất xuất hiện SJS hoặc TEN là trong những tuần đầu điều trị.
- Nếu có các triệu chứng hoặc dấu hiệu của SJS hoặc TEN (ví dụ phát ban da tiến triển thường có mụn nước hoặc các tổn thương niêm mạc), nên ngưng điều trị Bidicotrim F (xem mục 10. Tác dụng không mong muốn).

- Đề quản lý SJS và TEN tốt nhất nên chẩn đoán sớm và ngưng ngay bất kỳ loại thuốc nào nghi ngờ. Ngừng sớm có liên quan với tiên lượng tốt hơn.
- Nếu bệnh nhân đã bị SJS hoặc TEN khi sử dụng của Bidicotrim F, không được sử dụng lại ở bệnh nhân này bất cứ lúc nào.

Khuyến khích chăm sóc đặc biệt khi điều trị các bệnh nhân lớn tuổi bởi vì họ nhạy cảm hơn với các phản ứng bất lợi và dễ bị các ảnh hưởng nghiêm trọng.

Lúc nào cũng nên duy trì lượng nước tiểu đầy đủ. Bằng chứng của tình thể *in vivo* rất hiếm, mặc dù tình thể sulphonamid đã được ghi nhận trong nước tiểu làm lạnh của các bệnh nhân được điều trị. Ở những bệnh nhân bị suy dinh dưỡng nguy cơ có thể tăng lên.

Khuyến khích xét nghiệm máu đều đặn hàng tháng khi sử dụng thuốc trong thời gian dài, hoặc với những bệnh nhân thiếu hụt folat hoặc người cao tuổi, vì chỉ số xét nghiệm huyết học có khả năng thay đổi không có triệu chứng do thiếu folat. Những thay đổi này có thể được đảo ngược bằng cách dùng acid folicin (5 - 10 mg/ngày) mà không can thiệp vào hoạt tính kháng khuẩn.

Có thể xảy ra tán huyết ở những bệnh nhân thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase (G-6-PD).

Sử dụng thận trọng Bidicotrim F ở những bệnh nhân bị dị ứng nghiêm trọng hoặc hen phế quản.

Không dùng Bidicotrim F trong điều trị viêm họng do liên cầu beta tán huyết nhóm A; khả năng tiêu diệt các sinh vật này ở vùng hầu họng ít hiệu quả hơn so với penicillin.

Trimethoprim đã được ghi nhận làm giảm quá trình chuyển hóa phenylalanin nhưng điều này không có ý nghĩa ở những bệnh nhân phenylketon niệu với chế độ ăn kiêng hợp lý.

Nên tránh dùng Bidicotrim F ở những bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ có nguy cơ bị rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính. Cả trimethoprim và sulphonamid (mặc dù không cụ thể là sulfamethoxazol) đã có liên quan với việc tăng lâm sàng của rối loạn này.

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

Trừ khi được giám sát cẩn thận, nếu không không nên dùng Bidicotrim F cho bệnh nhân có rối loạn huyết học nghiêm trọng (xem mục 10. Tác dụng không mong muốn).

Sự kết hợp của kháng sinh trong Bidicotrim F chỉ nên được sử dụng theo đánh giá của các bác sĩ, khi những lợi ích của điều trị lớn hơn bất kỳ rủi ro nào có thể xảy ra; cần xem xét đến việc sử dụng riêng một tác nhân kháng khuẩn có hiệu quả.

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

7.1. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

- Không có bất kỳ dữ liệu đầy đủ từ việc sử dụng thuốc ở phụ nữ mang thai. Nghiên cứu bệnh chứng đã chỉ ra rằng có thể có mối liên hệ giữa việc tiếp xúc với các chất đối kháng folat và dị tật bẩm sinh ở con người.

- Trimethoprim là một chất đối kháng folat và trong các nghiên cứu động vật, cả hai tác nhân đã được chứng minh gây ra những bất thường của thai nhi. Bidicotrim F không nên được sử dụng trong thai kỳ, đặc biệt là trong ba tháng đầu, trừ khi thật cần thiết. Việc bổ sung folat cần được xem xét nếu Bidicotrim F được sử dụng trong thai kỳ.

- Sulfamethoxazol cạnh tranh với bilirubin để gắn kết với albumin huyết tương. Bởi vì nồng độ thuốc đáng kể nhận được từ cơ thể mẹ kéo dài vài ngày ở trẻ sơ sinh, có thể có nguy cơ kết tủa hoặc làm trầm trọng thêm tăng bilirubin máu ở trẻ sơ sinh, với nguy cơ lý thuyết gây vàng da, khi mà Bidicotrim F được chỉ định dùng cho người mẹ ở gần thời điểm sinh nở. Nguy cơ lý thuyết này đặc biệt liên quan ở các trẻ sơ sinh có nguy cơ tăng bilirubin máu, chẳng hạn như trẻ sinh non và có thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase.

7.2. Thời kỳ cho con bú: Trimethoprim và sulfamethoxazol được bài tiết qua sữa mẹ. Nên tránh dùng Bidicotrim F ở cuối thai kỳ và ở phụ nữ cho con bú khi người mẹ hoặc trẻ sơ sinh có nguy cơ tăng bilirubin máu. Ngoài ra, việc sử dụng thuốc nên tránh ở trẻ nhỏ hơn tám tuần trong quan điểm về các khuyến hướng của trẻ nhỏ với tăng bilirubin máu.

8. Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy: Chưa có nghiên cứu nào về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng vận hành máy móc, lái tàu xe, người làm việc trên cao và các trường hợp khác. Tuy nhiên cần lưu ý tình trạng lâm sàng của

bệnh nhân và hồ sơ tác dụng không mong muốn của thuốc khi xem xét khả năng vận hành máy móc của bệnh nhân.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

9.1. Tương tác của thuốc:

- Trimethoprim có thể can thiệp vào việc đánh giá creatinin trong huyết thanh/huyết tương khi sử dụng phân ứng kiểm picrat. Điều này có thể dẫn đến đánh giá quá cao creatinin huyết thanh/huyết tương khoảng 10%. Độ thanh thải creatinin giảm: sự bài tiết creatinin ở ống thận giảm từ 23% xuống 9% trong khi độ lọc cầu thận vẫn không thay đổi.

- Trong một số trường hợp, điều trị đồng thời với zidovudin có thể làm tăng nguy cơ phản ứng phụ huyết học với Bidicotrim F. Nếu cần thiết điều trị đồng thời, cần xem xét để giám sát các thông số huyết học.

- Suy thoái có hồi phục chức năng thận đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị với cotrimoxazol và cyclosporin sau cấy ghép thận.

Việc sử dụng đồng thời rifampicin với Bidicotrim F dẫn đến rút ngắn thời gian bán thải trong huyết tương của trimethoprim sau thời gian khoảng một tuần. Điều này không được cho là có ý nghĩa lâm sàng.

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

Ở những bệnh nhân lớn tuổi sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu, chủ yếu là thiazid, có vẻ như gia tăng nguy cơ giảm tiểu cầu có hoặc không có ban xuất huyết.

- Dùng thuốc đồng thời với pyrimethamin trên 25 mg/tuần làm tăng nguy cơ thiếu máu nguyên hồng cầu không lồ.

Sulfamethoxazol có thể thay thế warfarin từ các vùng gắn kết protein huyết thanh/huyết tương *in vitro*. Khuyến khích kiểm soát cẩn thận các điều trị chống đông trong khi điều trị với Bidicotrim F.

- Bidicotrim F kéo dài thời gian bán thải của phenytoin và nếu điều trị phối hợp có thể dẫn đến hiệu ứng phenytoin quá mức. Khuyến khích giám sát chặt chẽ tình trạng bệnh nhân và nồng độ phenytoin huyết thanh.

- Sử dụng đồng thời trimethoprim với digoxin đã cho thấy có gia tăng nồng độ digoxin trong huyết tương ở một số bệnh nhân cao tuổi.

- Bidicotrim F có thể làm tăng nồng độ methotrexat tự do trong huyết tương. Trimethoprim gây trở ngại với các xét nghiệm methotrexat trong huyết thanh khi dùng dihydrofolate reductase từ *Lactobacillus casei* được sử dụng trong định lượng. Không xảy ra nhiễu nếu methotrexat được đo bằng thí nghiệm chất miễn dịch phóng xạ.

- Việc sử dụng trimethoprim/sulfamethoxazol 160mg/800mg gây tăng 40% trong tiếp xúc với lamivudine vì thành phần trimethoprim. Lamivudin không ảnh hưởng đến được động học của trimethoprim hoặc sulfamethoxazol.

- Tương tác với các tác nhân hạ đường huyết sulphonylurea không phổ biến nhưng tiềm năng đã được báo cáo.

- Cần thận trọng ở những bệnh nhân dùng bất cứ loại thuốc khác có thể gây tăng kali máu.

- Nếu Bidicotrim F được xem là liệu pháp thích hợp ở những bệnh nhân dùng thuốc chống folat khác như methotrexat, việc bổ sung folat cần được xem xét.

9.2. Tương kỵ của thuốc:

Chưa tìm thấy thông tin về tương kỵ của thuốc

10. Tác dụng không mong muốn: Tần suất: Rất phổ biến (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR ≤ 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR ≤ 1/100), hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR ≤ 1/1000), rất hiếm gặp (< 1/10000)

Nhiễm trùng và nhiễm kí sinh trùng	
Thường gặp:	Phát triển quá mức của Monilia
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Rất hiếm gặp:	Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu nguyên hồng cầu không lồ, thiếu máu bất sản, thiếu máu tán huyết, methaemoglobin, tăng bạch cầu ái toan, ban xuất huyết, tan máu ở một số bệnh nhân nhạy cảm thiếu hụt G-6-PD
Rối loạn hệ thống miễn dịch	
Rất hiếm gặp:	Bệnh huyết thanh, sốc phản vệ, viêm cơ tim dị ứng, phù mạch, sốt do thuốc, viêm mạch dị ứng tương tự ban xuất huyết Henoch-Schoenlein, viêm quanh động mạch có nốt, lupus ban đỏ hệ thống.
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Rất phổ biến:	Tăng kali huyết
Rất hiếm gặp:	Hạ đường huyết, hạ natri máu, biếng ăn
Rối loạn tâm thần	
Rất hiếm gặp:	Trầm cảm, ảo giác
Rối loạn thần kinh trung ương	
Thường gặp	Đau đầu
Rất hiếm gặp:	Viêm màng não vô khuẩn, co giật, viêm dây thần kinh ngoại biên, mất điều hòa, chóng mặt, ù tai, choáng váng
Viêm màng não vô khuẩn nhanh chóng hồi phục khi ngừng thuốc, nhưng tái phát trong một số trường hợp tiếp xúc lại với cả cotrimoxazol hoặc với một mình trimethoprim.	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Rất hiếm gặp:	Ho, khó thở, thâm nhiễm phổi
Ho, khó thở và thâm nhiễm phổi có thể là báo hiệu của quá mẫn hô hấp, rất hiếm xảy ra nhưng gây tử vong.	
Rối loạn tiêu hóa:	
Thường gặp:	Buồn nôn, tiêu chảy
Ít gặp:	Nôn
Rất hiếm gặp:	Viêm lưỡi, viêm miệng, viêm đại tràng giả mạc, viêm tụy

Rối loạn mắt	
Rất hiếm gặp:	Viêm màng mạch nhỏ
Rối loạn gan mật	
Rất hiếm gặp:	Tăng transaminase huyết thanh, tăng nồng độ bilirubin, vàng da ứ mật, hoại tử gan
Vàng da ứ mật và hoại tử gan có thể gây tử vong.	
Rối loạn da và mô dưới da	
Thường gặp:	Viêm da
Rất hiếm gặp:	Nhạy cảm ánh sáng, viêm da tróc vảy, phát ban có đĩnh, hồng ban da dạng, các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở da: hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc đã được báo cáo.
Rối loạn mô liên kết và cơ xương	
Rất hiếm gặp:	Đau khớp, đau cơ
Rối loạn thân và tiết niệu	
Rất hiếm gặp:	Suy giảm chức năng thận (đôi khi được báo cáo là suy thận), viêm thận kẽ
Tác động liên quan tới việc điều trị viêm phổi do <i>Pneumocystis jiroveci</i> (<i>P.carinii</i>) (PCP)	
Rất hiếm gặp:	Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, phát ban, sốt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng men gan tăng, tăng kali máu, hạ natri máu, tiêu cơ vân

Ở liều cao sử dụng điều trị PCP, phản ứng quá mẫn nghiêm trọng đã được báo cáo, cần phải ngưng điều trị. Nếu các dấu hiệu suy giảm tủy xương xảy ra, bệnh nhân cần được bổ sung calci folinat (5 – 10 mg/ngày). Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng có thể được báo cáo trong các bệnh nhân PCP khi tiếp xúc lại với cotrimoxazol, đôi khi sau một khoảng liều của một vài ngày. Tiêu cơ vân đã được báo cáo ở những bệnh nhân nhiễm HIV dùng cotrimoxazol cho dự phòng hoặc điều trị PCP.

11. Quá liều và cách xử trí:

11.1. **Quá liều:** Buồn nôn, nôn, chóng mặt và rối loạn là những dấu hiệu/triệu chứng có thể xảy ra của quá liều. Suy giảm tủy xương đã được báo cáo trong quá liều trimethoprim cấp tính.

11.2. **Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều:** Nếu không xảy ra nôn, việc gây nôn có thể nên được thực hiện. Rửa dạ dày có thể hữu ích, mặc dù việc hấp thụ qua đường tiêu hóa thông thường rất nhanh và hoàn toàn sau khoảng 2 giờ. Điều này có thể không phải là trường hợp trong quá liều tổng cộng. Tùy thuộc vào tình trạng chức năng thận, việc sử dụng chất lỏng được khuyến cáo nếu lượng nước tiểu thấp. Cả trimethoprim và sulfamethoxazol hoạt tính đều ly giải vừa phải bằng thẩm tách máu. Thẩm phân phúc mạc không hiệu quả.

12. Thông tin về được lý, lâm sàng

12.1 Đặc tính được lực học:

Nhóm được lý: Kháng sinh phối hợp của sulfonamid và trimethoprim

Mã ATC: J01EE01

Được lý và cơ chế tác dụng:

- Cơ chế tác dụng:

+ Bidicotrim F là một loại thuốc kháng khuẩn bao gồm hai thành phần hoạt tính, sulfamethoxazol và trimethoprim (cotrimoxazol). Sulfamethoxazol là một chất ức chế cạnh tranh các enzym dihydropteroate synthetase. Sulfamethoxazol cạnh tranh ức chế việc sử dụng các acid para-aminobenzoic (PABA) trong việc tổng hợp dihydrofolate bởi các tế bào vi khuẩn dẫn đến kim khuẩn. + Trimethoprim gắn kết và ức chế ngược dihydrofolate reductase của vi khuẩn (DHFR) và ngăn chặn việc sản xuất tetrahydrofolate. Tùy thuộc vào các điều kiện mà có thể có hiệu quả diệt khuẩn. Như vậy trimethoprim và sulfamethoxazol khóa hai bước liên tiếp trong sinh tổng hợp purin và do đó ngăn cản sinh tổng hợp acid nucleic cần thiết cho nhiều loại vi khuẩn. Hoạt động này tạo ra tiềm lực đáng kể cho hoạt tính *in vitro* giữa hai tác nhân.

- Cơ chế đề kháng:

+ Các nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy sự đề kháng của vi khuẩn có thể phát triển chậm hơn với kết hợp sulfamethoxazol và trimethoprim so với một mình sulfamethoxazol hoặc trimethoprim.

+ Sự đề kháng với sulfamethoxazol có thể xảy ra bởi các cơ chế khác nhau. Đột biến vi khuẩn gây ra sự gia tăng nồng độ của PABA và nhờ đó cạnh tranh với sulfamethoxazol dẫn đến giảm tác dụng ức chế enzym dihydropteroate synthetase. Một cơ chế kháng khác là qua trung gian plasmid và dẫn đến việc sản xuất một loại enzyme dihydropteroate synthetase thay đổi có ái lực với sulfamethoxazol giảm so với enzyme ban đầu.

+ Đề kháng với trimethoprim xảy ra thông qua một đột biến qua trung gian plasmid dẫn đến việc sản xuất của một loại enzyme dihydrofolate reductase thay đổi có ái lực với trimethoprim giảm so với enzyme ban đầu.

Trimethoprim gắn với DHFR của kí sinh trùng sốt rét nhưng ít chặt chẽ hơn với enzyme của vi khuẩn. Ái lực đối với DHFR của động vật có vú ít hơn khoảng 50.000 lần so với các enzyme của vi khuẩn tương ứng.

Nhiều vi khuẩn gây bệnh thường gặp nhạy cảm *in vitro* với trimethoprim và sulfamethoxazol ở nồng độ thấp hơn nhiều so với nồng độ đạt được trong máu, dịch mô và nước tiểu sau khi dùng liều khuyến cáo. Tuy nhiên nhìn chung với các kháng sinh khác, có hoạt tính *in vitro* không nhất thiết có nghĩa là hiệu quả lâm sàng đã được chứng minh, phải lưu ý rằng thử nghiệm tính nhạy cảm thỏa đáng đạt được chỉ với môi trường đề nghị không có chất ức chế, đặc biệt thymidin và thymine.

- Phổ kháng khuẩn:

Tỷ lệ đề kháng có thể khác nhau về mặt địa lý và thời gian. Cần xem xét đến thông tin đề kháng tại địa phương, đặc biệt khi điều trị các nhiễm khuẩn nặng.

Các chủng sau đây thường nhạy cảm với thuốc:

+ Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pyrogenes*

+ Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Enterobacter cloacae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Salmonella* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Yersinia* spp.

Các chủng có khả năng kháng thuốc:

- + Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Nocardia* spp., *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*.
- + Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Citrobacter* spp., *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* spp., *Serratia marcesans*.

Các chủng đề kháng tự nhiên:

- + Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella* spp., *Vibrio cholera*.

12.2 Đặc tính được động học:

- Sau khi uống trimethoprim và sulfamethoxazol hấp thu nhanh chóng và gần hoàn toàn. Sự hiện diện của thức ăn không cản trở sự hấp thu. Nồng độ đỉnh trong máu xảy ra trong khoảng 1 – 4 giờ sau khi uống và nồng độ đạt được liên quan đến liều. Nồng độ hiệu quả tồn tại trong máu cho đến 24 giờ sau một liều điều trị. Nồng độ ổn định ở người lớn đạt được sau khi dùng thuốc trong 2-3 ngày. Cả 2 thành phần không ảnh hưởng lẫn nhau đến nồng độ đạt được trong máu.
- Trimethoprim là một base yếu với pKa 7,4, bản chất thân dầu. Nồng độ trong mô của trimethoprim nhìn chung cao hơn nồng độ trong huyết tương tương ứng, ở phổi và thận cho thấy nồng độ đặc biệt cao. Nồng độ trimethoprim vượt quá trong huyết tương trong trường hợp mật, dịch tuyến tiền liệt và các mô, nước bọt, dờm và dịch tiết âm đạo. Nồng độ trong thủy dịch, sữa mẹ, dịch não tủy, dịch tai giữa, hoạt dịch và nước mô (ruột) đủ cho hoạt tính kháng khuẩn. Trimethoprim đi vào nước ối và mô thai nhi đạt nồng độ xấp xỉ của huyết thanh mẹ.
- Khoảng 50% trimethoprim trong huyết tương gắn kết với protein. Thời gian bán thải trong cơ thể nằm trong khoảng 8,6 - 17 giờ với chức năng thận bình thường, tăng lên gấp 1,5 - 3,0 lần khi độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút. Không có khác biệt đáng kể giữa bệnh nhân lớn tuổi so với những bệnh nhân trẻ tuổi.

- Trimethoprim bài tiết chủ yếu 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 thay đổi trong một khoảng rộng.
- Sulfamethoxazol là một acid yếu với pKa 6,0. Nồng độ của sulfamethoxazol hoạt tính trong dịch cơ thể khác nhau từ 20 - 50% nồng độ trong huyết tương.
- Khoảng 66% sulfamethoxazol trong huyết tương gắn kết với protein. Thời gian bán thải trong cơ thể khoảng 9-11 giờ với chức năng thận bình thường.
- Thời gian bán thải của sulfamethoxazol hoạt tính không thay đổi khi chức năng thận suy giảm, nhưng có sự kéo dài thời gian bán thải của các chất chuyển hóa acetyl lớn khi độ thanh thải creatinin dưới 25 ml/phút.
- Sulfamethoxazol bài tiết chính qua thận; khoảng từ 15 - 30% liều dùng được thu hồi trong nước tiểu ở dạng hoạt tính. Ở những bệnh nhân lớn tuổi độ thanh thải của sulfamethoxazol qua thận giảm đi.
- 13. Quy cách đóng gói: Hộp 10 vỉ x 10 viên.
- 14. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:
- 14.1 Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.
- 14.2 Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- 14.3 Tiêu chuẩn chất lượng: USP
- 15. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC - TRANG THIẾT BỊ Y TẾ BÌNH ĐỊNH (BIDIPHAR)
498 Nguyễn Thái Học, P. Quang Trung, Tp. Quy Nhơn, tỉnh Bình Định, Việt Nam
ĐT: 0256.3846500 - 3846040 * Fax: 0256.3846846

Quy cách SP:	Hộp 10 vỉ x 10 viên nén
Tiêu chuẩn:	Chất liệu: Giấy Fort Định lượng: 60g/m ² Cỡ chữ: ≥ 6 Yêu cầu kỹ thuật in: toa in 2 mặt, màu mực in rõ nét
Kích thước:	19 cm x 27,5 cm
Thông số màu:	K100 (Màu chữ đen)
Ghi chú:	Ban hành theo TB số: 45/QA-24. Thông báo thay đổi trang wed Cục và Công văn Cục. Số Công văn: 28546c/QLD-ĐK thay đổi mẫu nhãn và tờ HDSD

BAN TỔNG GIÁM ĐỐC

PHÒNG QA

PHÒNG MARKETING

* Nơi nhận:
- KH (3 bản)
- QC (1 bản)
- MKT ((lưu)