Rx DOTRIM® 400 mg/80 mg

- **Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.**
- **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**
- **Để xa tầm tay trẻ em.**
- **Tờ hướng dẫn sử dụng nêu tóm tắt các thông tin quan trọng của thuốc. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.**

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC: Mỗi viên nén chứa:
Thành phần dược chất: Sulfamethoxazol 400 mg/Trimethoprim ..... 80 mg
Thành phần tá dược: Microcrystallin cellulose PH101, Starch 1500, Povidon K90, Natri starch glycolat, Magnesi stearat.
DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén.
Mô tả đặc điểm bên ngoài của thuốc: Viên nén, hình tròn, đường kính 12,8 mm, màu trắng, hai mặt lồi, trên một mặt viên có khắc vạch ở giữa số 4618 và hình ngôi sao, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH:
Dotrim 400 mg/80 mg được chỉ định ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi để điều trị các nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm:
- Điều trị và phòng ngừa viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci*.
- Điều trị và dự phòng bệnh *Toxoplasma*.
- Điều trị bệnh *Nocardia*.

Các nhiễm khuẩn sau đây có thể được điều trị với Dotrim 400 mg/80 mg khi có bằng chứng vi khuẩn nhạy cảm với Dotrim 400 mg/80 mg và lý do thích hợp để dùng dạng kết hợp kháng sinh trong Dotrim 400 mg/80 mg so với dùng một kháng sinh:
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng cấp tính.
- Viêm tai giữa cấp tính.
- Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:
Liều dùng:
Luôn dùng thuốc đúng liều lượng trong đơn thuốc.
**** Liều thông thường đối với các nhiễm khuẩn cấp tính:***
- *Người lớn:* Uống 2 viên mỗi 12 giờ.

Liều dùng này cho trẻ em tương đương với khoảng 6 mg trimethoprim và 30 mg sulfamethoxazol/kg cân nặng/ngày.
- *Trẻ em từ 12 tuổi trở lên hoặc cân nặng từ 53 kg trở lên:* Uống 2 viên vào buổi sáng và 2 viên vào buổi tối.

Nên tiếp tục điều trị cho đến khi bệnh nhân không còn triệu chứng trong hai ngày; phần lớn sẽ phải điều trị ít nhất 5 ngày. Nếu cải thiện trên lâm sàng không rõ sau 7 ngày điều trị, bệnh nhân cần được đánh giá lại.
Đối với nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới không biến chứng cấp tính, liều điều trị thông thường được thay thế bằng điều trị ngắn hạn kéo dài từ 1 đến 3 ngày đã được chứng minh là có hiệu quả.
- *Người cao tuổi:* Xem mục thận trọng khi dùng thuốc. Trừ khi có trường hợp khác, sử dụng liều lượng thông thường.
- *Suy gan:* Không có dữ liệu liên quan đến liều dùng ở bệnh nhân suy gan.
- *Suy thận:* Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi (không có thông tin đối với trẻ em dưới 12 tuổi):

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều khuyến cáo
> 30	Liều thông thường
15 - 30	½ liều thông thường
< 15	Không dùng

Khuyến cáo đo nồng độ sulfamethoxazol huyết tương trong khoảng 2 đến 3 ngày trong các mẫu thu được 12 giờ sau khi dùng Dotrim 400 mg/80 mg. Nếu nồng độ sulfamethoxazol toàn phần vượt quá 150 microgam/ml thì nên ngừng điều trị cho đến khi xuống dưới 120 microgam/ml.
**** Viêm phế quản do Pneumocystis jiroveci:***
- *Điều trị:* Cần dùng liều cao hơn, sử dụng 20 mg trimethoprim và 100 mg sulfamethoxazol/kg cân nặng/ngày chia làm hai hoặc nhiều lần hơn trong hai tuần. Mục đích là để đạt được nồng độ đỉnh trimethoprim trong huyết tương hoặc nồng độ trimethoprim trong huyết thanh lớn hơn hoặc bằng 5 microgam/ml.
- *Phòng ngừa:*

+ Người lớn: Liều lượng có thể dùng như sau:
Uống 2 viên mỗi ngày, 7 ngày/tuần.
Uống 2 viên, 3 ngày/tuần vào các ngày xen kẽ nhau trong tuần.
Uống 2 viên x 2 lần/ngày, 3 ngày/tuần vào các ngày xen kẽ nhau trong tuần.
+ Trẻ em: Liều lượng sau đây có thể được sử dụng trong suốt khoảng thời gian nguy cơ (xem liều thông thường đối với các nhiễm khuẩn cấp tính):
• Liều thông thường được chia thành hai lần, 7 ngày/tuần.
• Liều thông thường được chia thành hai lần, 3 ngày/tuần vào các ngày xen kẽ nhau trong tuần.
• Liều thông thường được chia thành hai lần, 3 ngày/tuần vào những ngày liên tiếp.
• Liều thông thường được dùng một lần/ngày, 3 ngày/tuần vào những ngày liên tiếp.
Liều hàng ngày cho một ngày điều trị khoảng 150 mg trimethoprim/m^2/ngày và 750 mg sulfamethoxazol/m^2/ngày. Tổng liều hàng ngày không được vượt quá 320 mg trimethoprim và 1600 mg sulfamethoxazol.
Dotrim 400 mg/80 mg không nên dùng cho trẻ sơ sinh trong 6 tuần đầu đời.
**** Bệnh Nocardia*:** Không có sự thống nhất về liều lượng thích hợp. Người lớn: 6 đến 8 viên mỗi ngày, dùng lên đến 3 tháng.
**** Bệnh Toxoplasma*:** Không có sự thống nhất về liều lượng thích hợp để điều trị hoặc dự phòng. Quyết định nên dựa trên kinh nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, để dự phòng, liều dùng để dự phòng viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* có thể thích hợp.
Cách dùng: Dùng uống. Có thể uống Dotrim 400 mg/80 mg lúc no để giảm thiểu khả năng gây rối loạn tiêu hóa.
Trường hợp quên uống một liều dùng: Hãy uống ngay khi nhớ ra. Nếu thời gian gần với lần dùng thuốc tiếp theo, bỏ qua liều đã quên và hãy dùng liều tiếp theo vào thời gian thường lệ. Không dùng liều gấp đôi để bù vào liều đã quên.
Trường hợp uống quá nhiều viên thuốc: Hãy gặp ngay bác sỹ hoặc tới khoa Hồi sức - Cấp cứu của bệnh viện gần nhất.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:
- Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với sulfonamid, trimethoprim, Dotrim 400 mg/80 mg hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân bị tổn thương nhu mô gan đáng kể.
- Suy thận nặng (Clcr < 15 ml/phút) khi không đo lặp lại được nồng độ trong huyết tương.
- Không nên dùng Dotrim 400 mg/80 mg cho trẻ sơ sinh trong 6 tuần đầu đời.
- Kết hợp với dofetilid (xem mục tương tác, tương kỵ của thuốc).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:
Mặc dù rất hiếm, tử vong đã xảy ra do các phản ứng nghiêm trọng bao gồm hoại tử gan tối cấp, mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, các rối loạn máu khác và quá mẫn đường hô hấp.
- Các phản ứng trên da đe dọa tính mạng: Hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) và phản ứng thuốc với chứng tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) đã xảy ra khi sử dụng Dotrim 400 mg/80 mg.
- Bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu, triệu chứng và theo dõi chặt chẽ các phản ứng trên da. SJS, TEN hoặc DRESS có nguy cơ xuất hiện cao nhất trong những tuần đầu điều trị.
- Nếu có triệu chứng hoặc dấu hiệu của SJS, TEN hoặc DRESS (ví dụ: Phát ban da tiến triển thường kèm rộp da hoặc tổn thương niêm mạc), nên ngừng dùng Dotrim 400 mg/80 mg.
- Để giúp đạt kết quả tốt nhất trong xử trí SJS, TEN và DRESS, cần chẩn đoán sớm và ngay lập tức ngưng dùng thuốc nghi ngờ. Ngưng dùng thuốc sớm liên quan đến tiên lượng tốt hơn.
- Nếu bệnh nhân đã tiến triển SJS hoặc TEN do sử dụng Dotrim 400 mg/80 mg, không được dùng lại Dotrim 400 mg/80 mg ở bệnh nhân này.

Cần đặc biệt thận trọng khi điều trị ở bệnh nhân cao tuổi bởi vì nhóm đối tượng này nhạy cảm với các tác dụng không mong muốn và gần như bị ảnh hưởng nghiêm trọng hơn khi có các tình trạng phức tạp khác như suy thận và/hoặc suy gan và/hoặc sử dụng đồng thời các thuốc khác.
Nên luôn duy trì đủ lượng nước tiểu. Tinh thể niệu *in vivo* là rất hiếm, mặc dù các tinh thể sulfonamid đã được ghi nhận trong nước tiểu được làm lạnh ở các bệnh nhân được điều trị. Ở những bệnh nhân suy dinh dưỡng, nguy cơ có thể tăng lên.
Xét nghiệm công thức máu hàng tháng được khuyến cáo khi dùng Dotrim 400 mg/80 mg trong thời gian dài hoặc ở những bệnh nhân thiếu folat hoặc người cao tuổi; vì có thể có những thay đổi không có triệu chứng trong các chỉ số xét nghiệm huyết học do thiếu folat sẵn có. Những thay đổi này có thể hồi phục bằng cách dùng axit folinic (5 - 10 mg/ngày) mà không ảnh hưởng đến hoạt tính kháng khuẩn.
Ở những bệnh nhân thiếu glucose-6-phosphat dehydrogenase (G-6-PD) có thể xảy ra tan máu.
Nên dùng Dotrim 400 mg/80 mg thận trọng ở những bệnh nhân bị dị ứng nặng hoặc hen phế quản.
Không nên sử dụng Dotrim 400 mg/80 mg trong điều trị viêm họng do *Streptococci* tan máu beta nhóm A do ít hiệu quả hơn so với dùng penicillin.
Trimethoprim làm suy giảm sự chuyển hóa phenylalanin nhưng điều này không có ý nghĩa đối với bệnh nhân phenylketon niệu áp dụng chế độ ăn kiêng thích hợp.
Cần tránh dùng Dotrim 400 mg/80 mg ở các bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ có nguy cơ rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp. Cả trimethoprim và sulfonamid (mặc dù không cụ thể là sulfamethoxazol) có liên quan đến đợt cấp của rối loạn chuyển hóa porphyrin trên lâm sàng.
Theo dõi chặt chẽ kali huyết thanh ở những bệnh nhân có nguy cơ tăng kali huyết.
Trừ trường hợp dưới sự giám sát cẩn thận thì không nên dùng Dotrim 400 mg/80 mg cho bệnh nhân bị rối loạn huyết học nghiêm trọng (xem mục tác dụng không mong muốn). Dotrim 400 mg/80 mg đã được dùng cho những bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp gây độc tế bào có ít hoặc không có tác dụng phụ lên tủy xương hoặc máu ngoại vi.
Sự kết hợp kháng sinh trong Dotrim 400 mg/80 mg chỉ được sử dụng nếu theo chẩn đoán của bác sỹ lợi ích của điều trị cao hơn bất kỳ nguy cơ nào có thể xảy ra; nên xem xét sử dụng một thuốc kháng khuẩn có hiệu quả.
Sử dụng thuốc cho phụ nữ có 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, phải dùng thêm acid folic.
- **Thời kỳ cho con bú:** Phụ nữ trong thời kỳ cho con bú không được dùng trimethoprim và sulfamethoxazol. Trẻ sơ sinh rất nhạy cảm với tác dụng độc của thuốc.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:
Thuốc có thể gây ảo giác, ù tai (hiếm gặp). Cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC:
Tương tác của thuốc:
- Trimethoprim có thể gây cản trở việc xác định creatinin huyết thanh/huyết tương khi sử dụng phản ứng picrat kiềm. Điều này dẫn đến xác định creatinin huyết thanh/huyết tương có thể cao hơn 10 %. Độ thanh thải creatinin bị giảm: Sự bài tiết creatinin trong ống thận giảm từ 23 % xuống còn 9 % trong khi lọc cầu thận vẫn không thay đổi.
- Trong một số trường hợp, điều trị đồng thời với zidovudin có thể làm tăng nguy cơ tác dụng phụ về huyết học đối với Dotrim 400 mg/80 mg. Nếu điều trị đồng thời là cần thiết, nên theo dõi các thông số huyết học.
- Sự suy giảm chức năng thận có hồi phục đã xảy ra ở bệnh nhân điều trị với Dotrim 400 mg/80 mg và cyclosporin sau ghép thận.
- Dùng đồng thời rifampicin và Dotrim 400 mg/80 mg làm rút ngắn thời gian bán thải của trimethoprim trong huyết tương khoảng một tuần. Điều này không có ý nghĩa lâm sàng.
- Khi trimethoprim được dùng đồng thời với các thuốc tạo cation ở pH sinh lý và được thải trừ một phần bởi sự bài tiết chủ động ở thận (ví dụ procainamid, amantadin), có khả năng sự ức chế cạnh tranh của quá trình này dẫn đến tăng nồng độ của một hoặc cả hai thuốc trong huyết tương.
- Ở những bệnh nhân cao tuổi dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu chủ yếu là thiazid, có thể tăng nguy cơ giảm tiểu cầu có hoặc không có kèm ban xuất huyết.
- Bệnh nhân dùng pyrimethamin liều cao hơn 25 mg mỗi tuần có thể bị thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ nếu dùng đồng thời với Dotrim 400 mg/80 mg.
- Dotrim 400 mg/80 mg đã được chứng minh làm tăng hoạt tính chống đông máu của warfarin thông qua sự ức chế chọn lọc lập thể của quá trình chuyển hóa của nó. Sulfamethoxazol có thể thay thế vị trí gắn kết albumin huyết tương của warfarin *in vitro*.
- Cần kiểm soát cẩn thận liệu pháp chống đông máu khi điều trị với Dotrim 400 mg/80 mg.
- Dotrim 400 mg/80 mg làm kéo dài thời gian bán thải của phenytoin và nếu dùng đồng thời có thể dẫn đến tác dụng quá mức của phenytoin. Cần theo dõi chặt chẽ tình trạng bệnh nhân và nồng độ phenytoin trong huyết thanh.
- Sử dụng đồng thời trimethoprim với digoxin làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương ở một số bệnh nhân cao tuổi.
- Dotrim 400 mg/80 mg có thể làm tăng nồng độ methotrexat tự do trong huyết tương. Trimethoprim làm cản trở định lượng methotrexat trong huyết thanh khi dùng dihydrofolat reductase từ *Lactobacillus casei*. Nên định lượng methotrexat bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ.
- Sử dụng Dotrim 400 mg/80 mg làm tăng 40 % sự hấp thu 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 sulfonylurea là ít gặp nhưng đã có báo cáo về khả năng này.
- Cần thận trọng khi dùng các thuốc khác vì có thể gây tăng kali huyết.
- Nếu Dotrim 400 mg/80 mg được xem là thích hợp để điều trị ở những bệnh nhân dùng các thuốc kháng folat khác như methotrexat, nên xem xét bổ sung folat.
- Dotrim 400 mg/80 mg không được dùng kết hợp với dofetilid. Dùng đồng thời trimethoprim và dofetilid làm tăng nồng độ dofetilid trong huyết tương, điều này có thể gây loạn nhịp thất nghiêm trọng liên quan đến kéo dài khoảng QT, bao gồm xoắn đỉnh.

Tương kỵ của thuốc:
Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc dùng đường uống, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:
Bảng tóm tắt các phản ứng không mong muốn:

Các cơ quan	Tần suất (*)	Các phản ứng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	*Thường gặp*	Sự phát triển quá mức *Candida*.
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 khổng lồ, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan máu, methemoglobin máu, tăng bạch cầu ái toan, ban xuất huyết, tan máu ở một số bệnh nhân thiếu G-6-PD nhạy cảm.
Phần lớn các thay đổi về huyết học đều nhẹ và có thể hồi phục khi ngừng điều trị. Hầu hết những thay đổi không gây triệu chứng lâm sàng mặc dù chúng có thể trở nên nghiêm trọng trong một số trường hợp, đặc biệt ở người cao tuổi, ở những người bị rối loạn chức năng gan, thận hoặc những người thiếu folat. Các ca tử vong đã được ghi nhận ở bệnh nhân có nguy cơ cao và những bệnh nhân này cần được theo dõi cẩn thận (xem mục chống chỉ định).		
Hệ miễn dịch	*Rất hiếm gặp*	Bệnh huyết thanh, phản vệ, viêm cơ tim dị ứng, phù mạch, sốt do thuốc, viêm mạch dị ứng giống ban xuất huyết Henoch-Schoenlein, viêm nút quanh động mạch, lupus ban đỏ hệ thống.
Chuyển hóa và dinh dưỡng	*Rất thường gặp*	Tăng kali huyết.
	Rất hiếm gặp	Hạ đường huyết, hạ natri huyết, chán ăn.
Cần theo dõi chặt chẽ khi sử dụng Dotrim 400 mg/80 mg ở bệnh nhân cao tuổi hoặc ở những bệnh nhân dùng liều cao Dotrim 400 mg/80 mg vì những bệnh nhân này nhạy cảm hơn với tăng kali huyết và hạ natri huyết.		
Tâm thần	*Rất hiếm gặp*	Trầm cảm, ảo giác.
Hệ thần kinh	*Thường gặp*	Đau đầu.
	Rất hiếm gặp	Viêm màng não vô khuẩn, co giật, viêm dây thần kinh ngoại vi, mất điều hòa, chóng mặt, ù tai, choáng váng.
Viêm màng não vô khuẩn có thể hồi phục nhanh chóng khi ngừng thuốc, nhưng tái phát trong một số trường hợp khi sử dụng lại với Dotrim 400 mg/80 mg hoặc với trimethoprim.		
Hô hấp, ngực và trung thất	*Rất hiếm gặp*	Ho, thở ngắn, thâm nhiễm phổi.
Ho, thở ngắn và thâm nhiễm phổi có thể là các dấu hiệu ban đầu về sự quá mẫn hô hấp mà rất hiếm khi gây tử vong.		
Tiêu hóa	*Thường gặp*	Buồn nôn, tiêu chảy.
	Ít gặp	Nôn mửa.
	Rất hiếm gặp	Viêm lưỡi, viêm miệng, viêm đại tràng giả mạc, viêm tụy.
Mắt	*Rất hiếm gặp*	Viêm màng bồ đào.
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 gan hoại tử có thể gây tử vong.		
Da và mô dưới da	*Thường gặp*	Ban da.
	Rất hiếm gặp	Nhạy cảm ánh sáng, viêm da tróc vảy, hồng ban nhiễm sắc cố định, hồng ban đa dạng, các phản ứng bất lợi trên da nghiêm trọng (SCARs): Hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN).
	Không rõ	Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS).
Cơ xương và mô liên kết	*Rất hiếm gặp*	Đau khớp, đau cơ.
Thận và tiết niệu	*Rất hiếm gặp*	Suy giảm chức năng thận (đôi khi suy thận), viêm thận kẽ.
Các tác dụng liên quan đến điều trị viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (PCP)	*Rất hiếm gặp*	Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, phát ban, sốt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng enzym gan, tăng kali huyết, hạ natri huyết.
Ở liều cao dùng để điều trị PCP các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng đã được báo cáo, bắt buộc phải ngừng điều trị. Nếu có dấu hiệu suy tủy xương, bệnh nhân cần được bổ sung canxi folinat (5 - 10 mg/ngày). Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng đã được báo cáo ở bệnh nhân PCP khi sử dụng lại Dotrim 400 mg/80 mg, đôi khi sau thời gian dùng thuốc vài ngày.		

(*) Tần suất tác dụng không mong muốn được định nghĩa như sau: Rất thường gặp (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 (ADR < 1/10000), không rõ (không được ước tính từ dữ liệu có sẵn).

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 folinic). Nếu có dấu hiệu suy tủy ở người dùng Dotrim 400 mg/80 mg, 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.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:
Triệu chứng và biểu hiện khi sử dụng thuốc 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 tủy.
Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều:
Gây nôn, rửa dạ dày.
Acid hóa nước tiểu để tăng đào thải trimethoprim. Nếu có dấu hiệu ức chế tủy, người bệnh cần dùng leucovorin 5 - 15 mg/ngày cho đến khi hồi phục tạo máu.
Thẩm phân máu chỉ loại bỏ được một lượng ít thuốc. Thẩm phân màng bụng không hiệu quả.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:
Nhóm dược lý: Kết hợp sulfonamid và trimethoprim, bao gồm các dẫn xuất.
Mã ATC: J01E E01.
Cơ chế tác động:
Dotrim 400 mg/80 mg là một loại thuốc kháng khuẩn gồm hai hoạt chất là sulfamethoxazol và trimethoprim. Sulfamethoxazol là một chất ức chế cạnh tranh của enzym dihydropteroat synthetase. Sulfamethoxazol ức chế cạnh tranh việc sử dụng acid para-aminobenzoic (PABA) trong quá trình tổng hợp dihydrofolat của vi khuẩn dẫn đến tác dụng kìm khuẩn. Trimethoprim gắn kết và ức chế có hồi phục dihydrofolat reductase (DHFR) của vi khuẩn và ngăn chặn sự sản sinh tetrahydrofolat. Tùy thuộc vào điều kiện có thể có tác dụng diệt khuẩn. Trimethoprim và sulfamethoxazol ngăn chặn hai bước liên tiếp trong quá trình tổng hợp purin và vì vậy ức chế sự tổng hợp acid nucleic cần thiết cho nhiều vi khuẩn. Tác động này tạo ra sự tăng cường rõ rệt trong tác động *in vitro* giữa hai thành phần.
Cơ chế đề kháng:
Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy sự đề kháng của vi khuẩn có thể tiến triển chậm hơn với cả sulfamethoxazol và trimethoprim trong dạng kết hợp so với sulfamethoxazol hoặc trimethoprim đơn độc.
Sự đề kháng với sulfamethoxazol có thể xảy ra theo các cơ chế khác nhau. Các đột biến của vi khuẩn làm tăng nồng độ PABA và do đó cạnh tranh với sulfamethoxazol dẫn đến giảm tác dụng ức chế enzym dihydropteroat synthetase. Một cơ chế đề kháng khác là qua trung gian plasmid và kết quả từ sự tạo thành enzym dihydropteroat synthetase biến đổi có ái lực giảm đối với sulfamethoxazol so với loại enzym thuần chủng ban đầu.
Sự đề kháng đối với trimethoprim xảy ra thông qua đột biến trung gian plasmid, dẫn đến sự tạo thành enzym dihydrofolat reductase biến đổi có ái lực giảm đối với trimethoprim so với loại enzym thuần chủng ban đầu.
Trimethoprim gắn với DHFR của ký sinh trùng sốt rét nhưng ít chặt chẽ hơn so với enzym của vi khuẩn. Ái lực của trimethoprim với DHFR ở động vật có vú thấp hơn khoảng 50.000 lần so với enzym của vi khuẩn tương ứng.
Nhiều vi khuẩn gây bệnh thông thường nhạy cảm *in vitro* đối với trimethoprim và sulfamethoxazol ở nồng độ thấp hơn nồng độ đạt được trong máu, dịch ở mô và nước tiểu sau khi dùng liều khuyến cáo. Tuy nhiên, tương tự với các kháng sinh khác, hoạt tính *in vitro* không nhất thiết có nghĩa là hiệu quả lâm sàng đã được chứng minh và cần phải lưu ý rằng thử nghiệm tính nhạy cảm chỉ đạt được với môi trường không có các chất ức chế, đặc biệt là thymidin và thymin.
Các giá trị ngưỡng theo Ủy ban về thử nghiệm độ nhạy cảm của châu Âu (EUCAST).
Enterobacteriaceae: S ≤ 2 R > 4
S. maltophilia: S ≤ 4 R > 4
Acinetobacter: S ≤ 2 R > 4
Staphylococcus: S ≤ 2 R > 4
Enterococcus: S ≤ 0,032 R > 1
Streptococcus ABCG: S ≤ 1 R > 2
Streptococcus pneumoniae: S ≤ 1 R > 2
Hemophilus influenza: S ≤ 0,5 R > 1
Moraxella catarrhalis: S ≤ 0,5 R > 1
Pseudomonas aeruginosa và các vi khuẩn không thuộc họ enterobacteriaceae khác: S ≤ 2* R > 4*
S = nhạy cảm, R = đề kháng.
* Đây là các giá trị ngưỡng của Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và Xét nghiệm (CLSI) vì không có giá trị ngưỡng của EUCAST hiện có cho các sinh vật này.
Tỷ lệ trimethoprim:sulfamethoxazol là 1:19. Các giá trị ngưỡng được thể hiện dưới dạng nồng độ trimethoprim.
Phổ kháng khuẩn:
Tỷ lệ đề kháng có thể khác nhau theo vùng và thời gian đối với các loài được chọn và thông tin về sự đề kháng ở địa phương là cần thiết, đặc biệt khi điều trị nhiễm khuẩn nặng. Khi cần thiết, cần tìm sự tư vấn của chuyên gia khi tỷ lệ đề kháng tại địa phương làm tác dụng của thuốc trong một số loại nhiễm trùng là đáng nghi ngờ. Thông tin này chỉ đưa ra một hướng dẫn gần đúng về xác suất liệu các vi sinh vật có nhạy cảm với trimethoprim/sulfamethoxazol hay không.
Khả năng nhạy cảm của trimethoprim/sulfamethoxazol đối với một số vi khuẩn được trình bày trong bảng dưới đây:

Các chủng vi khuẩn nhạy cảm phổ biến:
Vi khuẩn hiếu khí Gram dương: *Staphylococcus aureus* *Staphylococcus saprophyticus* *Streptococcus pyogenes*
Vi khuẩn hiếu khí Gram âm: *Enterobacter cloacae* *Haemophilus influenzae* *Klebsiella oxytoca* *Moraxella catarrhalis* *Salmonella* spp. *Stenotrophomonas maltophilia* *Yersinia* spp.
Các chủng vi khuẩn mà mắc phải sự đề kháng có thể là vấn đề:
Vi khuẩn hiếu khí Gram dương: *Enterococcus faecalis* *Enterococcus faecium* *Nocardia* spp. *Staphylococcus epidermidis* *Streptococcus pneumoniae*
Vi khuẩn hiếu khí Gram âm: *Citrobacter* spp. *Enterobacter aerogenes* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Proteus mirabilis* *Proteus vulgaris* *Providencia* spp. *Serratia marcesans*
Các chủng vi khuẩn đề kháng từ trước:
Vi khuẩn hiếu khí Gram âm: *Pseudomonas aeruginosa* *Shigella* spp. *Vibrio cholera*

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:
Sau khi uống, trimethoprim và sulfamethoxazol được hấp thu nhanh chóng và gần như hoàn toàn. Sự hiện diện của thức ăn không làm chậm sự hấp thu. Nồng độ đỉnh trong máu đạt được trong khoảng 1-4 giờ sau khi uống và nồng độ đạt được liên quan đến liều. Các nồng độ có tác dụng tồn tại trong máu lên đến 24 giờ sau liều điều trị. Nồng độ ổn định ở người lớn đạt được sau khi dùng thuốc trong 2-3 ngày. Cả hai thành phần đều không có tác động đáng kể đến nồng độ đạt được trong máu bởi thành phần kia.
Trimethoprim là một bazơ yếu với pKa là 7,4 và là một chất ưa béo. Nồng độ trimethoprim ở mô thường cao hơn nồng độ trong huyết tương tương ứng, có nồng độ đặc biệt cao ở phổi và thận. Nồng độ trimethoprim ở mật, dịch và mô tuyến tiền liệt, nước bọt, đờm và dịch tiết âm đạo cao hơn nồng độ trong huyết tương. Nồng độ trong dịch lỏng, sữa mẹ, dịch não tủy, dịch tai giữa, hoạt dịch và dịch kẽ đủ để có hoạt tính kháng khuẩn. Trimethoprim đi vào dịch màng ối và mô bào thai đạt đến nồng độ xấp xỉ nồng độ trong huyết thanh của người mẹ.
Khoảng 50 % trimethoprim trong huyết tương gắn với protein. Thời gian bán thải ở người trong khoảng 8,6 - 17 giờ khi chức năng thận bình thường. Thời gian bán thải tăng lên 1,5 - 3,0 lần khi độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 10 ml/phút. Không có sự khác biệt đáng kể ở bệnh nhân cao tuổi so với những bệnh nhân trẻ tuổi.
Đường thải trừ chính của trimethoprim là qua thận và khoảng 50 % liều dùng được bài tiết trong 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.
Sulfamethoxazol là một acid yếu có pKa là 6,0. Nồng độ sulfamethoxazol có hoạt tính trong nhiều loại dịch cơ thể khoảng 20 % - 50 % nồng độ trong huyết tương. Khoảng 66 % sulfamethoxazol trong huyết tương gắn với protein. Thời gian bán thải ở người khoảng 9 - 11 giờ khi có chức năng thận bình thường.
Thời gian bán thải của sulfamethoxazol có hoạt tính không thay đổi khi chức năng thận giảm nhưng kéo dài thời gian bán thải của chất chuyển hóa chính dạng acetyl hóa khi độ thanh thải creatinin dưới 25 ml/phút.
Đường thải trừ chính của sulfamethoxazol là qua thận; 15 % - 30 % liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu ở dạng có hoạt tính. Ở những bệnh nhân cao tuổi, độ thanh thải sulfamethoxazol qua thận giảm.
Trẻ em: Dược động học ở trẻ em có chức năng thận bình thường của cả hai thành phần trong Dotrim 400 mg/80 mg là trimethoprim và sulfamethoxazol đều phụ thuộc vào tuổi. Ở trẻ sơ sinh, sự thải trừ trimethoprim và sulfamethoxazol giảm trong hai tháng đầu sau sinh, sau đó trimethoprim và sulfamethoxazol thải trừ nhanh hơn với độ thanh thải của cơ thể cao hơn và thời gian bán thải ngắn hơn. Sự khác biệt này dễ thấy nhất ở trẻ nhỏ (> 1,7 tháng đến 24 tháng) và giảm theo tuổi càng tăng, khi so sánh với trẻ nhỏ (1 tuổi đến 3,6 tuổi), trẻ em (7,5 tuổi và < 10 tuổi) và người lớn (xem mục liều dùng, cách dùng).

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:
- Hộp 2 vỉ x 10 viên, hộp 5 vỉ x 10 viên, hộp 10 vỉ x 10 viên.
- Chai 100 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:
Bảo quản ở: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ánh sáng.
Bảo quản trong bao bì gốc của thuốc.
HẠN DÙNG: 48 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng đã ghi trên nhãn.
TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS.
CƠ SỞ SẢN XUẤT:

DOMESCO
CÔNG TY CỔ PHẦN XUẤT NHẬP KHẨU Y TẾ DOMESCO
Địa chỉ: Số 346 đường Nguyễn Huệ, Phường Mỹ Phú, Thành phố Cao Lãnh, Tỉnh Đồng Tháp
Điện thoại: 1800.969.660