

極罕見：血清病、過敏性反應、過敏性心肌炎、血管性水腫、藥物引起的發燒、過敏性血管炎似過敏性紫癜症、結節性動脈外層炎、全身性紅斑狼瘡。

新陳代謝和營養

極罕見：血糖過少、高血鉀、低血鈉、食慾缺乏。使用高劑量co-trimoxazole的病患或是老年人，曾有高血鉀、低血鈉的記載。

精神狀態

極罕見：沮喪、幻覺。

神經系統

常見：頭痛。

極罕見：無菌性腦膜炎、抽蓄、末梢神經炎、運動失調、眩暈、耳鳴、頭暈。

停藥可快速改善無菌性腦膜炎的副作用。若再次使用co-trimoxazole或只使用trimethoprim有些案例會再發生此副作用。

常見：注射部位的血栓靜脈炎。

呼吸、胸部和縱隔膜

極罕見：咳嗽、呼吸短促、肺浸潤。咳嗽、呼吸短促、肺浸潤的表現可能為呼吸過敏反應的早期表現，雖極罕見，但可能致死。

腸胃道

常見：噁心、腹瀉。

不常見：嘔吐。

極罕見：口腔炎、偽膜性結腸炎、胰臟炎。

肝膽

極罕見：膽汁阻塞性黃疸、肝壞死。曾有報告指出，某些高危險群病人其肝功能的變化會造成死亡。膽汁阻塞性黃疸、肝性壞死亦可能致死。

皮膚與皮下組織

常見：皮疹。

極罕見：光敏感、脫落性皮炎、多型性紅斑、Stevens-Johnson syndrome、Lyell's syndrome (中毒性皮上組織壞死)。Lyell's syndrome會造成高死亡率。

肌肉骨骼和結締組織

極少見：關節痛、肌痛。

腎臟、尿液

極罕見：腎功能損傷(有時為腎衰竭)、間質性腎炎。

用於肺囊蟲肺炎治療

極罕見：嚴重過敏反應、疹子、發燒、嗜中性白血球減少症、血小板減少、肝酵素升高。使用高劑量來治療肺囊蟲肺炎時，會有嚴重過敏反應的報導，此時應停止治療。若病人出現骨髓減少的症狀，應給予葉酸鈷的補充治療(5-10 mg/day)。有時停藥數日後再次給予co-trimoxazole會發生嚴重的過敏反應，可伴隨給予diphenhydramine連續灌注。

[懷孕及授乳之使用]尚未設立懷孕婦女使用Seprin的安全性，故懷孕期間不該給予此藥。動物研究於高劑量時對老鼠而非兔子，產生因拮抗葉酸鹽而出現的致畸胎作用；可由飲食投予葉酸鹽而預防之。懷孕後期不該給予含有sulphonamide的產品，以避免核黃素的危險。懷孕婦女使用任何藥物時(包括中毒及過量之治療)人類之最大忍受量未知。過量之症狀可能為噁心、嘔吐、昏眩及混亂。已知的病例中，疑似或意外過量即停止治療。增加液體攝取以增進Sulphamethoxazole的排泄。鹼性化也可以增加sulphamethoxazole的排泄，但反而降低trimethoprim的排泄。口服或肌肉注射給予葉酸鈷(5~10mg/天)5~7天應該能夠恢復任何trimethoprim引起的葉酸缺乏效果。建議給予一般輔助性的檢測。Trimethoprim及Sulphamethoxazole可經由腎臟透析法而被透析。

藥理學性質

[藥效學性質]體外試驗活性：Sulphamethoxazole在二氫葉酸的合成過程中，藉競爭性抑制PABA的利用，來達到抑制細菌的作用。Trimethoprim可逆性地抑制細菌的二氫葉酸還原酶(DHFR)，此酶於葉酸代謝過程中將二氫葉酸轉換為四氫葉酸。某些情況下此作用為殺菌性。Trimethoprim和sulphamethoxazole分別阻斷了細菌之嘌呤必需核苷酸合成路徑的兩個連續步驟。因此這兩個成份的併用比起各自單獨使用，顯著提高了作用的活性。Trimethoprim可與產蟲蟲的二氫葉酸還原酶結合，但結合力低於對細菌的二氫葉酸還原酶。對於細菌，此酶的抑制力約是哺乳動物對此酶親和力的50000倍。投予建議劑量的trimethoprim and sulphamethoxazole後，在血液、組織液和尿液測得的藥物濃度，高於體外試驗中對大多致病菌有效的給藥濃度。和其他抗菌劑一樣，在體外活性試驗中有效，並不代表在臨床上必然有效。

格蘭氏陰性菌：

Bordetella pertussis、博得氏菌桿菌、Brucella spp.布魯氏桿菌屬、Citrobacter spp.桿樣曲桿菌屬、Escherichia coli (including resistant strains)大腸桿菌、Haemophilus ducreyi杜克氏嗜血桿菌、Haemophilus influenzae (including ampicillin-resistant strains)流行性嗜血桿菌、Klebsiella/Enterobacter spp.克雷白氏桿菌/腸產氣桿菌屬、Legionella pneumophila退伍軍人肺炎、Morganella morganii (previously Proteus morganii)、摩根氏菌屬、Neisseria spp.淋病奈瑟氏菌屬、Proteus spp.變形桿菌屬、Providencia spp. (including previously Proteus rettgeri)普洛維登氏桿菌屬、Certain Pseudomonas spp. except aeruginosa確定菌、Serratia marcescens沙雷氏桿菌、Shigella spp.志賀氏桿菌屬、Stenotrophomonas maltophilia嗜麥芽寡食單胞菌、Vibrio cholerae霍亂弧菌、Yersinia spp.耶辛尼桿菌屬。

格蘭氏陽性菌：

Listeria monocytogenes李斯特桿菌、Nocardia spp.奴卡氏菌屬、Staphylococcus aureus.金黃色葡萄球菌、Staphylococcus epidermidis and saprophyticus表皮葡萄球菌和腐生葡萄球菌、Enterococcus faecalis.腸球菌、Streptococcus pneumoniae.肺炎雙球菌、Streptococcus pyogenes.化膿鏈球菌、Streptococcus viridans.草綠色鏈球菌。

對於很多鬆弛桿菌類都具有活性。有些曲桿菌類對sulphamethoxazole和披衣菌對sulphamethoxazole、trimethoprim有敏感性，但缺乏兩者併用有協同作用的證據。

一些非結節狀的微球菌類對sulphamethoxazole有敏感性，對trimethoprim則無。對微球菌、屎壺溶尿球菌、肺結核分枝桿菌和梅毒螺旋菌則無效。只有在使用的培養基內不含抑制性物質(如：胸腺嘧啶核苷、胸線嘧啶)時，才可表現出令人滿意的敏感性試驗。

[藥物動力學]Sulphamethoxazole和trimethoprim的血漿或血清中濃度可由高效液相層析(HPLC)測得。Sulphamethoxazole和trimethoprim緩慢吸收與口服投與相同劑量一小時後，前者在血漿中的峰值較高且更快速達到峰值。上述兩種投與途徑的血漿濃度、排除半衰期和尿液排泄速率並無明顯的不同。Trimethoprim為弱鹼(pKa7.3)，親脂性，分布於組織的值一般高於血漿中的值，尤其在肺臟和腎臟中具有高濃度值。Trimethoprim在血漿中的濃度低於在膽汁、前列腺液和組織、唾液、痰液和陰道分泌物。在水樣液、母乳、腦脊液、中耳液、關節液和組織液得濃度具有足夠的抗菌活性。Trimethoprim可出現於羊膜液、胎兒組織，其濃度接近母體的血清濃度。大約50%的Trimethoprim以蛋白質的形式在血漿中。在腎功能正常的病人半衰期為8.6到17小時，當肌酸酐廓清率<10mL/min時約增加1.5到3.0倍，此現象老年與年輕病患間並無明顯的不同。Trimethoprim不會誘發自我代謝，因此長期治療時不需調整劑量。Trimethoprim主要由腎排泄，24小時內約50%的投藥量以原型藥的形式排泄於尿液中。在尿中鑑別出數個代謝物。Trimethoprim在尿液中的濃度變化範圍大。

Sulphamethoxazole為弱酸性(pKa6.0)，Sulphamethoxazole在羊膜液、水樣液、膽汁、腦脊液、中耳液、痰液、關節液和組織液等的有

效濃度，約為血漿濃度的20~50%。血漿中的Sulphamethoxazole大約有66%會與蛋白結合，在腎功能正常的狀況下其半衰期大約為9~11小時。腎功能減退時，活性態Sulphamethoxazole的半衰期並無改變，但當肌酸酐廓清率<25mL/min時，會延長主要代謝物(被乙酰化的代謝物)的半衰期。Sulphamethoxazole主要由腎排除；15~30%的投與劑量在尿液中以活性態存在。而在老年人身上Sulphamethoxazole的腎清除率會減少。

[前臨床安全資料]生殖毒性：當實驗劑量超過建議的治療劑量時，trimethoprim和sulphamethoxazole若以大鼠試驗，會有引起頸裂和其他畸胎現象的報導，其為葉酸拮抗劑的典型作用。可藉由飲食補充葉酸來預防Trimethoprim的副作用。若以兔子試驗，實驗劑量超過建議治療劑量時，會發現流產的現象。

[藥劑注意事項]30°C以下，避光貯存。

[包裝]安瓿裝，一盒十支。

[後續資料]當需要限制液體的量時，Seprin注射液可以投予較高濃度，5ml使用75ml 5%W/V葡萄糖水稀釋，混合後之溶液，視覺上應呈現透明狀，病人已有治療由A族β-溶血性streptococci引起的扁桃腺咽炎，從口咽處根絕這些細菌之作用不如某些其它抗生素那樣迅速。Trimethoprim引起血中creatinine濃度昇高，原因為(a)競爭血小管分泌機轉。(b)化學干擾以視覺自動分析法估計 creatinine。Trimethoprim不會誘導自身的代謝分解，因此長期治療時不需改變飲食限制的苯酮尿症病人沒有意義。

TM註冊商標