

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Tên thuốc: **METMOON 250mg**
2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

“Đề xa tâm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

3. Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nén chứa:

Thành phần dược chất: Metronidazol 250 mg

Thành phần tá dược: Amidon, tinh bột sắn, gelatin, eragel, magnesi stearat.

4. Dạng bào chế: Viên nén.

Mô tả: Viên nén hình trụ, màu trắng đến trắng ngà, một mặt có vạch ngang thành và cạnh viên lồi lặn.

5. Chỉ định:

Nhiễm Trichomonas có triệu chứng:

Thuốc được chỉ định trong điều trị nhiễm khuẩn *T. vaginalis* ở nữ và nam khi đã được xác định bằng các quy trình xét nghiệm thích hợp (phết ướt và/hoặc nuôi cấy).

Nhiễm Trichomonas không triệu chứng:

Thuốc được chỉ định trong điều trị nhiễm khuẩn *T. vaginalis* không có triệu chứng ở phụ nữ khi có liên quan đến viêm trong cổ tử cung, viêm cổ tử cung hoặc viêm lộ tuyến cổ tử cung.

Điều trị bạn tình không có triệu chứng:

Nhiễm *T. vaginalis* là một bệnh hoa liễu. Do đó, những bạn tình không có triệu chứng của bệnh nhân được điều trị nên được điều trị đồng thời nếu phát hiện thấy có vi khuẩn, để ngăn ngừa sự tái nhiễm. Quyết định về việc có nên điều trị cho một đối tác nam không có triệu chứng là quyết định của cá nhân. Khi đưa ra quyết định này, cần lưu ý rằng có bằng chứng cho thấy phụ nữ có thể bị tái nhiễm nếu bạn tình không được điều trị. Ngoài ra, vì có thể gặp khó khăn trong việc phân lập sinh vật ở nam giới mang mầm bệnh không có triệu chứng, nên không thể dựa vào kết quả xét nghiệm phết tế bào và nuôi cấy âm tính trong vấn đề này. Trong mọi trường hợp, bạn tình nên được điều trị bằng metronidazol nếu bị tái nhiễm.

Bệnh amip:

Điều trị các bệnh do amip như nhiễm amip ruột cấp tính (ly amip), áp xe gan do amip. Trong áp xe gan do amip, điều trị bằng metronidazol không làm giảm nhu cầu hút hoặc dẫn lưu mủ.

Nhiễm khuẩn kỵ khí:

Thuốc được chỉ định trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nghiêm trọng do vi khuẩn kỵ khí nhạy cảm. Các thủ tục phẫu thuật được chỉ định nên được thực hiện kết hợp với điều trị bằng metronidazol. Trong nhiễm khuẩn hiếu khí và kỵ khí hỗn hợp, nên sử dụng thuốc kháng sinh thích hợp để điều trị nhiễm khuẩn hiếu khí cùng với metronidazol.

- Nhiễm khuẩn ổ bụng, bao gồm viêm phúc mạc, áp xe trong ổ bụng, áp xe gan do các loài *Bacteroides* bao gồm nhóm *B.fragilis* (*B.fragilis*, *B.distasonis*, *B.ovatus*, *B.thetaiotaomicron*, *B.vulgatus*), các loài *Clostridium*, các loài *Eubacterium*, các loài *Peptococcus* và các loài *Peptostreptococcus*.

- Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da gây ra bởi các *Bacteroides* bao gồm nhóm *B.fragilis*, các loài *Clostridium*, các loài *Peptococcus*, các loài *Peptostreptococcus* và các loài *Fusobacteria*.



- Nhiễm khuẩn đường sinh dục bao gồm viêm nội mạc tử cung, áp xe vòi- buồng trứng và nhiễm khuẩn âm đạo sau phẫu thuật, gây ra bởi các loài *Bacteroides* bao gồm nhóm *B. fragilis*, các loài *Clostridium*, các loài *Peptococcus*, các loài *Peptostreptococcus* và các loài *Fusobacterium*.

- Nhiễm khuẩn huyết gây ra bởi các loài *Bacteroides* bao gồm nhóm *B. fragilis* và các loài *Clostridium*.

- Nhiễm khuẩn xương và khớp xương (như liệu pháp bổ trợ), gây ra bởi các loài *Bacteroides* bao gồm cả nhóm *B. fragilis*.

- Nhiễm khuẩn hệ thống thần kinh trung ương bao gồm viêm màng não và áp xe não do các loài *Bacteroides* bao gồm nhóm *B. fragilis* gây ra.

- Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới bao gồm viêm phổi, viêm màng phổi mủ, áp xe phổi do các loài *Bacteroides* bao gồm nhóm *B. fragilis* gây ra.

- Viêm màng trong tim gây ra bởi các loài *Bacteroides* bao gồm nhóm *B. fragilis*.

Để giảm sự phát triển của vi khuẩn kháng thuốc và duy trì hiệu quả của metronidazol và các thuốc kháng khuẩn khác, chỉ nên sử dụng viên metronidazol để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh nhiễm khuẩn đã được chứng minh hoặc nghi ngờ là do vi khuẩn nhạy cảm gây ra. Khi có sẵn thông tin về nuôi cấy và độ nhạy cảm, cần được xem xét trong việc lựa chọn hoặc điều chỉnh liệu pháp kháng khuẩn. Trong trường hợp không có dữ liệu như vậy, dịch tễ học địa phương và độ nhạy cảm có thể góp phần vào việc lựa chọn liệu pháp điều trị theo kinh nghiệm.

6. Cách dùng, liều dùng

- Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống. Có thể uống trong hoặc sau bữa ăn.

- Liều lượng:

Bệnh do *Trichomonas*:

Ở nữ giới:

+ *Điều trị một ngày:* 2g metronidazol (8 viên), được dùng một liều duy nhất hoặc chia thành 2 liều, mỗi liều 1g (4 viên), được dùng trong cùng một ngày.

+ *Quá trình điều trị 7 ngày:* 250 mg (1 viên) x 3 lần mỗi ngày trong 7 ngày liên tiếp. Có một số dấu hiệu từ các nghiên cứu so sánh có kiểm soát cho thấy tỷ lệ khỏi bệnh được xác định bằng phết tế bào âm đạo và các dấu hiệu, triệu chứng, có thể cao hơn sau đợt điều trị 7 ngày so với chế độ điều trị 1 ngày.

Phác đồ liều lượng nên được cá nhân hóa. Điều trị một liều có thể đảm bảo sự tuân thủ, đặc biệt nếu được thực hiện dưới sự giám sát, ở những bệnh nhân không thể tin cậy để tiếp tục chế độ điều trị 7 ngày. Quá trình điều trị kéo dài 7 ngày có thể giảm thiểu tái nhiễm bằng cách bảo vệ bệnh nhân đủ lâu để những người quan hệ tình dục có được phương pháp điều trị thích hợp. Hơn nữa, một số bệnh nhân có thể dung nạp một phác đồ điều trị tốt hơn phác đồ kia.

Bệnh nhân mang thai không nên điều trị trong ba tháng đầu. Ở những bệnh nhân mang thai mà phương pháp điều trị thay thế không đủ hiệu quả, không nên sử dụng liệu trình điều trị một ngày vì nó dẫn đến nồng độ trong huyết thanh cao hơn và có thể đến được tuần hoàn của thai nhi.

Khi cần lặp lại các đợt dùng thuốc, nên nghỉ giữa các đợt từ 4 đến 6 tuần và sự hiện diện của trichomonas phải được xác nhận lại bằng các biện pháp xét nghiệm thích hợp. Nên thực hiện tổng số lượng bạch cầu và số lượng bạch cầu trước và sau khi tái điều trị.

Ở nam giới: Việc điều trị nên được cá nhân hóa giống như đối với nữ giới.



Bệnh do amip:

+ Người lớn:

Đối với bệnh amip đường ruột cấp tính (bệnh lý amip cấp tính): 3 viên/lần x 3 lần/ngày trong 5 – 10 ngày.

Đối với áp xe gan do amip: 2 – 3 viên/lần x 3 lần/ngày trong 5 – 10 ngày.

+ Trẻ em: 35 – 50mg/kg/24 giờ, chia 3 lần, uống trong 10 ngày.

Nhiễm vi khuẩn kỵ khí:

Trong điều trị hầu hết các bệnh nhiễm khuẩn kỵ khí nghiêm trọng, metronidazol có hiệu quả tốt. Metronidazol tĩnh mạch thường được dùng ban đầu.

Người lớn: 7,5mg/kg mỗi 6 giờ (khoảng 500 mg đối với người lớn nặng 70 kg). Không quá 4g trong 24 giờ. Thời gian điều trị thông thường là 7 – 10 ngày, tuy nhiên, nhiễm khuẩn xương, khớp, đường hô hấp dưới và nội tâm mạc có thể cần điều trị lâu hơn.

Bệnh nhân suy gan nặng:

Đối với bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C), nên giảm 50% liều metronidazol.

Bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo:

Chạy thận nhân tạo loại bỏ một lượng đáng kể metronidazol và các chất chuyển hóa của nó ra khỏi hệ thống tuần hoàn. Độ thanh thải của metronidazol sẽ phụ thuộc vào loại màng lọc máu được sử dụng, thời gian lọc máu và các yếu tố khác. Nếu không thể tách việc sử dụng metronidazol khỏi đợt chạy thận nhân tạo thì nên xem xét bổ sung liều metronidazol sau đợt chạy thận nhân tạo, tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng của bệnh nhân

6. Chống chỉ định:

- Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với metronidazol hoặc các dẫn xuất của nitroimidazol khác hoặc quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân nhiễm *Trichomonas*: Chống chỉ định dùng metronidazol trong ba tháng đầu của thai kỳ.
- Sử dụng metronidazol đường uống có liên quan đến phản ứng loạn thần ở bệnh nhân nghiện rượu khi sử dụng đồng thời disulfiram. Không dùng metronidazol cho những bệnh nhân đã dùng disulfiram trong vòng hai tuần trước đó.
- Sử dụng metronidazol đường uống có liên quan đến phản ứng giống disulfiram với rượu, bao gồm đau bụng, buồn nôn, nôn, nhức đầu và đỏ bừng. Ngừng uống rượu hoặc các sản phẩm có chứa propylen glycol trong và ít nhất 3 ngày sau khi điều trị bằng metronidazol.
- Metronidazol chống chỉ định ở những bệnh nhân mắc hội chứng Cockayne. Nhiễm độc gan nặng không hồi phục/suy gan cấp tính dẫn đến tử vong đã được báo cáo sau khi bắt đầu dùng metronidazol ở bệnh nhân mắc hội chứng Cockayne.

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

- Tác dụng lên hệ thần kinh trung ương và ngoại biên:

Bệnh não và bệnh lý thần kinh ngoại biên: Các trường hợp bệnh não và bệnh lý thần kinh ngoại biên (bao gồm cả bệnh lý thần kinh thị giác) đã được báo cáo khi sử dụng metronidazol.

Bệnh não đã được báo cáo có liên quan đến độc tính ở tiểu não, đặc trưng bởi chứng mất điều hòa, chóng mặt và rối loạn vận ngôn. Các tổn thương thần kinh trung ương nhìn thấy trên MRI đã được mô tả trong các báo cáo về bệnh não. Các triệu chứng thần kinh trung ương thường hồi phục trong vòng vài ngày đến vài tuần sau khi ngừng metronidazol. Các tổn thương thần kinh trung ương nhìn thấy trên MRI cũng được mô tả là có thể hồi phục được.

Bệnh lý thần kinh ngoại biên, chủ yếu thuộc loại cảm giác đã được báo cáo và được đặc trưng bởi tình trạng tê hoặc dị cảm ở một chi.



Có giạt đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng metronidazol.

Viêm màng não vô trùng: Các trường hợp viêm màng não vô trùng đã được báo cáo khi sử dụng metronidazol. Các triệu chứng có thể xảy ra trong vòng vài giờ sau khi dùng và thường hết sau khi ngừng điều trị bằng metronidazol.

Sự xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng thần kinh bất thường đòi hỏi phải đánh giá nhanh chóng tỷ lệ lợi ích/nguy cơ khi tiếp tục điều trị.

- Suy gan:

Bệnh nhân suy gan chuyển hóa metronidazol chậm, dẫn đến tích tụ metronidazol trong huyết tương. Đối với bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C), nên giảm liều metronidazol. Đối với bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, không cần điều chỉnh liều nhưng những bệnh nhân này cần được theo dõi các tác dụng phụ liên quan đến metronidazol.

- Suy thận:

Bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối có thể bài tiết metronidazol và các chất chuyển hóa chậm qua nước tiểu, dẫn đến sự tích tụ đáng kể các chất chuyển hóa metronidazol. Khuyến cáo theo dõi các tác dụng phụ liên quan đến metronidazol.

- Nhiễm nấm:

Bệnh nấm *Candida* đã biết hoặc chưa được phát hiện trước đây có thể biểu hiện các triệu chứng nổi bật hơn trong quá trình điều trị bằng metronidazol và cần điều trị bằng thuốc diệt nấm *Candida*.

- Sử dụng ở bệnh nhân rối loạn tạo máu:

Metronidazol là một nitroimidazol và nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có bằng chứng hoặc tiền sử rối loạn tạo máu. Giảm bạch cầu nhẹ đã được quan sát thấy trong quá trình dùng thuốc; tuy nhiên, không quan sát thấy các bất thường về huyết học dai dẳng do metronidazol trong các nghiên cứu lâm sàng. Nên kiểm tra tổng lượng bạch cầu và từng loại bạch cầu trước và sau khi điều trị.

- Vi khuẩn và ký sinh trùng kháng thuốc:

Việc kê đơn thuốc metronidazol trong trường hợp không có nhiễm khuẩn hoặc nghi ngờ nhiễm khuẩn hoặc chỉ định dự phòng sẽ không mang lại lợi ích cho bệnh nhân mà còn làm tăng nguy cơ phát triển vi khuẩn kháng thuốc.

- Tương tác với rượu:

Ngừng dùng đồ uống có cồn hoặc các sản phẩm có chứa propylen glycol trong khi dùng metronidazol và trong ít nhất ba ngày sau đó vì có thể xảy ra đau bụng, buồn nôn, nôn, nhức đầu và đỏ bừng.

- Điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn và ký sinh trùng:

Bệnh nhân nên được tư vấn rằng metronidazol chỉ nên được sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn và ký sinh trùng. Metronidazol không điều trị nhiễm virus (ví dụ, cảm lạnh thông thường). Khi kê đơn metronidazol để điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn, bệnh nhân nên được thông báo rằng thông thường sẽ cảm thấy tốt nhanh hơn trong quá trình điều trị nhưng nên dùng thuốc đúng theo chỉ dẫn. Bỏ liều hoặc không hoàn thành quá trình điều trị đầy đủ có thể làm giảm hiệu quả của việc điều trị ngay lập tức và làm tăng khả năng vi khuẩn kháng thuốc và sẽ không thể điều trị được bằng metronidazol sau này.

- Người cao tuổi

Ở bệnh nhân cao tuổi, nên theo dõi các tác dụng phụ liên quan đến metronidazol. Suy giảm chức năng gan ở bệnh nhân cao tuổi có thể dẫn đến tăng nồng độ metronidazol và cần phải điều chỉnh liều metronidazol.



- **Đối với trẻ em:** An toàn và hiệu quả ở trẻ em chưa được xác định, ngoại trừ việc điều trị amip.

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

- Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Tác dụng gây quái thai:

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát tốt về metronidazol ở phụ nữ có thai. Có dữ liệu được công bố từ các nghiên cứu bệnh chứng, nghiên cứu đoàn hệ và 2 phân tích tổng hợp bao gồm hơn 5000 phụ nữ mang thai đã sử dụng metronidazol trong thai kỳ. Nhiều nghiên cứu bao gồm phơi nhiễm trong ba tháng đầu. Một nghiên cứu cho thấy nguy cơ sứt môi, có hoặc không có hở hàm ếch tăng lên ở trẻ sơ sinh tiếp xúc với metronidazol trong tử cung; tuy nhiên, những phát hiện này đã không được xác nhận. Ngoài ra, hơn 10 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng giả dược đã thu hút hơn 5000 phụ nữ mang thai để đánh giá việc sử dụng phương pháp điều trị bằng kháng sinh (bao gồm metronidazol) đối với bệnh viêm âm đạo do vi khuẩn đối với tỷ lệ sinh non. Hầu hết các nghiên cứu không cho thấy sự gia tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh hoặc các kết cục bất lợi khác cho thai nhi sau khi sử dụng metronidazol trong thai kỳ. Ba nghiên cứu được thực hiện để đánh giá nguy cơ ung thư ở trẻ sơ sinh sau khi tiếp xúc với metronidazol trong thai kỳ không cho thấy nguy cơ gia tăng; tuy nhiên, khả năng phát hiện tín hiệu như vậy của những nghiên cứu này còn hạn chế. Metronidazol đi qua hàng rào nhau thai và tác dụng của nó đối với sự hình thành cơ quan của thai nhi chưa được biết rõ. Các nghiên cứu về sinh sản đã được thực hiện ở chuột, thỏ và chuột nhắt với liều tương tự như liều khuyến cáo tối đa cho người dựa trên so sánh diện tích bề mặt cơ thể. Không có bằng chứng về tác hại đối với thai nhi do metronidazol.

- Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Metronidazol hiện diện trong sữa mẹ với nồng độ tương tự như nồng độ trong huyết thanh của mẹ và nồng độ trong huyết thanh của trẻ sơ sinh có thể gần bằng hoặc tương đương với nồng độ điều trị ở trẻ sơ sinh. Không có dữ liệu về tác dụng của metronidazol đối với việc sản xuất sữa. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy khả năng gây khối u sau khi dùng metronidazol đường uống lâu dài cho chuột cống và chuột nhắt. Thuốc này không nhằm mục đích sử dụng lâu dài; do đó, sự liên quan về mặt lâm sàng của những phát hiện trong nghiên cứu trên động vật là không rõ ràng. Nên xem xét lợi ích về sức khỏe và sự phát triển của việc cho con bú sữa mẹ cùng với nhu cầu lâm sàng của người mẹ đối với metronidazol và bất kỳ tác dụng phụ tiềm ẩn nào đối với trẻ sơ sinh bú sữa mẹ do metronidazol hoặc từ tình trạng bệnh lý tiềm ẩn của người mẹ. Ngoài ra, bà mẹ đang cho con bú có thể chọn vắt và loại bỏ sữa mẹ trong thời gian điều trị bằng metronidazol và trong 48 giờ sau liều cuối cùng và cho trẻ bú sữa mẹ hoặc sữa công thức dự trữ.

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

Bệnh nhân cần được cảnh báo về khả năng buồn ngủ, chóng mặt, lú lẫn, ảo giác, co giật hoặc rối loạn thị giác thoáng qua và khuyến khích không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nếu những triệu chứng này xảy ra.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

* Tương tác của thuốc:

- Disulfiram

Phản ứng tâm thần đã được báo cáo ở những bệnh nhân nghiện rượu đang sử dụng đồng thời metronidazol và disulfiram. Không nên dùng metronidazol cho bệnh nhân đã dùng disulfiram trong vòng hai tuần trước đó.

- Đồ uống có cồn:



Đau bụng, buồn nôn, nôn, đau đầu và đỏ bừng mặt có thể xảy ra nếu uống đồ uống có cồn hoặc các sản phẩm có chứa propylen glycol trong hoặc sau khi điều trị bằng metronidazol.

- *Warfarin và các thuốc chống đông đường uống khác:*

Metronidazol đã được báo cáo là làm tăng tác dụng chống đông máu của warfarin và các thuốc chống đông máu coumarin đường uống khác, dẫn đến kéo dài thời gian prothrombin. Khi kê đơn metronidazol cho bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc chống đông máu này, cần theo dõi cẩn thận thời gian prothrombin và INR.

- *Liti*

Ở những bệnh nhân đã ổn định với liều lithi tương đối cao, điều trị bằng metronidazol ngắn hạn có liên quan đến việc tăng nồng độ lithi huyết thanh và trong một số trường hợp có dấu hiệu ngộ độc lithi. Nên đo nồng độ lithi huyết thanh và creatinin huyết thanh vài ngày sau khi bắt đầu dùng metronidazol để phát hiện bất kỳ sự gia tăng nào có thể xảy ra trước các triệu chứng lâm sàng của ngộ độc lithi.

- *Busulfan*

Metronidazol đã được báo cáo là làm tăng nồng độ busulfan trong huyết tương, điều này có thể dẫn đến tăng nguy cơ nhiễm độc busulfan nghiêm trọng. Metronidazol không nên dùng đồng thời với busulfan trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ. Nếu không có phương pháp điều trị thay thế cho metronidazol và việc sử dụng đồng thời với busulfan là cần thiết về mặt y tế thì nên thực hiện theo dõi thường xuyên nồng độ busulfan trong huyết tương và điều chỉnh liều busulfan cho phù hợp.

- *Thuốc ức chế enzym CYP450*

Việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men gan ở microsom như cimetidin, có thể kéo dài thời gian bán thải và giảm độ thanh thải của metronidazol.

- *Thuốc cảm ứng enzym CYP450*

Việc sử dụng đồng thời các thuốc gây cảm ứng men gan ở microsom, như phenytoin hoặc phenobarbital, có thể đẩy nhanh quá trình thải trừ metronidazol, dẫn đến giảm nồng độ trong huyết tương; suy giảm độ thanh thải phenytoin cũng đã được báo cáo.

- *Thuốc kéo dài khoảng QT*

Kéo dài khoảng QT đã được báo cáo, đặc biệt khi dùng metronidazol cùng với các thuốc có khả năng kéo dài khoảng QT.

- *Tương tác thuốc/thử nghiệm trong phòng thí nghiệm:*

Metronidazol có thể can thiệp vào một số phương pháp định lượng hóa học trong huyết thanh, chẳng hạn như aspartat aminotransferase (AST, SGOT), alanin aminotransferase (ALT, SGPT), lactat dehydrogenase (LDH), triglycerid và glucose hexokinase. Kết quả bằng 0 có thể được quan sát thấy. Tất cả các xét nghiệm trên đã được báo cáo đều liên quan đến sự kết hợp enzym của xét nghiệm với quá trình oxy hóa - khử nicotinamid adenin dinucleotid ($\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH}$). Sự cản trở là do sự giống nhau về đỉnh hấp thụ của NADH (340 nm) và metronidazol (322 nm) ở pH 7.

* *Tương kỵ của thuốc:*

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

11. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tần suất của các tác dụng phụ liệt kê dưới đây được xác định theo quy ước sau:

Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).



Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng hiếm khi xảy ra với các chế độ điều trị tiêu chuẩn được khuyến cáo. Các bác sĩ lâm sàng dự định điều trị liên tục để giảm các tình trạng mạn tính, trong thời gian dài hơn thời gian khuyến cáo, nên xem xét lợi ích điều trị có thể có với nguy cơ mắc bệnh thần kinh ngoại biên.

Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết:

Rất hiếm gặp: Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và giảm toàn thể huyết cầu.

Không rõ: Giảm bạch cầu.

Rối loạn hệ thống miễn dịch:

Hiếm gặp: Sốc phản vệ.

Không rõ: Phù mạch, mày đay, sốt.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Không rõ: Chán ăn.

Rối loạn tâm thần:

Rất hiếm gặp: Rối loạn tâm thần, bao gồm lú lẫn và ảo giác.

Không rõ: Tâm trạng chán nản.

Rối loạn hệ thần kinh:

Rất hiếm gặp:

- Bệnh não (ví dụ như lú lẫn, sốt, nhức đầu, ảo giác, tê liệt, nhạy cảm với ánh sáng, rối loạn thị giác và vận động, cứng cổ) và hội chứng tiểu não bán cấp (ví dụ như mất điều hòa, rối loạn vận động, thay đổi dáng đi, rung giật nhãn cầu và run) có thể khởi khi ngừng thuốc.

- Buồn ngủ, chóng mặt, co giật, nhức đầu.

Không rõ:

- Trong quá trình điều trị bằng metronidazol liều cao và/hoặc kéo dài, bệnh lý thần kinh ngoại biên hoặc cơn động kinh thoáng qua đã được báo cáo. Trong hầu hết các trường hợp, bệnh lý thần kinh biến mất sau khi ngừng điều trị hoặc khi giảm liều.

- Viêm màng não vô khuẩn.

Rối loạn về mắt:

Rất hiếm gặp: Rối loạn thị lực như song thị và cận thị, trong hầu hết các trường hợp, chỉ là thoáng qua.

Không rõ: Bệnh thần kinh thị giác / viêm dây thần kinh.

Rối loạn tai và mê cung:

Không rõ: Suy giảm thính lực / mất thính giác (bao gồm cả thần kinh giác quan), ù tai.

Rối loạn tiêu hóa:

Không rõ: Rối loạn vị giác, viêm niêm mạc miệng, lưỡi có lông, buồn nôn, nôn, rối loạn dạ dày - ruột như đau vùng thượng vị và tiêu chảy.

Rối loạn gan mật:

Rất hiếm gặp:

- Tăng men gan (AST, ALT, phosphatase kiềm), viêm gan ứ mật và tổn thương tế bào gan, vàng da và viêm tụy có thể hồi phục khi ngừng thuốc.

- Các trường hợp suy gan cần ghép gan đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng metronidazol kết hợp với các thuốc kháng sinh khác.

Rối loạn da và mô dưới da:

Rất hiếm gặp: Ban da, mụn mủ, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính, ngứa, đỏ bừng mặt.

Không rõ: Ban đỏ đa dạng, hội chứng Steven-Johnson hoặc hoại tử biểu bì nhiễm độc, phát ban do thuốc.

Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương:



Rất hiếm gặp: Đau cơ, đau khớp.

Rối loạn thận và tiết niệu:

Rất hiếm: Nước tiểu sẫm màu (do chất chuyển hóa metronidazol).

Các trường hợp nhiễm độc gan nặng không hồi phục / suy gan cấp tính, bao gồm cả các trường hợp tử vong khởi phát rất nhanh sau khi bắt đầu sử dụng metronidazol toàn thân, đã được báo cáo ở những bệnh nhân mắc Hội chứng Cockayne.

*** Hướng dẫn cách xử trí ADR:**

- Ngừng điều trị khi bị các triệu chứng thần kinh (chóng mặt, lú lẫn, mất điều hòa)
- Kiểm tra công thức bạch cầu ở người bị rối loạn tạo máu hoặc điều trị liều cao và kéo dài
- Giảm liều ở người suy gan nặng.
- Điều trị triệu chứng nếu các phản ứng không thể kiểm soát.

12. Quá liều và cách xử trí:

- **Quá liều:** Đã có báo cáo về trường hợp ngộ độc quá liều khi uống metronidazol một liều duy nhất 15g. Triệu chứng bao gồm: Buồn nôn, nôn, mất điều hòa, bệnh lý thần kinh ngoại biên, động kinh. Ảnh hưởng độc trên thần kinh như co giật, bệnh lý thần kinh ngoại biên đã được báo cáo sau 5 tới 7 ngày dùng liều 6 – 10,4g cách 2 ngày/lần.

- **Cách xử trí:** Không có thuốc điều trị đặc hiệu. Chỉ điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

13. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc kháng khuẩn dùng toàn thân, mã ATC: J01X D01

Cơ chế tác dụng: Metronidazol có tác dụng kháng khuẩn trong môi trường kỵ khí đối với hầu hết các vi khuẩn kỵ khí bắt buộc. Khi metronidazol xâm nhập vào cơ thể sinh vật bằng cách khuếch tán thụ động và được kích hoạt trong tế bào chất của vi khuẩn kỵ khí nhạy cảm, nó sẽ bị giảm đi; quá trình này bao gồm các protein vận chuyển điện tử nội bào như ferredoxin, chuyển điện tử sang nhóm nitro của metronidazol và hình thành gốc tự do nitroso tồn tại trong thời gian ngắn. Do sự thay đổi phân tử metronidazol này, một gradient nồng độ được tạo ra và duy trì giúp thúc đẩy sự vận chuyển nội bào của thuốc. Dạng khử của metronidazol và các gốc tự do có thể tương tác với DNA dẫn đến ức chế tổng hợp DNA và thoái hóa DNA dẫn đến vi khuẩn chết. Cơ chế tác dụng chính xác của metronidazol chưa rõ ràng.

Kháng thuốc:

Sự đề kháng của vi khuẩn có thể do nhiều cơ chế bao gồm giảm hấp thu thuốc, thay đổi hiệu quả khử, bơm đẩy thuốc ra ngoài, bất hoạt thuốc và/hoặc tăng khả năng sửa chữa tổn thương DNA.

Metronidazol không có bất kỳ tác dụng lâm sàng nào đối với vi khuẩn kỵ khí không bắt buộc hoặc hiếu khí bắt buộc.

Phổ kháng khuẩn

Metronidazol đã được chứng minh là có hoạt tính chống lại hầu hết các chủng vi khuẩn sau đây cả *in vitro* và nhiễm khuẩn lâm sàng như được mô tả trong phần **chỉ định**.

Vi khuẩn kỵ khí gram dương

Các loài *Clostridium*

Các loài *Eubacteria*

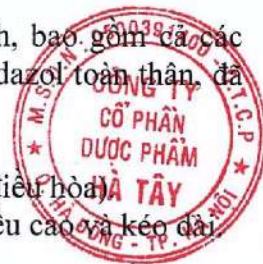
Các loài *Peptococcus*

Các loài *Peptostreptococcus*

Vi khuẩn kỵ khí gram âm

Nhóm *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*)

Các loài *Fusobacteria*



Ký sinh trùng đơn bào

Entamoeba histolytica

Trichomonas âm đạo

Dữ liệu *in vitro* sau đây có sẵn nhưng ý nghĩa lâm sàng của chúng chưa được biết:

Metronidazol thể hiện nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) trong *in vitro* là 8 mcg/ml hoặc thấp hơn đối với hầu hết các chủng phân lập ($\geq 90\%$) của các vi khuẩn sau; tuy nhiên, tính an toàn và hiệu quả của metronidazol trong điều trị nhiễm khuẩn lâm sàng do những vi khuẩn này chưa được xác định trong các thử nghiệm lâm sàng đầy đủ và có kiểm soát tốt.

Vi khuẩn kỵ khí gram âm

Nhóm *Bacteroides fragilis* (*B. caccae*, *B. unityis*)

Các loài *Prevotella* (*P. bivia*, *P. buccae*, *P. disiens*)

14. Đặc tính dược động học:

- **Hấp thu:** Sau khi uống, metronidazol được hấp thu tốt, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được từ 1 đến 2 giờ sau khi uống.

Nồng độ metronidazol trong huyết tương tỷ lệ thuận với liều dùng. Liều uống 250mg, 500mg hoặc 2000mg tạo ra nồng độ đỉnh trong huyết tương lần lượt là 6mcg/ml, 12mcg/ml và 40mcg/ml. Các nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về sinh khả dụng giữa nam và nữ; tuy nhiên, do sự khác biệt về cân nặng nên nồng độ trong huyết tương ở nam giới thường thấp hơn.

- Phân bố:

Metronidazol là thành phần chính xuất hiện trong huyết tương, với lượng chất chuyển hóa ít hơn. Dưới 20% metronidazol liên kết với protein huyết tương. Metronidazol xuất hiện trong dịch não tủy, nước bọt và sữa mẹ với nồng độ tương tự như nồng độ tìm thấy trong huyết tương. Nồng độ diệt khuẩn của metronidazol cũng đã được phát hiện trong mủ của áp xe gan.

- Chuyển hóa:

Các chất chuyển hóa xuất hiện trong nước tiểu chủ yếu là do quá trình oxy hóa chuỗi bên [1-(β -hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitroimidazol và 2-methyl-5-nitroimidazol-1-yl-acetic acid] và liên hợp glucuronid, với metronidazol không biến đổi chiếm khoảng 20% tổng số. Cả hợp chất gốc và chất chuyển hóa hydroxyl đều có hoạt tính kháng khuẩn *in vitro*.

- Thải trừ:

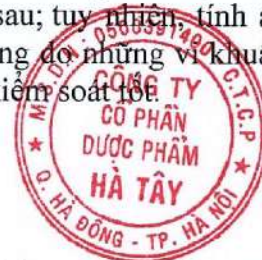
Con đường thải trừ chính của metronidazol và các chất chuyển hóa của nó là qua nước tiểu (60% đến 80% liều dùng), bài tiết qua phân chiếm 6% đến 15% liều dùng.

Độ thanh thải qua thận của metronidazol khoảng 10 ml/phút/1,73m². Thời gian bán thải trung bình của metronidazol ở người khỏe mạnh là 8 giờ.

Bệnh nhân suy thận:

Suy giảm chức năng thận không làm thay đổi dược động học của metronidazol khi dùng liều đơn.

Đối tượng mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD; CL CR = 8,1 \pm 9,1 mL/phút) và được truyền tĩnh mạch một lần metronidazol 500 mg không có thay đổi đáng kể về dược động học của metronidazol nhưng có C_{max} của hydroxy-metronidazol cao hơn 2 lần và C_{max} của metronidazol acetat cao hơn 5 lần so với người khỏe mạnh có chức năng thận bình thường (CL CR = 126 \pm 16 mL/phút). Do đó, do khả năng tích lũy các chất chuyển hóa metronidazol ở bệnh nhân ESRD, nên theo dõi các tác dụng phụ liên quan đến metronidazol.



Bệnh nhân lọc máu:

Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch một liều duy nhất hoặc uống metronidazol 500 mg, độ thanh thải của metronidazol đã được nghiên cứu ở những đối tượng ESRD đang chạy thận nhân tạo hoặc thẩm phân phúc mạc cấp cứu liên tục (CAPD). Một đợt chạy thận nhân tạo kéo dài từ 4 đến 8 giờ đã loại bỏ 40% đến 65% liều metronidazol được sử dụng, tùy thuộc vào loại màng lọc máu được sử dụng và thời gian của đợt lọc máu. Nếu không thể tách việc sử dụng metronidazol khỏi giai đoạn lọc máu thì nên cân nhắc việc bổ sung liều metronidazol sau khi chạy thận nhân tạo. Một đợt thẩm phân phúc mạc kéo dài 7,5 giờ đã loại bỏ khoảng 10% liều metronidazol đã dùng. Không cần điều chỉnh liều metronidazol ở bệnh nhân ESRD đang trải qua CAPD.

Suy gan:

Sau khi truyền tĩnh mạch liều duy nhất 500 mg metronidazol, AUC₂₄ trung bình của metronidazol cao hơn 114% ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C), và 54% và 53% ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh A) và suy gan trung bình (Child-Pugh B) tương ứng so với đối tượng khỏe mạnh. Không có thay đổi đáng kể về AUC₂₄ của hydroxyl-metronidazol ở những bệnh nhân suy gan này. Khuyến cáo giảm 50% liều metronidazol ở những bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C). Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình nên được theo dõi các tác dụng phụ liên quan đến metronidazol.

Người cao tuổi

Sau khi uống một liều metronidazol 500 mg hoặc tiêm tĩnh mạch, những đối tượng > 70 tuổi không có biểu hiện rối loạn chức năng thận hoặc gan có AUC trung bình của hydroxyl-metronidazol (chất chuyển hóa có hoạt tính) cao hơn 40% đến 80%, không có sự gia tăng rõ rệt về giá trị trung bình. AUC của metronidazol (hợp chất gốc), so với đối chứng trẻ khỏe mạnh < 40 tuổi. Ở bệnh nhân cao tuổi, nên theo dõi các tác dụng phụ liên quan đến metronidazol.

Trẻ em:

Trong một nghiên cứu, trẻ sơ sinh dường như khả năng loại bỏ metronidazol bị giảm. Thời gian bán thải được đo trong 3 ngày đầu có tỷ lệ nghịch với tuổi thai. Ở trẻ sơ sinh có tuổi thai từ 28 đến 40 tuần, thời gian bán hủy tương ứng dao động từ 109 đến 22,5 giờ.

15. Quy cách đóng gói:

Hộp 10 vỉ x 10 viên nén

Hộp 20 vỉ x 10 viên nén

Hộp 50 vỉ x 10 viên nén

Mỗi hộp kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc bên trong.

16. Điều kiện bảo quản và hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

- **Bảo quản:** Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C.

- **Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

- **Tiêu chuẩn chất lượng:** ĐDVN

17. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

Tên cơ sở sản xuất : CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM HÀ TÂY

Địa chỉ: Tổ dân phố số 4, P. La Khê, Q. Hà Đông, TP. Hà Nội

ĐT: 024.33522203 FAX: 024.33522203

ĐT: 024.33824685 FAX: 024.33829054

Hotline: 024.33522525

