

\* Lưu ý:

- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- Để xa tầm tay trẻ em.
- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
- Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

**Thành phần công thức thuốc:**

Thành phần được chứa:

Spiramycin.....1,5 M.I.U.  
Metronidazol ..... 250 mg,

Thành phần tá dược:

Tá dược: .....vừa đủ 1 viên.  
(Lactose, tinh bột mì, avicel PH101, PVP K30, natri starch glycolat, magnesi stearat, HPMC 15cps, PEG 6000, TiO<sub>2</sub>, talc, oxyd sắt đỏ)

**Dạng bào chế:**

Viên nén bao phim màu nâu đỏ, hai mặt lõm, một mặt có vạch phân liều ở chính giữa viên, bề mặt viên nhẵn, láng lặn.

**Chỉ định:**

Điều trị nhiễm trùng nha khoa cấp tính và đợt cấp của nhiễm trùng nha khoa mãn tính như:

- + Áp xe răng, viêm tủy.
- + Viêm nướu, viêm miệng.
- + Viêm nha chu.
- + Viêm đờn hãm.

- Điều trị dự phòng nhiễm trùng sau phẫu thuật trong răng miệng

**Liều dùng, cách dùng:**

**Cách dùng:** Uống nguyên viên thuốc với cốc nước. Có thể uống trong bữa ăn vì thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu thuốc.

**Liều dùng:** (Trẻ em trên 15 tuổi và người lớn):

+ Điều trị nhiễm trùng răng miệng

Uống 2 - 3 viên mỗi ngày, chia 2 - 3 lần uống trong bữa ăn. Với trường hợp nặng, có thể tăng lên 4 viên/ngày.

+ Điều trị dự phòng nhiễm trùng sau phẫu thuật răng miệng:

Uống 2 - 3 viên/ngày chia 2 - 3 lần uống trong bữa ăn.

**Chống chỉ định:**

- + Mẫn cảm với imidazol, spiramycin hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- + Trẻ em dưới 15 tuổi.
- + Không được kết hợp cùng disulfiram, dùng cùng rượu hoặc các thuốc trong mục tương tác.

**Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:**

+ Quá mẫn da và mô dưới da: phản ứng dị ứng, bao gồm sốc phản vệ, có thể đe dọa tính mạng. Nên ngưng sử dụng metronidazol và điều trị bằng phương pháp thích hợp.

Các phản ứng da nghiêm trọng: hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell đã được báo cáo với spiramycin/metronidazol.

- + Tránh sử dụng đồ uống có cồn.
- + Khi ngừng thuốc có thể mất điều hòa động tác, lú lẫn, tâm thần.
- + Do thành phần thuốc có metronidazol, cần cân nhắc khi gặp các tình trạng xấu đi của bệnh thần kinh nghiêm trọng, mãn tính hoặc tiền triệu của rối loạn thần kinh trung ương hoặc rối loạn thần kinh ngoại vi.
- + Rất hiếm có trường hợp thiếu máu tan máu được báo cáo ở những bệnh nhân thiếu hụt G6PD (Glucose-6-phosphate dehydrogenase), do đó không nên sử dụng spiramycin ở những bệnh nhân này.
- + Với những bệnh nhân có tiền sử rối loạn máu, nếu điều trị bằng liều cao hoặc điều trị kéo dài thì khuyến cáo cần tiến hành xét nghiệm máu, đặc biệt là kiểm soát số lượng bạch cầu.
- + Nếu giảm số lượng bạch cầu, việc tiếp tục điều trị phụ thuộc vào mức độ nhiễm trùng.
- + Đối với điều trị kéo dài, cần theo dõi nếu có các dấu hiệu gợi ý cho rối loạn thần kinh ngoại biên (đi cảm, mất điều hòa, chóng mặt, co giật).
- + Kéo dài khoảng QT đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng kháng sinh nhóm macrolid, bao gồm cả spiramycin.

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

**Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:**  
Thuốc có thể sử dụng cho phụ nữ có thai nếu thật cần thiết.

**Với thành phần metronidazol:**

- + Về mặt lâm sàng, phân tích một số lượng lớn phụ nữ có thai dùng thuốc không có dấu hiệu của quái thai và phản ứng độc của metronidazol. Tuy nhiên chỉ có các nghiên cứu dịch tễ học mới xác định chính xác sự xuất hiện của những rủi ro.
- + Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng gây quái thai của metronidazol.

**Với thành phần spiramycin:**

Có thể sử dụng spiramycin cho phụ nữ có thai nếu thật cần thiết. Chưa có báo cáo nào về việc sử dụng spiramycin cho phụ nữ có thai và về khả năng gây quái thai và phản ứng độc.

**Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:**

**Quá liều và xử trí:**

**Triệu chứng:**

- Liên quan đến spiramycin:
- + Các dấu hiệu quá liều thường liên quan đến đường tiêu hóa: buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy.
- + Kéo dài thời gian QT.
- Liên quan đến metronidazol:
- Đã có báo cáo về sử dụng 12g metronidazol để cố ý tự tử và lạm dụng thuốc. Các triệu chứng là nôn mửa, mất điều hòa và mất phương hướng nhẹ.
- **Xử trí:** Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho metronidazol và spiramycin. Khi quá liều, điều trị triệu chứng là cần thiết.

**Biện pháp đề xuất:**

- + Giải độc ban đầu: gây nôn nếu mới uống, rửa dạ dày, dùng chất hấp phụ.
- + Dùng thuốc chống nôn và trị tiêu chảy nếu có dấu hiệu liên quan đến tiêu hóa.
- + Nghỉ ngơi tại chỗ nếu bị mất điều hòa và mất phương hướng nhẹ.

**Đặc tính dược lực học:**

MIDMYCIN là sự phối hợp của spiramycin (kháng sinh nhóm macrolid, mã ATC: J01FA02) và metronidazol (kháng sinh họ 5-nitro-imidazol, mã ATC: P01AB01). Đặc trị các bệnh nhiễm trùng răng miệng.

**> Spiramycin:**

Spiramycin là kháng sinh nhóm macrolid có phổ kháng khuẩn tương tự phổ kháng khuẩn của erythromycin, mặc dù in vitro tác dụng kém hơn erythromycin trên một số chủng vi khuẩn nhạy cảm. Spiramycin có tác dụng chống lại *Toxoplasma gondii*. Thuốc có tác dụng kim khuẩn trên vi khuẩn đang phân chia tế bào. Cơ chế tác dụng của thuốc là tác dụng trên các tiểu đơn vị 50S của ribosom vi khuẩn và ngăn cản vi khuẩn tổng hợp protein. Ở các nồng độ trong huyết thanh, thuốc có tác dụng chủ yếu kim khuẩn, nhưng khi đạt nồng độ cao, thuốc có thể diệt khuẩn chậm đối với vi khuẩn nhạy cảm nhiều.

Ở những nơi có mức kháng thuốc rất thấp, spiramycin có tác dụng kháng các chủng Gram dương, các chủng *Coccus* như *Staphylococcus*, *Pneumococcus*, *Meningococcus*, phần lớn chủng *Gonococcus*, 75% chủng *Streptococcus* và *Enterococcus*. Các chủng *Bordetella pertussis*, *Corynebacteria*, *Chlamydia*, *Actinomyces*, một số chủng *Mycoplasma* và *Toxoplasma* cũng nhạy cảm với spiramycin. Tuy nhiên tác dụng ban đầu này đã bị suy giảm do sử dụng lan tràn erythromycin ở Việt Nam. Spiramycin không có tác dụng với các vi khuẩn đường ruột Gram âm. Cũng đã có thông báo về sự đề kháng của vi khuẩn đối với spiramycin, trong đó có cả sự kháng chéo giữa spiramycin, erythromycin và oleandomycin. Tuy nhiên, các chủng kháng erythromycin đôi lúc vẫn còn nhạy cảm với spiramycin.

**> Metronidazol:**

Metronidazol là một dẫn chất 5-nitroimidazol, có phổ hoạt tính rộng trên động vật nguyên sinh như amip, *Giardia* và vi khuẩn kỵ khí.

Cơ chế tác dụng của metronidazol còn chưa thật rõ. Trong tế bào vi khuẩn hoặc động vật nguyên sinh, nhóm 5-nitro của thuốc bị khử bởi nitroreductase của vi khuẩn thành các chất trung gian độc với tế bào. Các chất này liên kết với cấu trúc xoắn của phân tử DNA làm ngưng quá trình sao chép, cuối cùng làm tế bào bị chết. Nghiên cứu in vitro cho thấy một vài yếu tố ảnh hưởng tương đối tới độ nhạy cảm của vi khuẩn với thuốc đặc biệt là điều kiện yếm khí của môi trường nuôi cấy. Sự tương tác giữa các vi khuẩn và metronidazol cũng đã thấy mô tả, như metronidazol có thể ức chế *E. coli* khi có mặt *B. fragilis* và tăng tỷ lệ diệt khuẩn với *B. fragilis* khi môi trường có *E. coli*.

Metronidazol có tác dụng chống viêm với cơ chế hiện chưa rõ.

**Phổ tác dụng:** Nói chung, metronidazol có tác dụng với hầu hết các vi khuẩn kỵ khí và nhiều loại động vật nguyên sinh. Thuốc cũng có độc với cả các tế bào thiếu oxy hoặc giảm tiêu thụ oxy. Metronidazol không có tác dụng với nấm, virus và hầu hết các vi khuẩn hiếu khí và vi khuẩn kỵ khí không bắt buộc (tùy ý).

- Với vi khuẩn: *In vitro*; metronidazol có tác dụng với nhiều loại vi khuẩn:
- + Vi khuẩn gram âm kỵ khí: *Bacteroides fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. oreolyticus*, *B. vulgatus*, *Porphyromonas asaccharolyticus*, *P. gingivalis*, *Prevotella bivia*, *P. distensis*, *P. intermedia*, *Fusobacterium* và *Veillonella*; một số chủng *Mobiluncus*.
- + Vi khuẩn gram dương: *Clostridium*, *C. difficile*, *C. perfringens*, *Eubacterium*, *Peptococcus*, và *Peptostreptococcus*.

Hầu hết các chủng *Gardnerella vaginalis* chỉ nhạy cảm với metronidazol ở nồng độ cao. Tuy nhiên, chất chuyển hóa 2-hydroxy của metronidazol có tác dụng trên vi khuẩn này gấp khoảng 4 - 8 lần so với metronidazol, và do vậy thuốc có tác dụng *in vivo*. Metronidazol có tác dụng hạn chế trên *Lactobacillus* hoặc các vi khuẩn hiếu khí khác phân lập từ âm đạo.

*In vitro*, nồng độ tối thiểu ức chế 90% (MIC<sub>90</sub>) các chủng vi khuẩn kỵ khí Gram âm và dương nhạy cảm khoảng 0,125 - 6,25 microgam/ml. Nghiên cứu cho thấy nếu nồng độ ức chế tối thiểu của thuốc vào khoảng ≤ 8 microgam/ml, thì được coi là nhạy cảm với metronidazol, và nếu nồng độ đó ≥ 32 microgam/ml thì xem như vi khuẩn đã kháng thuốc.

Với động vật nguyên sinh: Metronidazol có tác dụng với *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia* và *Balantidium coli*. *In vitro*, hầu hết các chủng *E. histolytica* và *T. vaginalis* bị ức chế ở nồng độ thấp hơn 3 microgam/ml và hầu hết các chủng *G. lamblia* bị ức chế ở nồng độ khoảng từ 0,8 - 32 microgam/ml.

Cả metronidazol và spiramycin đều qua được sữa mẹ, do đó tránh sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú.

**Tác dụng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:**

Thuốc có thể gây một số tác dụng phụ (chóng mặt, lú lẫn, ảo giác và co giật) do đó khi gặp một số tác dụng phụ trên không nên lái xe hoặc vận hành máy móc.

**Tương tác, tương kỵ của thuốc:**

> **Liên quan đến spiramycin:**

- Levodopa (kết hợp với carbidopa): thuốc làm hạn chế sự hấp thu carbidopa và làm giảm nồng độ levodopa trong máu. Cần giám sát lâm sàng và điều chỉnh liều cho phù hợp.

- Các loại thuốc điều trị xoắn đỉnh: thuốc chống loạn nhịp Ia (quinidin, hydroquinidin, disopyramid), thuốc chống loạn nhịp III (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), sultopride (thuốc an thần kinh), dolasetron IV, erythromycin IV, levofloxacin, mizolastin, moxifloxacin, prucaloprid, toremifen, vincamine IV); thuốc làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh.

> **Liên quan đến metronidazol:**

- Tương tác chống chỉ định kết hợp:

+ Disulfuram: gây ảo tưởng, lú lẫn.

+ Rượu: gây phản ứng antabuse (nóng, đỏ, nôn, nhịp tim nhanh). Tránh uống cùng rượu hoặc các chất chứa cồn.

+ Busulfan: với busulfan liều cao: metronidazol làm tăng gấp đôi nồng độ busulfan.

- Tương tác cần phải thận trọng khi sử dụng:

+ Thuốc chống co giật gây cảm ứng enzym gan, do đó làm giảm nồng độ metronidazol. Cần theo dõi lâm sàng trong và sau khi dùng thuốc chống co giật.

+ Rifampicin: làm tăng chuyển hóa ở gan, do đó làm giảm nồng độ metronidazol trong máu.

+ Thuốc chống đông đường uống:

Gây tăng hiệu quả của thuốc chống đông đường uống và tăng nguy cơ chảy máu do giảm sự chuyển hóa ở gan. Cần giám sát thường xuyên thời gian prothrombin và kiểm soát INR. Cần điều chỉnh liều thuốc chống đông đường uống khi đang điều trị và sau 8 ngày dùng thuốc.

+ Fluorouracil: Tăng độc tính của fluorouracil do giảm sự thải trừ.

+ Lithi: gây tăng nồng độ lithi huyết thanh, do vậy cần thận trọng và theo dõi nồng độ lithi khi dùng đồng thời.

> **Tương tác tới xét nghiệm chuẩn đoán:**

Metronidazol làm bất động xoắn khuẩn, do đó làm sai kết quả của xét nghiệm Nelson.

**Tác dụng không mong muốn:**

**Các tác dụng không mong muốn liên quan đến thành phần spiramycin:**

- Trên hệ thống tiêu hóa:

+ Thường gặp: đau bụng, đau dạ dày, buồn nôn, nôn nửa, tiêu chảy

+ Rất hiếm gặp: viêm đại tràng giả mạc.

- Trên da và mô dưới da:

+ Thường gặp: phát ban.

+ Không xác định: nổi mề đay, ngứa, phù mạch và shock phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, ngoại ban cấp tính.

- Hệ thống thần kinh trung ương và ngoại vi:

+ Rất thường gặp: dị cảm thoáng qua.

+ Thường gặp: chóng khó đọc thoáng qua.

- Chức năng gan:

+ Rất hiếm: có những xét nghiệm gan bất thường.

+ Không xác định: viêm gan ứ mật, gây độc tế bào (hiếm gặp).

- Trên hệ thống máu:

+ Không xác định: Thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu.

- Trên tim mạch: kéo dài khoảng QT, rối loạn nhịp thất, nhanh thất, xoắn đỉnh có thể dẫn đến ngưng tim.

**Các tác dụng không mong muốn liên quan đến thành phần metronidazol:**

- Rối loạn tâm thần: nhầm lẫn, ảo giác, tâm trạng chán nản, hoang tưởng và/hoặc mê sảng.

- Trên hệ thống máu và bạch huyết: giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu.

- Rối loạn hệ thần kinh:

+ Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên.

+ Đau đầu.

+ Chóng mặt.

+ Lú lẫn.

+ Co giật.

+ Hội chứng tiểu não bán cấp (mất điều hòa, rối loạn chức năng, rối loạn dáng đi, rung giật nhãn cầu, run rẩy).

+ Viêm màng não vô khuẩn.

- Rối loạn mắt:

+ Rối loạn thị giác: mờ mắt, nhìn đôi, cận thị, giảm thị lực.

**Kháng thuốc:** Đã có báo cáo có tới 70 - 75% chủng *Actinomyces spp.* và *Propionibacterium, Lactobacillus* kháng metronidazol. Kháng chéo với các nitroimidazol khác như tinidazol cũng đã xảy ra. Kháng thuốc tự nhiên và mắc phải ở một số chủng *Trichomonas vaginalis* cũng đã thấy thông báo. Mặc dù chưa rõ về mức độ quan trọng trên lâm sàng, nhưng nghiên cứu in vitro cho thấy một số chủng phân lập *T. vaginalis* giảm nhạy cảm với metronidazol cũng giảm nhạy cảm với tinidazol. Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MLC) của tinidazol với chủng này thấp hơn so với của metronidazol. Một số trường hợp kháng thuốc hiếm gặp hơn đã thấy báo cáo với *Bacteroides fragilis* và các vi khuẩn kỵ khí khi điều trị dài ngày.

Nghiên cứu cho thấy các chủng kháng metronidazol chứa ít ferredoxin, một protein có tác dụng xúc tác khử hóa metronidazol có trong các chủng này. Có lẽ vi ferredoxin giảm nhưng không mất hoàn toàn nên trường hợp các chủng vi khuẩn kháng thuốc vẫn có thể đáp ứng khi dùng metronidazol liều cao và kéo dài.

Khi dùng metronidazol đơn độc để điều trị *Campylobacter* hoặc *Helicobacter pylori* thì kháng thuốc phát triển khá nhanh. Do vậy, khi bị nhiễm cả vi khuẩn ưa khí và kỵ khí, phải phối hợp metronidazol với các thuốc kháng khuẩn khác.

Tác dụng hiệp lực: các CMI trung bình của 2 hoạt chất riêng lẻ hoặc khi phối hợp cho thấy có sự hiệp lực ức chế một số chủng vi khuẩn nhạy cảm.

CMI tính bằng mg/ml	Chủng vi khuẩn	
	<i>B. melaninogenic</i>	<i>B. fragilis</i>
Metronidazol	0,25	0,5
Metronidazol + spiramycin 0,125µg/ml	0,062	0,125
Spiramycin	2	32
Spiramycin + Metronidazol 0,125µg/ml	0,125	2

Như vậy, đối với *B. fragilis*, chỉ cần spiramycin ít hơn 16 lần và metronidazol ít hơn 4 lần.

**Đặc tính dược động học:**

**Spiramycin:**

- Hấp thu: được hấp thu nhanh chóng nhưng không hoàn toàn và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

- Phân bố: Sau khi uống khoảng 6 M.I.U, nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt 3,3mcg/ml. Thời gian bán thải là 8 giờ. Khuếch tán cực tốt vào nước bọt và mô; mô phổi từ 20-60 mcg/g, amidan: 20-80 mcg/g, xoang bị nhiễm trùng: 75-110 mcg/g và xương: 5-100 mcg/g. 10 ngày sau khi ngừng điều trị, vẫn còn 5-7 mcg/g hoạt chất trong lá lách, gan, thận. Spiramycin không qua dịch não tủy, qua sữa mẹ và ít liên kết với protein huyết tương (10%).

- Chuyển hóa: được chuyển hóa chậm ở gan.

- Thải trừ: 10% liều uống được thải trừ qua nước tiểu, thải trừ qua mật: nồng độ trong mật cao hơn 15-40 lần nồng độ trong huyết thanh và một lượng đáng kể được tìm thấy trong phân.

**Metronidazol:**

- Hấp thu: Metronidazol được hấp thu nhanh sau khi uống (khoảng 80% sau 1 giờ) và nồng độ đỉnh cũng tương tự như những người dùng metronidazol đường tiêm tĩnh mạch liều tương đương. Sinh khả dụng đường uống là 100% và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

- Phân bố: không quá 20% gắn với protein huyết tương. Metronidazol khuếch tán nhanh và đáng kể vào: phổi, thận, gan, da, mật, dịch não tủy, nước bọt, tinh dịch, dịch tiết âm đạo. Qua được rau thai và sữa mẹ.

- Chuyển hóa: Chủ yếu ở gan nhờ quá trình oxy hóa.

- Thải trừ: Phần lớn liều uống của metronidazol được thải trừ qua nước tiểu, một lượng nhỏ thải trừ qua phân. Thải trừ qua nước tiểu metronidazol và các chất chuyển hóa của nó làm cho nước tiểu có màu nâu đỏ, thải trừ qua nước tiểu 35-65% liều dùng.

**Sự khuếch tán vào các mô vùng răng miệng:**

Hai hoạt chất thành phần của MIDMYCIN tập trung trong nước bọt, nước và xương ổ răng. Nồng độ spiramycin và metronidazol (mg/ml hoặc mg/g) đo ở người 2 giờ sau khi uống liều 1,5 M.I.U spiramycin và 250mg metronidazol như sau:

Nồng độ	Huyết thanh	Nước bọt	Nướu	Ổ răng
Spiramycin	0,68 ± 0,22	1,54 ± 0,41	26,63 ± 9,65	113,9 ± 41,16
Metronidazol	35,03 ± 12,35	15,32 ± 3,16	7,43 ± 6,34	5,73 ± 2,72

**Quy cách đóng gói:**

Hộp 10 vi AI/ PVC x 10 viên nền bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

**Điều kiện bảo quản:** Nơi khô, tránh ánh sáng trực tiếp, nhiệt độ dưới 30°C.

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

**Tiêu chuẩn:** Tiêu chuẩn cơ sở.

NEU CAN THEM THONG TIN  
XIN HOI Y KIEN BAC SY HOAC DUOC SY

- + Viêm dây thần kinh.
- Trên hệ thống tiêu hóa:
- + Rối loạn tiêu hóa nhẹ: đau thượng vị, buồn nôn, nôn, tiêu chảy.
- + Viêm lưỡi với cảm giác khô miệng, viêm miệng, vị kim loại, chán ăn.
- + Viêm tụy có hồi phục khi ngưng điều trị.
- + Đổi màu hoặc thay đổi bề ngoài của lưỡi (nám lưỡi)
- Trên da và mô dưới da:
- + Sưng huyết, ngứa, phát ban đôi khi kèm sốt.
- + Mây đay, phù mạch, shock phản vệ.
- + Hội chứng Lyell, hội chứng Steven-Johnson.
- Rối loạn chức năng gan: chức năng gan thay đổi (tăng ALT, AST, phosphatase kiềm), viêm gan ứ mật.
- Khác: nước tiểu màu nâu đỏ do các sắc tố tan trong nước tiểu từ quá trình chuyển hóa của sản phẩm.

Cột 3



MS PHARCO

Cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM MINH DÂN

Địa chỉ: Lô N8 - Đường N5 - KCN Hoà Xá - Xã Mỹ Xá  
- TP Nam Định - Tỉnh Nam Định - Việt Nam

Điện thoại: (+84)228.3671086 Fax: (+84)228.3671113

Email: duocpham.minhdan@gmail.com

TP. Nam Định - Tỉnh Nam Định - Việt Nam

Điện thoại: 0228.3671086

Fax: 0228.3671113

Email: duocpham.minhdan@gmail.com

Cột 6



CHỦ TỊCH HĐQT  
TỔNG GIÁM ĐỐC

ĐS. Nguyễn Thế Dũng

