



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ZENDOCIN EUP

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất:

Spiramycin..... 1,5 MIU

Metronidazol.....250 mg

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrat 200 mesh, Lycatab PGS (Pregelatinized maize starch), natri croscarmellose, Povidon K30, magnesi stearat, Aerosil R200, Opadry 03A8373 White (Hypromellose, Talc, Titan Dioxid).

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén bao phim hình tròn, màu trắng, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH:

Điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn răng miệng như áp-xe răng ở người lớn và trẻ em, sau khi đã đánh giá tỷ lệ lợi ích-nguy cơ của dạng phối hợp cố định liều spiramycin-metronidazol và khi không thể điều trị bằng kháng sinh khác.

Cần xem xét các khuyến nghị chính thức về việc sử dụng hợp lý thuốc kháng sinh.

Thuốc được chỉ định cho người lớn và trẻ em trên 15 tuổi.

CÁCH DÙNG & LIỀU DÙNG:

Liều dùng

Trẻ em trên 15 tuổi và người lớn:

- 2 đến 3 viên mỗi ngày (tức là 3 đến 4,5 MIU spiramycin và 500 đến 750 mg metronidazol), chia làm 2 hoặc 3 lần, uống trong bữa ăn.
- Trường hợp nặng có thể tăng liều lên 4 viên/ngày.

Liều tối ưu của dạng phối hợp cố định liều này còn chưa rõ ràng.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Nên nuốt viên thuốc với một cốc nước đầy.

Phải uống thuốc trong bữa ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn với spiramycin và/hoặc metronidazol và/hoặc với bất kỳ kháng sinh nhóm imidazol nào khác, hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Trẻ em dưới 15 tuổi.
- Điều trị đồng thời với một số thuốc có khả năng gây xoắn đĩnh: amiodaron, citalopram, disopyramid, domperidon, dronedaron, erythromycin tiêm tĩnh mạch, escitalopram, hydroquinidin, hydroxyzin, mequitazin, moxifloxacin, piperaquin, quinidin, sotalol, toremifen, vandetanib, vincamin tiêm tĩnh mạch.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Phạm vi sử dụng

Đơn trị liệu bằng kháng sinh được cho là phù hợp để điều trị hầu hết các nhiễm khuẩn răng miệng, cần cân nhắc sử dụng dạng phối hợp cố định liều spiramycin-metronidazol có tính đến



khả năng dùng riêng từng loại kháng sinh. Điều trị bằng kháng sinh có tỷ lệ lợi ích-nguy cơ cao nhất được khuyến cáo là phương pháp điều trị đầu tay trong các trường hợp nhiễm khuẩn răng miệng.

Quá mẫn/ da và phần phụ

- Phản ứng dị ứng bao gồm sốc phản vệ có thể xảy ra và đe dọa tính mạng. Trong những trường hợp này, nên ngừng metronidazol và xử trí thích hợp.
- Các phản ứng da nghiêm trọng gồm hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) đã được báo cáo với spiramycin/ metronidazol. Bệnh nhân cần được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng và phải theo dõi da chặt chẽ.
- Nếu xuất hiện các dấu hiệu hoặc triệu chứng của hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell (như phát ban tiến triển kèm bong nước hoặc tổn thương màng nhầy) hoặc AGEP (hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính), cần phải ngừng điều trị và chống chỉ định spiramycin hoặc metronidazol đơn độc hoặc kết hợp cho bất kỳ lần sử dụng mới nào..

Hệ thần kinh trung ương

- Nếu xuất hiện các triệu chứng gợi ý bệnh não hoặc hội chứng tiểu não (như mất điều hòa, loạn vận ngôn, rối loạn dáng đi, rung giật nhãn cầu, run, chóng mặt, lú lẫn, co giật, rối loạn thần kinh cảm giác ngoại biên, đau đầu, phải đánh giá lại điều trị ngay lập tức và nên ngừng điều trị bằng metronidazol.
- Các trường hợp bệnh não đã được báo cáo khi sử dụng metronidazol trong quá trình giám sát sau lưu hành. Các trường hợp thay đổi MRI liên quan đến bệnh não cũng đã được quan sát thấy. Các tổn thương được quan sát thường xuyên nhất nằm ở tiểu não (đặc biệt là ở nhân răng) và thể chai. Hầu hết các trường hợp bệnh não và những thay đổi MRI đều hồi phục sau khi ngừng điều trị. Các trường hợp đặc biệt gây tử vong đã được báo cáo.
- Theo dõi sự xuất hiện của các dấu hiệu gợi ý bệnh não hoặc trong trường hợp bệnh nặng hơn ở bệnh nhân mắc bệnh thần kinh trung ương.
- Trường hợp viêm màng não vô khuẩn khi dùng metronidazol, việc điều trị lại không được khuyến cáo hoặc phải đánh giá tỷ lệ lợi ích-nguy cơ trong trường hợp nhiễm khuẩn nghiêm trọng.

Hệ thần kinh ngoại biên

- Theo dõi sự xuất hiện các dấu hiệu gợi ý bệnh thần kinh ngoại biên, đặc biệt trong trường hợp điều trị kéo dài hoặc ở người mắc bệnh thần kinh ngoại biên nặng, mạn tính hoặc tiến triển.

Rối loạn tâm thần

- Phản ứng loạn thần với hành vi nguy hiểm có thể xảy ra ngay từ liều điều trị đầu tiên, đặc biệt trong trường hợp có tiền sử tâm thần. Phải ngừng metronidazol, thông báo cho bác sĩ và áp dụng các biện pháp điều trị cần thiết ngay lập tức.

Huyết học

- Trường hợp có tiền sử rối loạn huyết học, điều trị liều cao và/hoặc kéo dài, nên xét nghiệm máu thường xuyên, đặc biệt là theo dõi số lượng bạch cầu.
- Trong trường hợp giảm bạch cầu, việc tiếp tục điều trị nên dựa vào mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn.

Kéo dài khoảng QT

- Các trường hợp kéo dài khoảng QT đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng kháng sinh macrolid,

07
CÓ
CÓ
DƯ
ÔNG
1/5

bao gồm cả spiramycin.

- Khuyến cáo thận trọng khi điều trị bằng spiramycin ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ kéo dài khoảng QT như:
 - Mất cân bằng điện giải không được điều chỉnh (như hạ kali huyết, hạ magesi huyết).
 - Hội chứng QT kéo dài bẩm sinh.
 - Bệnh tim (như suy tim, nhồi máu cơ tim, nhịp tim chậm).
 - Điều trị đồng thời với các thuốc đã biết là có tác dụng kéo dài khoảng QT (như một số thuốc chống ký sinh trùng, arsenoid, crizotinib, delamanid, hydroxycloquinin, methadon, một số thuốc an thần kinh, anagrelide, thuốc chẹn beta trong suy tim, thuốc chống nhịp tim chậm, glasdegib, thuốc hạ kali, thuốc gây suy sinh dục nam),
 - Người già, trẻ sơ sinh và phụ nữ có thể nhạy cảm hơn với tác dụng kéo dài khoảng QT.

Rối loạn gan

- Các trường hợp nhiễm độc gan nặng/ suy gan cấp tính, bao gồm cả các trường hợp tử vong khởi phát rất nhanh sau khi bắt đầu điều trị ở bệnh nhân mắc hội chứng Cockayne, đã được báo cáo khi sử dụng các sản phẩm chứa metronidazol dùng toàn thân. Do đó, ở nhóm đối tượng này, nên sử dụng metronidazol sau khi đã đánh giá cẩn thận lợi ích-nguy cơ và chỉ khi không có phương pháp điều trị thay thế. Các xét nghiệm chức năng gan phải được thực hiện ngay trước khi bắt đầu điều trị, trong quá trình điều trị và sau khi kết thúc điều trị, cho đến khi xét nghiệm chức năng gan ở trong giới hạn bình thường hoặc cho đến khi đạt được các giá trị ban đầu. Nếu xét nghiệm chức năng gan tăng cao đáng kể trong quá trình điều trị thì nên ngừng thuốc.
- Bệnh nhân mắc hội chứng Cockayne nên báo cáo ngay bất kỳ triệu chứng tổn thương gan tiềm ẩn nào cho bác sĩ và ngừng dùng metronidazol.

Thiếu hụt enzym G6PD

Ở người thiếu hụt enzym G6PD, các trường hợp tan máu cấp tính đã được báo cáo khi dùng spiramycin đường uống hoặc tiêm. Do đó, việc kê đơn thuốc phải được loại trừ và khuyến cáo áp dụng liệu pháp điều trị thay thế.

Trong trường hợp không có lựa chọn thay thế, việc quyết định phải tính đến từng bệnh nhân, nguy cơ tan máu và lợi ích của điều trị. Nếu việc kê đơn thuốc này là cần thiết thì phải sàng lọc khả năng xảy ra tình trạng tan máu.

Tương tác thuốc

- Không nên sử dụng đồng thời metronidazol và rượu.
- Không nên sử dụng đồng thời metronidazol và busulfan.
- Không nên sử dụng đồng thời metronidazol và disulfiram.

Ảnh hưởng đến các xét nghiệm

Metronidazol có thể gây bất động *Treponema* và do đó cho kết quả dương tính giả trong xét nghiệm Nelson.

Metronidazol có thể ảnh hưởng đến một số xét nghiệm máu (alanin aminotransferase [ALT], aspartat aminotransferase [AST], lactat dehydrogenase [LDH], triglycerid, glucose), có thể dẫn đến kết quả âm tính giả hoặc thấp bất thường. Các xét nghiệm này dựa trên sự giảm độ hấp thụ tia cực tím, thực tế xảy ra khi nicotinamid adenin dinucleotid (NADH) bị oxy hóa khử thành nicotinamid adenin dinucleotid (NAD). Sự cản trở là do sự giống nhau giữa các đỉnh hấp thụ của NADH (340 nm) và metronidazol (322 nm) ở pH 7.

169
NG
PH
JC
NO
AB
NG

Tá dược đã biết tác dụng

Mỗi liều thuốc này chứa dưới 1 mmol natri (23 mg), tức về cơ bản là “không có natri”.

Thuốc này có chứa lactose. Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ có thai

Việc sử dụng thuốc này có thể được cân nhắc trong thời kỳ mang thai nếu cần thiết, bất kể giai đoạn nào trong thai kỳ.

METRONIDAZOL

Về mặt lâm sàng, phân tích một số lớn các trường hợp mang thai dùng thuốc, không thấy tác dụng gây dị tật hoặc độc tính đặc biệt nào trên bào thai của metronidazol. Tuy nhiên, chỉ các nghiên cứu dịch tễ học mới có thể loại trừ được các nguy cơ. Các nghiên cứu trên động vật không chứng minh được tác dụng gây quái thai của metronidazol.

SPIRAMYCIN

Việc sử dụng spiramycin có thể được cân nhắc trong thời kỳ mang thai nếu cần thiết. Thật vậy, cho đến nay, việc sử dụng spiramycin rộng rãi trong thai kỳ vẫn chưa thấy bất kỳ tác dụng gây dị tật hay độc tính nào cho thai nhi.

Phụ nữ cho con bú

Vì metronidazol và spiramycin được bài tiết vào sữa mẹ nên tránh dùng thuốc này trong thời gian cho con bú.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Bệnh nhân nên được cảnh báo về các nguy cơ tiềm ẩn gồm chóng mặt, lú lẫn, ảo giác, co giật hoặc rối loạn thị giác, và không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nếu các tác dụng này xảy ra.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

Tương tác của thuốc:

LIÊN QUAN ĐẾN SPIRAMYCIN

Các phối hợp chống chỉ định

- + **Thuốc có khả năng gây xoắn đỉnh (ngoài arsen, thuốc chống ký sinh trùng, thuốc an thần kinh, methadon....): amiodaron, citalopram, disopyramid, domperidon, dronedaron, erythromycin tiêm tĩnh mạch, escitalopram, hydroquinidin, hydroxyzin, mequitazin, moxifloxacin, piperazin, quinidin, sotalol, toremifen, vandetanib, vincamin tiêm tĩnh mạch**

Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh.

Các phối hợp không được khuyến cáo

- + **Thuốc chống ký sinh trùng có khả năng gây xoắn đỉnh (cloroquin, halofantrin, lumefantrin, pentamidin)**

Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh. Nếu có thể, hãy tạm ngừng một trong hai thuốc. Nếu không thể tránh khỏi sự kết hợp, hãy kiểm soát QT trước và theo dõi ECG.

- + **Arsen**

Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh. Nếu không thể tránh khỏi sự kết hợp, cần theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ thường xuyên.

570
TY
AN
PHAN
HE
PH
MY-

+ **Crizotinib**

Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh. Nếu không thể tránh khỏi sự kết hợp, cần theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ thường xuyên.

+ **Delamanid**

Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh. Nếu không thể tránh khỏi sự kết hợp, cần theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ thường xuyên.

+ **Hydroxycloquin**

Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh. Nếu không thể tránh khỏi sự kết hợp, cần theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ thường xuyên.

+ **Methadon**

Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh. Nếu không thể tránh khỏi sự kết hợp, cần theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ thường xuyên.

+ **Thuốc an thần kinh có khả năng gây xoắn đỉnh (amisulprid, clorpromazin, cyamemazin, droperidol, flupentixol, fluphenazin, haloperidol, levomepromazin, pimozid, pipamperon, pipotiazin, sulpirid, tiaprid, zuclopenthixol)**

Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh. Nếu không thể tránh khỏi sự kết hợp, cần theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ thường xuyên.

+ **Sulfamethoxazol + trimethoprim**

Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh. Nếu không thể tránh khỏi sự kết hợp, cần theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ thường xuyên.

Các phối hợp cần thận trọng

+ **Anagrelide**

Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh. Theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ trong quá trình sử dụng kết hợp.

+ **Azithromycin**

Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh. Theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ trong quá trình sử dụng kết hợp.

+ **Thuốc chẹn beta trong suy tim**

Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh. Theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ trong quá trình sử dụng kết hợp.

+ **Thuốc làm chậm nhịp tim**

Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh. Theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ trong quá trình sử dụng kết hợp.

+ **Ciprofloxacin**

Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh. Theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ trong quá trình sử dụng kết hợp.

+ **Clarithromycin**

Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh. Theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ trong quá trình sử dụng kết hợp.

+ **Glasdegib**

Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh. Theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ trong quá trình sử dụng kết hợp.

+ **Thuốc hạ kali huyết**

CIA
M
CAO
I.P.H

Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh.

Điều chỉnh tình trạng hạ kali huyết trước khi sử dụng thuốc và theo dõi lâm sàng, điện giải và điện tâm đồ.

+ **Levofloxacin**

Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh. Theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ trong quá trình sử dụng kết hợp.

+ **Thuốc gây suy sinh dục nam**

Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh. Theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ trong quá trình sử dụng kết hợp.

+ **Norfloxacin**

Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh. Theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ trong quá trình sử dụng kết hợp.

+ **Ondansetron**

Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh. Theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ trong quá trình sử dụng kết hợp.

+ **Roxithromycin**

Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh. Theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ trong quá trình sử dụng kết hợp.

+ **Levodopa**

Trong trường hợp phối hợp với carbidopa: ức chế hấp thu carbidopa dẫn đến giảm nồng độ levodopa trong huyết tương.

Theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều levodopa.

LIÊN QUAN ĐẾN METRONIDAZOL

Phản ứng antabuse

Có nhiều thuốc gây ra phản ứng antabuse với rượu và không nên kết hợp với rượu.

Các phối hợp không được khuyến cáo

+ **Rượu (đồ uống hoặc tá dược)**

Hiệu ứng antabuse (nóng, đỏ, nôn, nhịp tim nhanh). Tránh dùng đồ uống có cồn và thuốc có chứa cồn.

Cần tính đến việc thuốc được thải trừ hoàn toàn dựa vào thời gian bán thải trước khi sử dụng đồ uống có cồn hoặc thuốc có chứa cồn.

+ **Busulfan**

Với busulfan liều cao: metronidazol làm tăng gấp đôi nồng độ busulfan.

+ **Disulfiram**

Nguy cơ xuất hiện các cơn rối loạn tâm thần cấp tính hoặc trạng thái lú lẫn, có thể hồi phục khi ngừng phối hợp.

Các phối hợp cần thận trọng

+ **Thuốc chống co giật gây cảm ứng enzym**

Nồng độ metronidazol trong huyết tương giảm do tăng chuyển hóa ở gan bởi chất gây cảm ứng.

Theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều metronidazol trong khi điều trị bằng thuốc gây cảm ứng và sau khi ngừng sử dụng.

+ **Rifampicin**

Nồng độ metronidazol trong huyết tương giảm do tăng chuyển hóa ở gan bởi rifampicin.

Theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều metronidazol trong khi điều trị bằng rifampicin và sau khi ngừng sử dụng.

+ Lithi

Nồng độ lithi có thể tăng đến nồng độ gây độc, kèm theo dấu hiệu quá liều lithi. Theo dõi chặt chẽ nồng độ lithi và điều chỉnh liều lithi.

Các phối hợp cần xem xét

+ Fluorouracil (tegafur và capecitabin bằng phép ngoại suy)

Tăng độc tính của fluorouracil do giảm độ thanh thải.

+ Thuốc gây kéo dài khoảng QT

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

Những vấn đề đặc biệt về mất cân bằng INR

Nhiều trường hợp tăng hoạt tính của thuốc uống chống đông đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng kháng sinh. Tình trạng nhiễm khuẩn hoặc viêm, tuổi tác và tình trạng chung của bệnh nhân là những yếu tố nguy cơ. Trong những trường hợp này, khó để xác định nhiễm khuẩn và cách điều trị khi xảy ra mất cân bằng INR. Tuy nhiên, một số nhóm kháng sinh có khả năng hơn gồm fluoroquinolon, macrolid, cyclin, cotrimoxazol và một số cephalosporin.

Ảnh hưởng đến các xét nghiệm

Metronidazol có thể gây bất động *Treponema* và do đó cho kết quả dương tính giả trong xét nghiệm Nelson.

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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Các tác dụng không mong muốn được phân loại theo hệ cơ quan MedDRA và theo tần suất được quy ước như sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$); rất hiếm gặp ($< 1/10000$); không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Phân loại hệ cơ quan	Tần suất	Liên quan đến SPIRAMYCIN	Liên quan đến METRONIDAZOL
Nhiễm trùng và ký sinh trùng	Thường gặp Không rõ	Viêm đại tràng giả mạc.	Viêm màng não vô khuẩn. Lưỡi biến màu hoặc bề ngoài thay đổi (bệnh nấm).
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	Không rõ	Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu tan huyết.	Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt và giảm tiểu cầu.
Rối loạn hệ miễn dịch	Không rõ	Sốc phản vệ	Sốc phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Không rõ	-	Chán ăn
Rối loạn tâm thần	Không rõ	-	Áo giác, phản ứng loạn thần kèm theo hoang tưởng và/hoặc mê sảng, một số

			trường hợp cá biệt có thể kèm theo ý tưởng hoặc hành động tự sát; Tâm trạng chán nản.
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp Thường gặp	Dị cảm thỉnh thoảng và thoáng qua Loạn vị giác thoáng qua	- -
	Không rõ	-	Đau đầu, Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên, Co giật, chóng mặt, Lú lẫn Bệnh não có thể liên quan đến những thay đổi MRI, thường hồi phục khi ngừng điều trị. Các trường hợp đặc biệt gây tử vong đã được báo cáo; Hội chứng tiêu não bán cấp (mất điều hòa, rối loạn vận ngôn, rối loạn dáng đi, rung giật nhãn cầu, run); Chứng khó đọc.
Rối loạn mắt	Không rõ	-	Rối loạn thị giác thoáng qua như mờ mắt, nhìn đôi, cận thị, giảm thị lực và thay đổi khả năng nhận biết màu sắc; Bệnh thần kinh thị giác/viêm dây thần kinh.
Rối loạn tim	Không rõ	Kéo dài khoảng QT, rối loạn nhịp thất, nhịp nhanh thất, xoắn đỉnh có thể dẫn đến ngừng tim.	Kéo dài khoảng QT đã được báo cáo, đặc biệt khi dùng metronidazol cùng với các thuốc gây kéo dài khoảng QT.
Rối loạn mạch	Không rõ	Viêm mạch bao gồm ban xuất huyết Henoch-Schönlein hoặc ban xuất huyết dạng thấp.	
Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp Không rõ	Đau bụng, đau dạ dày, buồn nôn, nôn, tiêu chảy. -	- - Rối loạn tiêu hóa nhẹ (đau thượng vị, buồn nôn, nôn,

			tiêu chảy); Viêm lưỡi có cảm giác khô miệng, viêm miệng; Viêm tụy có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị.
Rối loạn gan mật	Rất hiếm gặp Không rõ	Xét nghiệm chức năng gan bất thường. Viêm gan ứ mật, hỗn hợp hoặc hiếm gặp hơn là hủy tế bào.	- Tăng men gan (ALT, AST phosphatase kiềm), rất hiếm trường hợp tổn thương gan cấp do hủy tế bào (đôi khi vàng da), ứ mật hoặc hỗn hợp. Đã có báo cáo về một số trường hợp suy tế bào gan có thể cần ghép gan.
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp Rất hiếm gặp Không rõ	Phát ban - Mày đay, ngứa, phù Quincke, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP)	- Hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) Sung huyết, ngứa, đôi khi sốt phát ban; Mày đay, phù Quincke, sốc phản vệ; Hội chứng Lyell; Hội chứng Stevens-Johnson; Ban cố định nhiễm sắc.
Các tác dụng khác	Không rõ	-	Nước tiểu có thể có màu nâu đỏ vì có các sắc tố hòa tan trong nước do chuyển hóa thuốc.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho spiramycin hoặc metronidazol.

Trong trường hợp quá liều, điều trị triệu chứng.

CÁC RỐI LOẠN LIÊN QUAN ĐẾN SPIRAMYCIN

Liều độc của spiramycin còn chưa được biết.

Các dấu hiệu có thể ở đường tiêu hóa khi dùng liều cao gồm: buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Các trường hợp kéo dài khoảng QT giảm khi ngừng điều trị, đã thấy ở trẻ sơ sinh điều trị bằng spiramycin liều cao và sau khi tiêm tĩnh mạch spiramycin ở người có nguy cơ kéo dài khoảng QT. Do đó, trong trường hợp quá liều spiramycin, nên dùng ECG để đo khoảng QT, đặc biệt khi có các yếu tố nguy cơ khác (hạ kali huyết, kéo dài khoảng QTc bẩm sinh, dùng thuốc gây kéo dài khoảng QT và/hoặc gây xoắn đỉnh).

CÁC RỐI LOẠN LIÊN QUAN ĐẾN METRONIDAZOL

Các trường hợp dùng liều duy nhất lên đến 12 g đã được báo cáo trong trường hợp cố gắng tự tử và vô ý dùng quá liều. Các triệu chứng chỉ là nôn mửa, mất điều hòa và mất phương hướng nhẹ.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Kháng sinh phối hợp spiramycin và metronidazol

Mã ATC: J01RA04

Thuốc này là dạng phối hợp của spiramycin, một kháng sinh nhóm macrolid và metronidazol, một kháng sinh nhóm nitro-5-imidazol.

PHỔ KHÁNG KHUẨN

SPIRAMYCIN

Nồng độ tới hạn phân chia các chủng nhạy cảm với các chủng nhạy cảm trung gian và chủng nhạy cảm trung gian với các chủng kháng thuốc: S < 1 mg/l và R > 4 mg/l

Tỷ lệ kháng thuốc mắc phải có thể thay đổi theo địa lý và thời gian đối với một số chủng, do đó cần có thông tin về tỷ lệ kháng thuốc tại địa phương, đặc biệt là trong điều trị các nhiễm khuẩn nặng.

Nếu cần thiết, nên tham khảo ý kiến chuyên gia, đặc biệt khi nghi ngờ tác dụng của thuốc đối với một số nhiễm khuẩn do tình trạng kháng thuốc tại địa phương.

Chủng

CÁC CHỦNG THƯỜNG NHẠY CẢM

Vi khuẩn Gram dương hiếu khí

Corynebacterium diphtheriae

Rhodococcus equi

Vi khuẩn Gram âm hiếu khí

Bordetella pertussis

Campylobacter

Legionella (§)

Moraxella

Moraxella catarrhalis (*Branhamella catarrhalis*)

Neisseria gonorrhoeae (§)

Vi khuẩn kỵ khí

Actinomyces

Clostridium perfringens (§)

Eubacterium

Mobiluncus

Porphyromonas

Prevotella

Propionibacterium acnes

Các vi khuẩn khác

Botrelia burgdorferi

Chlamydia trachomatis

Chlamydomphila pneumoniae

Coxiella

Leptospire

<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> (§)		
CÁC CHỦNG NHẠY CẢM KHÔNG ỔN ĐỊNH (kháng thuốc mắc phải > 10%) Vi khuẩn Gram dương hiếu khí <i>Enterococcus spp</i> (+) <i>Staphylococcus</i> nhạy cảm với methicilin <i>Staphylococcus</i> kháng methicilin (+) (1) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus viridans</i> Vi khuẩn kỵ khí <i>Peptostreptococcus</i>		
CÁC CHỦNG KHÁNG THUỐC TỰ NHIÊN Vi khuẩn Gram dương hiếu khí <i>Corynebacterium jeikeium</i> <i>Nocardia asteroides</i> Vi khuẩn Gram âm hiếu khí <i>Acinetobacter</i> Enterobacteries <i>Haemophilus</i> <i>Pseudomonas</i> Vi khuẩn kỵ khí <i>Fusobacterium</i> Các vi khuẩn khác <i>Mycoplasma hominis</i>		
(§) Chủng nhạy cảm trung gian tự nhiên khi không có cơ chế kháng thuốc. (+) Tỷ lệ vi khuẩn kháng thuốc $\geq 50\%$ ở Pháp. (1) Tần suất kháng methicilin khoảng 20% đến 50% tổng số tụ cầu khuẩn và chủ yếu gặp ở bệnh viện.		
Tác dụng chống ký sinh trùng Spiramycin có hoạt tính <i>in vitro</i> và <i>in vivo</i> chống lại <i>Toxoplasma gondii</i> .		
METRONIDAZOL Nồng độ tối hạn phân tách các chủng nhạy cảm với các chủng nhạy cảm trung gian và các chủng nhạy cảm trung gian với các chủng kháng thuốc:		
Nồng độ tối hạn trên lâm sàng theo EUCAST đối với metronidazol		
Chủng	Nhạy cảm (S) (mg/l)	Kháng thuốc (R) (mg/l)
Vi khuẩn Gram dương kỵ khí trừ <i>Clostridium difficile</i>	≤ 4	> 4
<i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 2
Vi khuẩn Gram âm kỵ khí	≤ 4	> 4

25
TY
AN
HA
HE
PH
17

Helicobacter pylori

≤ 8

> 8

Tỷ lệ kháng thuốc mắc phải có thể thay đổi theo địa lý và thời gian đối với một số chủng, do đó cần có thông tin về tỷ lệ kháng thuốc tại địa phương, đặc biệt là trong điều trị các nhiễm khuẩn nặng.

Nếu cần thiết, nên tham khảo ý kiến chuyên gia, đặc biệt khi nghi ngờ tác dụng của thuốc đối với một số nhiễm khuẩn do tình trạng kháng thuốc tại địa phương.

Chủng

CÁC CHỦNG THƯỜNG NHẠY CẢM

Vi khuẩn kỵ khí

Bacteroides fragilis

Bilophila wadsworthia

Clostridium spp. bao gồm *Clostridium difficile* và

Clostridium perfringens

Fusobacterium

Peptostreptococcus

Porphyromonas

Prevotella

Veillonella

CÁC CHỦNG NHẠY CẢM KHÔNG ỔN ĐỊNH

(kháng thuốc mắc phải > 10%)

Vi khuẩn Gram âm hiếu khí

Helicobacter pylori

Vi khuẩn kỵ khí

Bifidobacterium (+)

Eubacterium

CÁC CHỦNG KHÁNG THUỐC TỰ NHIÊN

Vi khuẩn kỵ khí

Actinomyces

Mobiluncus

Propionibacterium acnes

(+) Tỷ lệ vi khuẩn kháng thuốc ≥ 50% ở Pháp.

Tác dụng chống ký sinh trùng

Các chủng nhạy cảm

Entamoeba histolytica

Giardia intestinalis

Trichomonas vaginalis

Tác dụng hiệp đồng: Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) trung bình của hai hoạt chất khi dùng đơn độc và khi phối hợp cho thấy tác dụng hiệp đồng trong ức chế một số chủng vi khuẩn nhạy cảm.

Do đó đối với *Bacteroides fragilis*, chỉ cần một lượng spiramycin ít hơn khoảng 16 lần và metronidazol ít hơn khoảng 4 lần là đủ.



MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
Các chủng <i>Bacteroides</i>	Chủng sinh melanin	<i>Bacteroides fragilis</i>
Metronidazol đơn độc	0,25	0,5
Metronidazol + spiramycin 0,125 $\mu\text{g/ml}$	0,062	0,125
Spiramycin đơn độc	2	32
Metronidazol + spiramycin 0,125 $\mu\text{g/ml}$	0,125	2

Dữ liệu liên quan đến sự kết hợp hai kháng sinh (spiramycin và metronidazol) dưới dạng phối hợp cố định liều này đã có từ lâu.

Việc sử dụng dạng phối hợp cố định liều này cần phải xem xét cẩn thận, đặc biệt là việc xác định liều tối ưu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

SPIRAMYCIN

Hấp thu

Spiramycin được hấp thu nhanh nhưng không hoàn toàn. Sự hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Phân bố

Sau khi uống 6 MIU, nồng độ tối đa trong huyết thanh là 3,3 $\mu\text{g/ml}$.

Thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 8 giờ.

Spiramycin không đi vào dịch não tủy. Thuốc được bài tiết vào sữa mẹ.

Liên kết với protein huyết tương thấp (10%).

Thuốc được phân bố tốt trong nước bọt và các mô (phổi: 20-60 $\mu\text{g/g}$, amidan: 20-80 $\mu\text{g/g}$, xoang bị nhiễm khuẩn: 75-110 $\mu\text{g/g}$, xương: 5-100 $\mu\text{g/g}$).

Mười ngày sau khi ngừng điều trị, 5 đến 7 $\mu\text{g/g}$ hoạt chất vẫn còn trong lá lách, gan và thận.

Các macrolid thâm nhập và tích lũy trong các thực bào (bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào phức tạp và phế nang).

Ở người, thuốc có nồng độ cao trong thực bào.

Những đặc tính này giải thích cho tác dụng của macrolid trên vi khuẩn nội bào.

Chuyển hóa

Spiramycin được chuyển hóa ở gan, tạo thành các chất chuyển hóa có hoạt tính nhưng chưa rõ cấu trúc hóa học.

Thải trừ

- Thải trừ qua nước tiểu: chiếm 10% liều uống.
- Thải trừ đáng kể qua mật: nồng độ cao hơn nồng độ trong huyết thanh từ 15 đến 40 lần.
- Spiramycin có trong phân với lượng đáng kể.

METRONIDAZOL

Hấp thu

Sau khi uống, metronidazol được hấp thu nhanh, ít nhất 80% trong vòng một giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được sau khi uống cũng tương tự như nồng độ đạt được sau khi tiêm tĩnh mạch với liều tương đương.

Sinh khả dụng đường uống là 100% và không bị ảnh hưởng đáng kể khi uống cùng với thức ăn.

Phân bố

Khoảng 1 giờ sau khi dùng liều duy nhất 500 mg, nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt được

trung bình là 10 µg/ml. Sau 3 giờ, nồng độ trung bình trong huyết thanh là 13,5 µg/ml.

Thời gian bán thải trong huyết tương từ 8 đến 10 giờ.

Liên kết với protein huyết tương thấp: dưới 20%.

Thể tích phân bố biểu kiến lớn khoảng 40 l (tức là 0,65 l/kg).

Thuốc khuếch tán nhanh và đáng kể vào phổi, thận, gan, da, mật, dịch não tủy, nước bọt, tinh dịch, dịch tiết âm đạo với nồng độ gần bằng nồng độ trong huyết thanh.

Metronidazol đi qua hàng rào nhau thai và đi vào sữa mẹ.

Chuyển hóa

Chuyển hóa xảy ra chủ yếu ở gan. Có hai hợp chất chính được hình thành do quá trình oxy hóa:

- Chất chuyển hóa “alcol”, chất chuyển hóa chính, có hoạt tính diệt khuẩn đối với vi khuẩn kỵ khí, bằng khoảng 30% hoạt tính của metronidazol, và thời gian bán thải khoảng 11 giờ.
- Chất chuyển hóa “acid” với lượng ít hơn, có hoạt tính diệt khuẩn bằng khoảng 5% hoạt tính của metronidazol.

Thải trừ

Nồng độ ở gan và mật cao. Nồng độ ở đại tràng thấp. Bài tiết trong phân cũng thấp. Thuốc được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu, vì metronidazol và các chất chuyển hóa oxy hóa bài tiết qua nước tiểu chiếm khoảng 35 đến 65% liều dùng.

Phân bố trong khoang miệng

Cả hai thành phần của thuốc này đều tập trung trong nước bọt, mô nướu và xương ổ răng.

Nồng độ spiramycin và metronidazol được đo trong huyết thanh người và trong các mô khác nhau 2 giờ sau khi uống hai viên chứa 750.000 IU spiramycin và 125 mg metronidazol; kết quả tính bằng µg/ml hoặc µg/g như sau:

Nồng độ	Huyết thanh	Nước bọt	Nướu	Xương 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: Vi 10 viên. Hộp 2 vi, 5 vi, 10 vi.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS.

Sản xuất tại:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM CÔNG NGHỆ CAO ABIPHA

Địa chỉ: Lô đất CN-2, Khu công nghiệp Phú Nghĩa, Xã Phú Nghĩa,
Huyện Chương Mỹ, Thành phố Hà Nội, Việt Nam.

Điện thoại: 024.62627788

Website: www.abipha.com.vn