

Rx ZidocinDHG

Spiramycin - Metronidazol

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất

Spiramycin 750.000 IU

Metronidazol 125 mg

Thành phần tá dược

Tinh bột sắn, microcrystalline cellulose M101, talc, magnesi stearat, sodium starch glycolat, ludipress, natri laurylsulfat, povidon K30, polyvinyl alcohol, hypromellose 2910 (6cp), hypromellose 2910 (15cp), kolidon VA 64, titan dioxyd, màu eurolake ponceau.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm: Viên nén bao phim tròn, màu hồng, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lạnh lân.

CHỈ ĐỊNH

ZidocinDHG được chỉ định trong điều trị các nhiễm khuẩn răng miệng ở người lớn và trẻ em như áp-xe răng, sau khi đánh giá nguy cơ - lợi ích sự kết hợp spiramycin - metronidazol và không thể điều trị bằng kháng sinh khác (xem *Cách dùng, liều dùng; Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc; Đặc tính dược lý học*).

Nên xem xét các chỉ dẫn chính thức đã có về sử dụng thích hợp các kháng sinh.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

CÁCH DÙNG

Dùng đường uống.

Nuốt nguyên viên thuốc với lượng nước vừa đủ.

Uống trong bữa ăn.

LIỀU DÙNG

Người lớn

Ngày 4 - 6 viên (tức là: 3 - 4,5 triệu IU của spiramycin và 500 - 750 mg metronidazol), chia ra 2 hoặc 3 lần.

• Trường hợp nặng, có thể tăng liều đến 8 viên/ngày.

Trẻ em

• 6 - 10 tuổi: 2 viên mỗi ngày (tức là 1,5 triệu IU của spiramycin và 250 mg metronidazol).

• 10 - 15 tuổi: 3 viên mỗi ngày (tức là 2,25 triệu IU của spiramycin và 375 mg metronidazol).

Hoặc theo chỉ dẫn của Thầy thuốc.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

• Quá mẫn cảm với spiramycin và/ hoặc metronidazol và/ hoặc với bất kỳ loại kháng sinh nào khác trong nhóm imidazol hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong thành phần công thức thuốc.

• Trẻ em dưới 6 tuổi, do dạng bào chế không thích hợp.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Phạm vi sử dụng:

Vi đơn trị liệu bằng kháng sinh vẫn sẽ phù hợp để điều trị hầu hết các trường hợp nhiễm khuẩn răng miệng, nên cân nhắc kết hợp spiramycin-metronidazol hay sử dụng riêng biệt từng kháng sinh. Khuyến cáo sử dụng kháng sinh cũng với việc xem xét lợi ích - nguy cơ trong điều trị đầu tay nhiễm khuẩn răng miệng.

Quá mẫn trên da và phần phụ của da

• **Phản ứng dị ứng**, bao gồm sốc phản vệ, có thể xảy ra, và do địa tính mạng (xem *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Trong những trường hợp này, nên ngưng dùng metronidazol và điều trị thích hợp.

• Đã có báo cáo về các trường hợp phản ứng da nghiêm trọng bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) khi sử dụng spiramycin-metronidazol.

Bệnh nhân cần được thông báo về các dấu hiệu, triệu chứng và theo dõi da chặt chẽ.

• Sự xuất hiện của các dấu hiệu hoặc triệu chứng của hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell (ví dụ phát ban tiến triển thường đi kèm với bong bóng hoặc tổn thương niêm mạc) hoặc AGEP (ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính) (xem *Tác dụng không mong muốn của thuốc*) ngưng điều trị và chống chỉ định sử dụng thêm spiramycin hoặc metronidazol đơn trị hoặc phối hợp.

Hệ thần kinh trung ương

• Nếu các dấu hiệu bệnh não hoặc hội chứng tiểu não xuất hiện, cần lập tức đánh giá nguy cơ lợi ích và cân nhắc ngưng điều trị bằng metronidazol.

• Đã ghi nhận các trường hợp bệnh não khi dùng metronidazol trong quá trình giám sát sau tiếp thị. Cũng đã có báo cáo về những thay đổi trong MRI liên quan đến bệnh não (xem *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Các tổn thương quan sát được thông thường nhất nằm trong tiểu não (đặc biệt là trong nhân răng) và trong sợi thể chai. Hầu hết các trường hợp bệnh não và thay đổi MRI đều có thể phục hồi khi ngưng điều trị. Các trường hợp gây tử vong cũng đã được báo cáo.

• Theo dõi các dấu hiệu bệnh não hoặc tiến triển xấu ở bệnh nhân mắc bệnh thần kinh trung ương.

• Trong trường hợp viêm màng não vô trùng, việc tiếp tục sử dụng metronidazol không được khuyến cáo hoặc phải được đánh giá về nguy cơ lợi ích trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng.

Hệ thần kinh ngoại biên

• Theo dõi sự xuất hiện của các dấu hiệu bệnh thần kinh ngoại biên, đặc biệt trong trường hợp điều trị kéo dài hoặc ở những bệnh nhân bị rối loạn thần kinh ngoại biên nặng, mạn tính hoặc tiến triển.

Rối loạn tâm thần

• Nguy cơ xảy ra rối loạn tâm thần cho bệnh nhân ngay khi lần đầu tiên điều trị, đặc biệt là trong trường hợp có tiền sử bệnh tâm thần (xem *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Nên ngưng sử dụng metronidazol, thông báo ngay cho bác sĩ và có biện pháp điều trị thích hợp.

Rối loạn máu

• Nếu bạn có tiền sử rối loạn máu, điều trị liều cao và/ hoặc điều trị kéo dài, nên thực hiện xét nghiệm máu thường xuyên, đặc biệt là kiểm soát công thức bạch cầu.

• Trong trường hợp giảm bạch cầu, việc tiếp tục điều trị phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn.

Kéo dài khoảng QT

• Đã có báo cáo về việc kéo dài khoảng QT ở bệnh nhân dùng macrolid, bao gồm spiramycin.

• Phải thận trọng khi sử dụng spiramycin ở những bệnh nhân có nguy cơ kéo dài khoảng QT như:

o Mất cân bằng điện giải không hiệu chỉnh được (ví dụ, hạ kali máu, hạ magnesi máu),

o Hội chứng khoảng QT kéo dài bẩm sinh,

o Bệnh tim (ví dụ suy tim, nhồi máu cơ tim, chậm nhịp tim),

o Điều trị đồng thời với các thuốc làm kéo dài khoảng QT (ví dụ, thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia và III, thuốc chống trầm cảm ba vòng, một số thuốc kháng sinh, thuốc chống loạn thần).

o Người cao tuổi, trẻ sơ sinh và phụ nữ có thể nhạy cảm hơn với việc kéo dài khoảng QT

o (xem *Cách dùng, liều dùng; Tương tác, tương kỵ của thuốc; Tác dụng không mong muốn của thuốc; Quá liều và cách xử trí*).

Vấn đề về gan

• Đã có ghi nhận độc tính trên gan nặng/ suy gan cấp, bao gồm tử vong ở một số ca xuất hiện ngay sau khi sử dụng các sản phẩm chứa metronidazol dùng toàn thân trên các bệnh nhân có hội chứng Cockayne. Với các đối tượng này, chỉ sử dụng metronidazol khi cần thiết kỹ lợi ích nguy cơ và không có lựa chọn thay thế nào khác. Cần kiểm tra chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị, trong suốt quá trình điều trị và sau khi kết thúc điều trị, cho đến khi chức năng gan ở giới hạn bình thường. Nếu các xét nghiệm chức năng gan trở nên tăng đáng kể trong quá trình điều trị, nên ngưng thuốc.

• Cần khuyến cáo bệnh nhân mắc hội chứng Cockayne báo ngay cho bác sĩ và ngưng sử dụng metronidazol nếu có bất kỳ triệu chứng tổn thương gan.

Thiếu men G6PD

• Ở bệnh nhân thiếu hụt enzym G6PD, đã có báo cáo các trường hợp tan máu cấp tính sử dụng spiramycin đường uống hoặc tiêm. Do đó, kê đơn nên loại bỏ và khuyến khích sử dụng điều trị thay thế.

Trong trường hợp không có giải pháp thay thế, tùy vào từng bệnh nhân, cần nhắc kỹ giữa nguy cơ tan máu và lợi ích điều trị. Nếu việc kê đơn thuốc này là cần thiết, cần kiểm tra sự xuất hiện của tán huyết có thể xảy ra.

Tương tác thuốc

• Không nên sử dụng đồng thời metronidazol và rượu (xem *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

• Không nên sử dụng đồng thời metronidazol và busulfan (xem *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

• Không nên sử dụng đồng thời metronidazol và disulfiram (xem *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Xét nghiệm cận lâm sàng

• Metronidazol có thể làm bất động treponema và dẫn đến dương tính giả trong xét nghiệm Nelson.

Tá dược

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, có nghĩa là "không có natri".

Màu eurolake ponceau có thể gây phản ứng dị ứng.

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

Thời kỳ mang thai

Nếu cần có thể xem xét sử dụng thuốc này trong thai kỳ, bất luận ở giai đoạn nào.

Metronidazol

Về mặt lâm sàng, phân tích một số lớn các trường hợp thai nghén phơi nhiễm cho thấy không có tác dụng sinh quái thai hoặc độc cho thai đặc hiệu nào do metronidazol. Tuy nhiên, chỉ các nghiên cứu dịch tễ học mới có thể xác minh là không có nguy cơ.

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy bằng chứng của tác dụng sinh quái thai với metronidazol.

Spiramycin

Việc sử dụng spiramycin có thể được xem xét trong khi mang thai nếu cần thiết. Thật vậy, việc sử dụng rộng rãi spiramycin trong thai kỳ cho đến nay vẫn chưa cho thấy tác dụng gây dị tật hoặc ảnh hưởng đến thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Vi metronidazol và spiramycin được bài tiết qua sữa mẹ, không nên dùng thuốc này trong thời kỳ cho con bú.

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

Nên cảnh báo bệnh nhân về nguy cơ chóng mặt, lú lẫn, ảo giác, co giật hoặc rối loạn thị giác và khuyến khích không lái xe hoặc vận hành máy móc nếu xảy ra các triệu chứng này.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

LIÊN QUAN ĐẾN SPIRAMYCIN

Thận trọng khi phối hợp

+ **Thuốc gây xoắn đỉnh:** thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia (quinidin, hydroquinidin, disopyramid), thuốc chống loạn nhịp nhóm III (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), sultoprid (neuroleptic benzamid), các thuốc chống loạn nhịp khác (arsenious, bepridil, cisaprid, diphemanil, dolasetron IV, erythromycin IV, levofloxacin, mizolastin, moxifloxacin, prucaloprid, toremifen, vincamin IV)

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

+ Levodopa

Kết hợp với carbidopa: Uống ức sự hấp thu carbidopa làm giảm nồng độ levodopa trong huyết tương.

Theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều levodopa.

LIÊN QUAN ĐẾN METRONIDAZOL

Phản ứng antabuse

Tác dụng giống disulfiram (nóng, đỏ, nôn mửa, tim đập nhanh). Tránh dùng các thức uống và thuốc có chứa cồn.

Loại bỏ hoàn toàn các loại thuốc bằng cách tham khảo thời gian bán hủy trước khi sử dụng đồ uống có cồn hoặc thuốc có chứa cồn.

+ Busulfan

Với busulfan liều cao: Metronidazol có thể làm tăng gấp đôi nồng độ busulfan.

+ Disulfiram

Nguy cơ xuất hiện các đợt rối loạn tâm thần cấp tính hoặc trạng thái lú lẫn, có thể hồi phục khi ngưng điều trị.

Thận trọng khi phối hợp

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

Giảm nồng độ metronidazol trong huyết tương do tăng chuyển hóa chất cảm ứng ở gan.

Cần theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều metronidazol trong khi điều trị với chất cảm ứng và sau khi ngưng thuốc.

+ Rifampicin

Làm giảm nồng độ metronidazol trong huyết tương do tăng chuyển hóa ở gan.

Cần theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều metronidazol trong khi điều trị bằng rifampicin và sau khi ngưng thuốc.

+ Lithium

Làm tăng nồng độ lithium trong máu có thể dẫn đến ngộ độc lithium.

Cần theo dõi nồng độ lithium và điều chỉnh liều lithium phù hợp.

Các phối hợp cần xem xét

+ **Fluorouracil (và phương pháp ngoại suy, tegatar và capecitabin)**

Tăng độc tính fluorouracil do giảm thanh thải.

Các vấn đề đặc biệt liên quan đến mất cân bằng INR

Nhiều trường hợp tăng hoạt tính của thuốc chống đông đường uống đã được báo cáo trên bệnh nhân đang điều trị kháng sinh. Mức độ nhiễm hoặc viêm, tuổi tác và tình trạng chung của bệnh nhân là những yếu tố nguy cơ. Ở những trường hợp này, rất khó phân biệt giữa bệnh nhiễm và thuốc điều trị trong sự ảnh hưởng của mất cân bằng INR. Tuy nhiên, một số nhóm kháng sinh có liên quan nhiều: bao gồm fluoroquinolon, macrolid, cyclin, cotrimoxazol và một số cephalosporin.

Xét nghiệm cận lâm sàng

• Metronidazol có thể làm bất động treponema và dẫn đến dương tính giả trong xét nghiệm Nelson.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

LIÊN QUAN ĐẾN SPIRAMYCIN

Rối loạn nhịp tim

• Chưa rõ: Kéo dài khoảng QT, rối loạn nhịp thất, nhanh nhịp thất, xoắn đỉnh có thể dẫn đến ngưng tim (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Rối loạn hệ miễn dịch

• Chưa rõ: Viêm mạch máu bao gồm ban xuất huyết Henoch-Schonlein hoặc ban xuất huyết dạng thấp, sốc phản vệ (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Rối loạn tiêu hóa

• Thường gặp: Đau bụng, buồn nôn, nôn, đau dạ dày, tiêu chảy, viêm đại tràng giả mạc.

Rối loạn da và mô dưới da

• Thường gặp: Phát ban.

• Chưa rõ: Nổi mề đay, ngứa, phù mạch, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Rối loạn hệ thần kinh

• Rất thường gặp: Đau khi xảy ra dị cảm thoáng qua.

• Thường gặp: Chứng khó đọc thoáng qua.

Rối loạn gan mật

• Rất hiếm gặp: Kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường.

• Chưa rõ: Viêm gan ứ mật, dạng hỗn hợp hoặc hiếm gặp hơn tổn thương tế bào gan.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

• Chưa rõ: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu tán huyết (xem **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

LIÊN QUAN ĐẾN METRONIDAZOL

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

• Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt và giảm tiểu cầu.

Rối loạn tâm thần

- Áo giác,
- Phân ứng tâm thần với hoang tưởng và/hoặc mê sảng có thể đi kèm với sự cố lập bởi những suy nghĩ hoặc hành vi tự tử (xem **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).
- Trầm cảm.

Rối loạn hệ thần kinh

- Bệnh lý dây thần kinh cảm giác ngoại biên,
- Nhức đầu
- Chóng mặt
- Nhảm lẫn,
- Co giật,
- Các bệnh não có thể liên quan đến những thay đổi MRI thường hồi phục khi ngưng điều trị. Các trường hợp ngoại lệ gây tử vong đã được báo cáo (xem **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).
- Hội chứng tiểu não bán cấp (mất điều hòa, rối loạn ngôn ngữ, rối loạn dáng đi, rung giật nhãn cầu, run (xem **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).
- Viêm màng não vô trùng (xem **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Rối loạn thị giác

- Rối loạn thị giác thoáng qua như mờ mắt, nhìn kém, cảm thị, giảm thị lực và giảm nhận biết màu sắc,
- Bệnh thần kinh thị giác/ viêm thần kinh thị giác.

Rối loạn tiêu hóa

- Rối loạn tiêu hóa nhẹ (đau thượng vị, buồn nôn, nôn, tiêu chảy),
- Viêm lưỡi với cảm giác khô miệng, viêm miệng, rối loạn vị giác, chán ăn,
- Viêm tụy có thể hồi phục khi ngưng điều trị,
- Sự đổi màu hoặc thay đổi bề ngoài của lưỡi (nhiễm trùng nấm men).

Rối loạn gan mật

- Tăng men gan (ALT, AST, kiềm phosphatase), rất hiếm trường hợp suy gan cấp tính (đôi khi vàng da), viêm gan ứ mật hoặc hỗn hợp. Các trường hợp suy tế bào gan cần phải cấy ghép gan đã được báo cáo.

Rối loạn da và mô dưới da

- Cơn bốc hỏa, ngứa, đôi khi có sốt,
- Nổi mề đay, phù Quincke, sốc phản vệ (xem **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**),
- Các trường hợp rất hiếm gặp ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (xem **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**),
- Hội chứng Lyell,
- Hội chứng Steven-Johnson,
- Hồng ban nhiễm sắc cố định.

Các rối loạn khác

- Nước tiểu có thể có màu nâu đỏ vì có các sắc tố hòa tan trong nước do chuyển hóa thuốc.
- Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với spiramycin hoặc metronidazol.

Nếu xảy ra quá liều, điều trị triệu chứng.

Liên quan đến spiramycin

Chưa có thông tin về liều gây độc của spiramycin.

Khi dùng liều cao có thể gây rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Đã quan sát thấy kéo dài khoảng QT ở trẻ sơ sinh, giảm dần khi ngưng điều trị spiramycin liều cao và sau khi liên tục mạch spiramycin ở những đối tượng có nguy cơ kéo dài khoảng QT. Trong trường hợp quá liều spiramycin, nên làm điện tâm đồ để đo lường khoảng QT, nhất là khi có kèm theo các nguy cơ khác (giảm kali huyết, khoảng QT kéo dài bẩm sinh, kết hợp dùng các thuốc kéo dài khoảng QT và/hoặc gây xoắn đỉnh).

Liên quan đến metronidazol

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Kháng sinh phối hợp, spiramycin và metronidazol; mã ATC: J01RA04

Đây là thuốc phối hợp giữa spiramycin, một kháng sinh thuộc nhóm macrolid và metronidazol, một kháng sinh thuộc nhóm nitro-5-imidazol.

PHỔ HOẠT TÍNH KHÁNG KHUẨN

SPIRAMYCIN

Nồng độ ngưỡng phân biệt các chủng nhạy cảm với các chủng nhạy cảm trung gian và các chủng nhạy cảm trung gian với các chủng kháng thuốc như sau:

S ≤ 1 mg/l và R > 4 mg/l

Tỉ lệ kháng thuốc mắc phải có thể thay đổi tùy theo vùng địa lý và thời gian đối với một số loài vi khuẩn. Do đó, nên có thông tin về tỉ lệ kháng thuốc tại địa phương, đặc biệt là các nhiễm khuẩn nặng. Nếu cần thiết, tham khảo ý kiến chuyên gia tư vấn khi hiệu quả của thuốc trong một số nhiễm khuẩn chưa rõ ràng do tỉ lệ kháng thuốc tại địa phương.

VI KHUẨN NHẠY CẢM

Vi khuẩn hiếu khí Gram dương: *Corynebacterium diphtheriae*, *Rhodococcus equi*

Vi khuẩn hiếu khí Gram âm: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter*, *Legionella* (S), *Moraxella*, *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*), *Neisseria gonorrhoeae* (S)

Vi khuẩn kỵ khí: *Actinomyces*, *Clostridium perfringens* (S), *Eubacterium*, *Mobiluncus*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Propionibacterium acnes*

Vi khuẩn khác: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella*, xoắn khuẩn, *Mycoplasma pneumoniae*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* (S)

VI KHUẨN NHẠY CẢM TRUNG BÌNH

(Đề kháng > 10%)

Vi khuẩn hiếu khí Gram dương: *Enterococcus* spp. (+), *Staphylococcus methicillin-S*, *Staphylococcus methicillin-R* (+) (1), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*

Vi khuẩn kỵ khí: *Peptostreptococcus*

VI KHUẨN KHÁNG THUỐC

Vi khuẩn hiếu khí Gram dương: *Corynebacterium jeikeium*, *Nocardia asteroides*

Vi khuẩn hiếu khí Gram âm: *Acinetobacter*, *Enterobacteria*, *Haemophilus*, *Pseudomonas*

Vi khuẩn kỵ khí: *Fusobacterium*

Vi khuẩn khác: *Mycoplasma hominis*

(S) Các loài trung gian tự nhiên khi không có cơ chế kháng thuốc.

(+) Tỉ lệ kháng vi khuẩn là > 50% ở Pháp.

(1) Tỉ lệ kháng methicillin khoảng 20 - 50% đối với tất cả các chủng staphylococci và chủ yếu là ở trong môi trường

bệnh viện.

Hoạt tính chống ký sinh trùng: Spiramycin có hoạt tính *in vitro* và *in vivo* chống *Toxoplasma gondii*.

METRONIDAZOL

Nồng độ ngưỡng phân biệt các chủng nhạy cảm với các chủng nhạy cảm trung gian và các chủng nhạy cảm trung gian với các chủng kháng thuốc như sau:

Nồng độ ngưỡng lâm sàng EUCAST của metronidazol		
Vi khuẩn	Nhạy cảm (S) (mg/l)	Đề kháng (R) (mg/l)
Vi khuẩn kỵ khí Gram dương <i>Clostridium difficile</i>	≤ 4	> 4
<i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 2
Vi khuẩn kỵ khí Gram âm	≤ 4	> 4
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 8	> 8

Tỉ lệ kháng thuốc mắc phải có thể thay đổi tùy theo vùng địa lý và thời gian đối với một số loài vi khuẩn. Do đó, nên có thông tin về tỉ lệ kháng thuốc tại địa phương, đặc biệt là các nhiễm khuẩn nặng. Nếu cần thiết, tham khảo ý kiến chuyên gia tư vấn khi hiệu quả của thuốc trong một số nhiễm khuẩn chưa rõ ràng do tỉ lệ kháng thuốc tại địa phương.

VI KHUẨN NHẠY CẢM

Vi khuẩn kỵ khí: *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacteria wadsworthii*, *Clostridium* spp. bao gồm *Clostridium difficile* và *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Veillonella*.

VI KHUẨN NHẠY CẢM TRUNG BÌNH

(Đề kháng > 10%)

Vi khuẩn hiếu khí Gram âm: *Helicobacter pylori*

Vi khuẩn kỵ khí: *Eubacterium*, *Bifidobacterium* (+)

VI KHUẨN KHÁNG THUỐC

Vi khuẩn kỵ khí: *Actinomyces*, *Mobiluncus*, *Propionibacterium acnes*

(+) Tỉ lệ kháng vi khuẩn là > 50% ở Pháp.

Hoạt động chống ký sinh trùng

Metronidazol có hoạt tính chống ký sinh trùng bao gồm *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis*.

Tính hiệp lực: Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) trung bình của hai thuốc khi dùng đơn độc và khi phối hợp cho thấy có một tác dụng hiệp lực trong việc ức chế một số chủng vi khuẩn nhạy cảm.

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

MIC tính bằng µg/ml		
Các chủng <i>Bacteroides</i>	Chủng sinh melanin	<i>Bacteroides fragilis</i>
Metronidazol	0,25	0,5
Metronidazol + spiramycin 0,125 µg/ml	0,062	0,125
Spiramycin	2	32
Spiramycin + metronidazol 0,125 µg/ml	0,125	2

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

SPIRAMYCIN

Hấp thu: Spiramycin hấp thu nhanh, nhưng không hoàn toàn. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu này.

Phân bố: Sau khi uống 6 triệu IU, nồng độ cực đại trong huyết thanh là 3,3 µg/ml. Thời gian bán hủy trong huyết tương khoảng 8 giờ. Spiramycin không đi vào dịch não tủy. Thuốc được tiết vào sữa mẹ. Tỉ lệ gắn protein huyết tương thấp (10%). Thuốc phân bố tốt vào nước bọt và các mô (phổi: 20 - 60 µg/g, amidan: 20 - 80 µg/g, xoang bị viêm: 75 - 110 µg/g, xương: 5 - 100 µg/g). Mười ngày sau khi ngưng điều trị, vẫn còn 5 - 7 µg/g hoạt chất trong lá lách, gan, 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 phagocyt và phế nang).

Ở người, thuốc đạt nồng độ cao trong thực bào. Đặc tính này giải thích hoạt tính của các macrolid đối với các vi khuẩn nội bào.

Chuyển hóa: Spiramycin chuyển hóa ở gan, thành các chất chuyển hóa có hoạt tính chưa biết rõ.

Thải trừ

- 10% liều uống được thải trừ qua nước tiểu.
- Phân lớn thải trừ qua mật nồng độ trong mật cao hơn 15 - 40 lần so với nồng độ huyết thanh.
- Spiramycin thải trừ một lượng khá lớn trong phân.

METRONIDAZOL

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

Sinh khả dụng đường uống là 100%. Không bị ảnh hưởng đáng kể bởi thức ăn.

Phân bố: Khoảng một giờ sau khi uống một liều duy nhất 500 mg, nồng độ cực đại trong huyết thanh trung bình là 10 microgam/ml. Sau 3 giờ, nồng độ trung bình trong huyết thanh là 13,5 microgam/ml.

Thời gian bán hủy trong huyết tương là 8 - 10 giờ.

Tỉ lệ kết gắn protein huyết tương thấp: dưới 20%.

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

Thuốc phân bố nhanh và có ý nghĩa với nồng độ trong: phổi, thận, gan, da, mật, dịch não tủy, nước bọt, tinh dịch, dịch tiết âm đạo tương tự như nồng độ trong huyết thanh.

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

Chuyển hóa

Chuyển hóa xảy ra chủ yếu ở gan, có hai hợp chất chính được hình thành do oxy hóa:

- Chất chuyển hóa "alcol", là chất chuyển hóa chính, có hoạt tính diệt khuẩn chống vi khuẩn kỵ khí xấp xỉ 30% hoạt tính của metronidazol và thời gian bán hủy khoảng 11 giờ.

- Chất chuyển hóa "acid", với lượng ít hơn, có hoạt tính diệt khuẩn xấp xỉ 5% hoạt tính của metronidazol.

Thải trừ: Nồng độ trong gan và mật cao. Nồng độ trong ruột thấp. Thải trừ qua đường phân cũng thấp. Thuốc được bài tiết chủ yếu qua đường tiểu, vì metronidazol và các chất chuyển hóa oxy hóa của nó trong nước tiểu chiếm khoảng 35 - 65% liều dùng.

PHÂN BỐ TRONG XOANG RĂNG MIỆNG

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

Nồng độ spiramycin và metronidazol đã được đo trong huyết thanh người và các mô khác nhau 2 giờ sau khi uống hai viên dạng kết hợp spiramycin-metronidazol; kết quả tính bằng microgam/ml hoặc microgam/g, như sau:

Nồng độ	Huyết thanh	Nước bọt	Nướu răng	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: Hộp 2 vỉ x 10 viên.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

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

TIÊU CHUẨN: TCCS.

Cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC HẬU GIANG - Chi nhánh nhà máy dược phẩm DHG tại Hậu Giang

Lô B2 - B3, Khu công nghiệp Tân Phú Thạnh - giai đoạn 1, xã Tân Phú Thạnh, huyện Châu Thành A, tỉnh Hậu Giang

ĐT: (0293) 3953454 • Fax: (0293) 3953555

Mọi thắc mắc và sản phẩm,
xin vui lòng liên hệ
0292.3899000

E-mail: dhgpharma@dhgpharma.com.vn

www.dhgpharma.com.vn