

Rối loạn gan

- Các trường hợp nhiễm độc gan nặng/suy gan cấp tính, bao gồm cả những trường hợp có kết cục tử vong với khởi phát rất nhanh sau khi khởi đầu điều trị ở những bệnh nhân mắc hội chứng Cockayne đã được báo cáo với các chế phẩm thuốc có chứa metronidazole khi dùng đường toàn thân. Vì thế ở nhóm dân số này, phải sử dụng metronidazole sau khi đánh giá cẩn thận lợi ích/nguy cơ và chỉ khi không có thuốc điều trị thay thế. Phải thực hiện các xét nghiệm chức năng gan ngay trước khi bắt đầu điều trị, trong suốt quá trình điều trị và sau khi điều trị cho đến khi chức năng gan nằm trong giới hạn bình thường hoặc cho đến khi đạt được các giá trị cơ bản. Nếu các xét nghiệm chức năng gan trở nên tăng rõ rệt trong quá trình điều trị, nên ngừng thuốc.
- Bệnh nhân mắc hội chứng Cockayne nên báo cáo ngay lập tức bất kỳ triệu chứng tổn thương gan tiềm ẩn nào cho bác sĩ và ngưng uống metronidazole.

Thiếu men G6PD

- Các trường hợp tán huyết cấp tính đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị thiếu G6PD khi dùng spiramycin bằng đường uống hoặc tiêm. Do đó, khuyến nghị mạnh không được kê đơn thuốc spiramycin và nếu được nên sử dụng trị liệu thay thế.
- Nếu không có trị liệu thay thế, phải tính đến nguy cơ tán huyết và lợi ích mong đợi tiềm năng của thuốc điều trị, dựa theo từng trường hợp một. Nếu việc kê đơn thuốc này là cần thiết, phải theo dõi sự khởi phát của xuất huyết.

Tương tác với các thuốc khác

- Không nên sử dụng đồng thời metronidazole và rượu (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc)
- Không nên sử dụng đồng thời metronidazole và busulfan (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc)
- Không nên sử dụng đồng thời metronidazole và disulfiram (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc)

-Tương tác với các xét nghiệm cận lâm sàng

Metronidazole có thể làm bất động các xoắn khuẩn treponema, và dẫn đến kết quả dương tính giả trong xét nghiệm Nelson.

Tá được với tác dụng đã biết

Mỗi viên thuốc có chứa 8 mg sorbitol.

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

Phụ nữ có thai

Nếu cần thiết, có thể sử dụng thuốc này trong suốt thai kỳ, bất kể giai đoạn nào.

Metronidazole:

Phân tích trên một số lượng lớn những người mang thai đã phơi nhiễm trong thực hành lâm sàng đường như không phát hiện tác dụng gây quái thai hoặc độc tính lên thai nhi của metronidazole. Tuy nhiên, chỉ những nghiên cứu dịch tễ học mới có thể loại trừ bất cứ nguy cơ nào.

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng gây quái thai của metronidazole.

Spiramycin:

Nếu cần thiết, có thể cân nhắc sử dụng spiramycin trong thai kỳ. Cho tới nay, sử dụng rộng rãi spiramycin trong thai kỳ không cho thấy tác dụng gây quái thai hoặc độc tính cho thai nhi nào có liên quan với thuốc này.

Phụ nữ cho con bú

Vi metronidazole và spiramycin được bài tiết vào sữa mẹ, tránh dùng các thuốc này trong thời kỳ cho con bú.

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

Nền cảnh báo bệnh nhân về những nguy cơ có thể có như chóng mặt, lú lẫn, ảo giác, các cơn bệnh hoặc rối loạn tâm nhìn và khuyến không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nếu xảy ra những rối loạn này.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Liên quan spiramycin

Các phối hợp yêu cầu thân trong khi sử dụng

+ Các loại thuốc gây xoắn đĩnh: các thuốc điều trị rối loạn nhịp tim nhóm IA (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), các thuốc điều trị rối loạn nhịp tim nhóm III (amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), sultopride (một thuốc số phân kinh benzamide) và các thuốc khác (các hợp chất arsenic, bepridil, cisapride, diphemanil, dolasetron tiêm, erythromycin tiêm, levofloxacin, mizolastine, moxifloxacin, prucalopride, toremifene, vincamine tiêm);

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

+ Levodopa:

Khi phối hợp với carbidopa: gây ức chế hấp thu carbidopa và làm giảm nồng độ levodopa trong huyết tương. Nên theo dõi các thông số lâm sàng và điều chỉnh liều levodopa, nếu cần thiết.

Liên quan metronidazole

Tác dụng chống lam dụng

Nhiều thuốc gây ra tác dụng chống lam dụng với alcohol. Khuyến cáo không sử dụng các thuốc này với alcohol.

Các phối hợp không nên dùng

+ Alcohol (nước giải khát hoặc tá được)

Tác dụng chống lam dụng (nóng, đỏ bừng, nôn ói, tim đập nhanh). Phải tránh dùng các đồ uống có alcohol hoặc các chế phẩm thuốc có chứa alcohol. Không dùng các đồ uống có alcohol hoặc các chế phẩm thuốc có chứa alcohol cho đến khi thuốc đã được thải trừ hoàn toàn khỏi cơ thể. Nên tham khảo thời gian bán hủy của thuốc.

+ Busulfan

Khi dùng đồng thời với busulfan liều cao, metronidazole làm tăng gấp đôi nồng độ busulfan trong huyết tương.

+ Disulfiram

Nguy cơ xảy ra cơn loạn thần cấp tính hoặc lú lẫn, có thể được phục hồi khi ngừng phối hợp này.

Các phối hợp yêu cầu thân trong khi sử dụng

+ Thuốc chống co giật gây cảm ứng enzym

Có sự giảm nồng độ metronidazole trong huyết tương do tăng chuyển hóa ở gan bởi các chất gây cảm ứng enzym. Cần theo dõi lâm sàng, và, nếu cần, điều chỉnh liều metronidazole trong và sau khi điều trị với thuốc gây cảm ứng.

+ Rifampicin

Giảm nồng độ metronidazole trong huyết tương có thể xảy ra do tăng chuyển hóa ở gan bởi rifampicin.

Cần theo dõi lâm sàng, và, nếu cần, điều chỉnh liều metronidazole trong và sau khi điều trị với rifampicin.

+ Lithium

Nồng độ lithium trong máu tăng lên, có thể đến mức gây độc tính, với những dấu hiệu quá liều lithium. Phải theo dõi chặt chẽ nồng độ lithium trong máu và điều chỉnh liều lithium nếu cần thiết.

Các phối hợp cần chú ý

+ Fluorouracil (và, bằng cách ngoại suy, tegafur và capecitabine)

Độc tính fluorouracil tăng lên do giảm thanh thải.

Những vấn đề liên quan đến sự mất cân bằng INR đặc trưng

Nhiều trường hợp tăng hoạt tính thuốc kháng đông đường uống đã được báo cáo trên những bệnh nhân đang điều trị bằng kháng sinh. Bối cảnh nhiễm khuẩn và viêm rõ rệt, tuổi và tổng trạng của bệnh nhân là các yếu tố nguy cơ. Trong những trường hợp này, có vẻ khó xác định đến mức độ nào về vai trò của bản thân bệnh nhiễm khuẩn hay của việc điều trị trong việc làm mất cân bằng INR. Tuy nhiên, một vài nhóm kháng sinh có liên quan nhiều hơn; đặc biệt là fluoroquinolone, macrolide, cyclin, cotrimoxazole, và một vài cephalosporin.

Tương tác với các xét nghiệm cận lâm sàng

Metronidazole có thể làm bất động xoắn khuẩn treponema và dẫn đến kết quả dương tính giả trong xét nghiệm Nelson.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Như những thuốc khác, thuốc này có thể gây những tác dụng không mong muốn ở những mức độ khác nhau, tần số xuất hiện khi được đề cập: rất thường gặp ≥ 10 %; thường gặp ≥ 1 và <10 % ; ít gặp ≥ 0,1 và < 1 %; hiếm gặp ≥ 0,01 và < 0,1 %; rất hiếm gặp < 0,01 %; không rõ (không thể ước lượng tần số từ dữ liệu có sẵn)

Liên quan spiramycin:

Rối loạn tim

- Không rõ:* kéo dài khoảng QT, rối loạn nhịp thất, nhịp nhanh thất, xoắn đĩnh có thể dẫn đến ngừng tim (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Rối loạn hệ miễn dịch

- Không rõ:* viêm mạch bao gồm ban xuất huyết Henoch-Schonlein hoặc ban xuất huyết dạng thấp, sốt phân vệ (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Rối loạn hệ tiêu hóa:

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

Rối loạn da và mô dưới da:

- Thường gặp:* phát ban.
- Không rõ:* nổi mề đay, ngứa, phù mạch, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử ngoại bì nhiễm độc, chứng mụn mủ đôi da toàn thân cấp tính (AGEP) (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Rối loạn hệ thần kinh:

- Rất thường gặp:* dị cảm từng đợt, thoáng qua.
- Thường gặp:* rối loạn vị giác thoáng qua.

Chỉ có nếu có gặp ở bệnh nhân đang điều trị với thuốc

Rối loạn gan mật:

- Rất hiếm gặp:* bất thường kết quả xét nghiệm chức năng gan.
- Không rõ:* viêm gan hỗn hợp hoặc, hiếm gặp hơn, viêm gan ứ mật ly giải tế bào.

Rối loạn hệ huyết học và bạch huyết:

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

Liên quan metronidazole:

Rối loạn hệ huyết học và bạch huyết:

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

Rối loạn tâm thần:

- Ảo giác,
- Phản ứng loạn thần cùng với hoang tưởng và/hoặc mê sảng, có thể kèm theo suy nghĩ hoặc hành vi tự tử ở những trường hợp cá biệt (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
- Khí sắc trầm cảm.

Rối loạn hệ thần kinh:

- Bệnh lý dây thần kinh cảm giác ngoại biên,
- Nhức đầu,
- Chóng mặt,
- Lú lẫn,
- Cơn bệnh,
- Bệnh não có thể đi kèm các thay đổi MRI, thường phục hồi được sau khi ngừng điều trị. Rất hiếm gặp các trường hợp báo cáo có kết cục tử vong (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc),
- Hội chứng tiểu não cấp tính (thất điều, rối loạn vận ngôn, rối loạn dáng đi, rung giật nhãn cầu, run rẩy) (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc),
- Viêm màng não không do vi khuẩn (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Rối loạn về mắt:

- Rối loạn tâm nhìn thoáng qua như chứng nhìn nhòe, nhìn đôi, cận thị, giảm thị lực và thay đổi màu sắc khi nhìn,
- Viêm / bệnh dây thần kinh thị giác.

Rối loạn hệ tiêu hóa:

- Rối loạn tiêu hóa lành tính (đau vùng thượng vị, buồn nôn, nôn, tiêu chảy),
- Viêm lưỡi với cảm giác khô miệng, viêm miệng, rối loạn vị giác, chán ăn,
- Viêm tụy, hồi phục khi ngừng điều trị,
- Sự đổi màu hoặc thay đổi bề ngoài của lưỡi (bệnh nấm).

Rối loạn gan mật:

Tăng các enzym gan (AST, ALT, phosphatase kiềm), rất hiếm gặp các trường hợp viêm gan ly giải tế bào cấp tính, ứ mật hoặc hỗn hợp, đôi khi có vàng da, đã được báo cáo. Các trường hợp riêng biệt suy gan có thể cần phải ghép gan đã được báo cáo.

Rối loạn da và mô dưới da:

- Đỏ bừng mặt, ngứa, nổi mẩn da, đôi khi có sốt,
- Nổi mề đay, phù mạch, sốc phản vệ (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)
- Rất hiếm gặp những trường hợp bị chứng mụn mủ đôi da toàn thân cấp tính (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc),
- Hoại tử ngoại bì nhiễm độc,
- Hội chứng Stevens-Johnson,
- Nổi hồng ban không thay đổi màu sắc.

Các ảnh hưởng khác:

- Nước tiểu có thể có màu nâu hơi đỏ vì có các sắc tố tan trong nước do chuyển hóa thuốc.

Báo cáo về các tác dụng có hại nghi ngờ

Báo cáo về các phản ứng có hại nghi ngờ sau khi thuốc được cấp phép rất quan trọng.

Điều này giúp có thể theo dõi tiếp tục về tỷ số lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các chuyên gia y tế đã được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng có hại nghi ngờ nào của thuốc thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

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

Nếu xảy ra quá liều, nên điều trị triệu chứng:

Rối loạn liên quan với spiramycin:

Liều gây độc của spiramycin chưa được biết.

Rối loạn tiêu hóa có thể được dự kiến sau khi dùng một liều cao, như là buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Các trường hợp khoảng QT bị kéo dài có thể giảm xuống khi ngưng điều trị đã thấy ở trẻ sơ sinh điều trị với liều cao spiramycin và sau khi tiêm tĩnh mạch spiramycin ở những đối tượng có nguy cơ kéo dài khoảng QT. Nếu xảy ra quá liều spiramycin, nên thực hiện ECG để đo khoảng QT, đặc biệt nếu có các yếu tố nguy cơ khác (hạ kali máu, kéo dài khoảng QT bẩm sinh, phối hợp với các thuốc làm kéo dài khoảng QT và/hoặc gây xoắn đĩnh).

Rối loạn liên quan với metronidazole:

Các trường hợp dùng liều đơn lên đến 12 g đã được báo cáo ở trường hợp cố ý tự tử hoặc quá liều do tai nạn. Các triệu chứng được thấy là ối mưa, thất điều và mất định hướng nhẹ.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm được lý-trị liệu: Kháng sinh phối hợp, Mã ATC: J01RA04

Chế phẩm thuốc này là một phối hợp giữa spiramycin, một kháng sinh thuộc nhóm macrolide, và metronidazole, một kháng sinh thuộc nhóm nitro-5-imidazole.

Phổ hoạt tính kháng khuẩn

Spiramycin

Điểm gây của nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) để phân biệt các chủng nhạy cảm (S) với các chủng nhạy cảm trung gian và chủng nhạy cảm trung gian với chủng kháng thuốc (R) như sau:

S ≤ 1 mg/L và R > 4 mg/L

Tỷ lệ đề kháng thuốc thụ nhiệm có thể thay đổi theo vùng địa lý và theo thời gian đối với một số chủng loài. Do đó, sẽ có ích khi có thông tin về tỷ lệ kháng thuốc tại địa phương, đặc biệt là trong điều trị nhiễm khuẩn nặng. Nếu cần thiết, tốt nhất là xin lời khuyên từ bác sĩ chuyên khoa, chủ yếu là khi chế phẩm thuốc có thể không có lợi trong một số bệnh nhiễm trùng do mức độ lưu hành của đề kháng thuốc tại địa phương.

Các loài thường là nhạy cảm:

- Vi khuẩn hiếu khí Gram Dương: *Corynebacterium diphtheriae*, *Rhodococcus equi*.
- Vi khuẩn hiếu khí Gram âm: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter*, *Legionella* (*), *Moraxella*, *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*), *Neisseria gonorrhoeae* (*)
- Vi khuẩn kỵ khí: *Actinomyces*, *Clostridium perfringens* (*), *Eubacterium*, *Mobiluncus*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Propionibacterium acnes*;
- Vi khuẩn khác : *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Coxiella*, *Leptospires*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* (*)

Các loài có độ nhạy cảm biến đổi: (đề kháng thụ nhiệm ≥ 10%)

- Vi khuẩn hiếu khí Gram dương: *Enterococcus spp.* (+),*staphylococcus* *nhạy methicillin*, *staphylococcus kháng methicillin* (+) (1), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*.
- Vi khuẩn kỵ khí: *Peptostreptococcus*

Các loài đề kháng nội tại

- Các vi khuẩn hiếu khí Gram dương : *Corynebacterium jeikeium*, *Nocardia asteroides*
- Các vi khuẩn hiếu khí Gram âm: *Acinetobacter*, Enterobacteria, *Haemophilus*, *Pseudomonas*
- Vi khuẩn kỵ khí: *Fusobacterium*
- Vi khuẩn khác: *Mycoplasma hominis*

(*) Loài có độ nhạy cảm tự nhiên mức độ vừa phải, ở nơi mà không có cơ chế đề kháng thuốc.

(+) Tỷ lệ đề kháng của vi khuẩn là ≥50% ở Pháp. (1) Tỷ lệ đề kháng methicillin là khoảng 20% đến 50% đôi với tất cả các chủng staphylococci; đa số trường hợp là trong điều kiện bệnh viện.

Tác động đến kỳ sinh trứng

Spiramycin có hoạt tính chống *Toxoplasma gondii* cả *in vitro* và *in-vivo*.

