TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

Rx **THUỐC BÁN THEO ĐƠN**

Dorogyne® F

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

THÀNH PHẦN:
Mỗi viên nén bao phim chứa:
- Spiramycin .... 1.500.000 IU
- Metronidazol .... 250 mg
- Tá dược: Starch 1500, Microcrystallin cellulose PH101, Povidon K90, Natri croscarmellose, Colloidal silicon dioxid A200, Magnesi stearat, Hydroxypropyl methylcellulose 15cP, Hydroxypropyl methylcellulose 6cP, Polyethylen glycol 6000, Talc, Titan dioxid.

DẠNG BÀO CHẾ:
Viên nén bao phim.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:
Hộp 1 vỉ x 5 viên, hộp 2 vỉ x 5 viên, hộp 4 vỉ x 5 viên, hộp 10 vỉ x 5 viên.
Hộp 1 vỉ x 10 viên, hộp 2 vỉ x 10 viên, hộp 4 vỉ x 10 viên, hộp 10 vỉ x 10 viên.

DƯỢC LỰC HỌC:
Nhóm dược lý: Kết hợp của kháng sinh spiramycin (nhóm macrolid) và kháng sinh metronidazol (nhóm 5-nitroimidazol), dùng cho các bệnh nhiễm khuẩn răng miệng.
Mã ATC: J01RA04
Dorogyne F là thuốc phối hợp giữa spiramycin kháng sinh nhóm macrolid và metronidazol kháng sinh nhóm 5-nitroimidazol, đặc trị các bệnh nhiễm khuẩn răng miệng.

Spiramycin
- Spiramycin là kháng sinh nhóm macrolid. Thuốc có tác dụng kìm 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 kìm 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. 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.

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 ngừng 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. 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 Gram âm kỵ khí như *Bacteroides fragilis, B. distasonis, B. ovatus, B. thetaiotaomicron, B. oreolyticus, B. vulgaris, Porphyromonas, asaccharolytic, P. gingivalis, Prevotella bivia, P. disiens, P. intermedia, Fusobacterium* và *Veillonella*; một số chủng *Mobiluncus.* Thuốc cũng có tác dụng trên một số chủng kỵ khí Gram dương như *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$_{90}$) các chủng vi khuẩn kỵ khí Gram âm và dương nhạy cảm khoảng 0,125 – 6,25 mcg/ml. Nghiên cứu cho thấy nếu nồng độ ức chế tối thiểu của thuốc vào khoảng ≤ 8 mcg/ml, thì được coi là nhạy cảm với metronidazol, và nếu nồng độ đó ≥ 32 mcg/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 mcg /ml và hầu hết các chủng *G. lamblia* bị ức chế ở nồng độ khoảng từ 0,8 – 32 mcg/ml.

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 mcg/ml		
Chủng *Bacteroides*	*melaninogenic*	*fragilis*
Metronidazol	0,25	0,5
Metronidazol + spiramycin 0,125 mcg/ml	0,062	0,125
Spiramycin	2	32
Spiramycin + metronidazol 0,125 mcg/ml	0,125	2

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

DƯỢC ĐỘNG HỌC:
**** Spiramycin:***
- Hấp thu: Spiramycin hấp thu không hoàn toàn từ đường tiêu hóa và bị giảm khi dùng cùng thức ăn. Liều uống được hấp thu khoảng 20 – 50 %. Thức ăn làm giảm khoảng 70 % nồng độ tối đa của thuốc trong huyết thanh và làm cho thời gian đạt đỉnh chậm 2 giờ so với uống lúc đói.
- Phân bố: Sau khi uống 6 M.I.U spiramycin, nồng độ đỉnh huyết tương là 3,3 mcg/ml sau 1,5 – 3 giờ. Thuốc gắn vào protein huyết tương dao động từ 10 – 28 %. Thời gian bán thải khoảng 5 – 8 giờ. Nếu cách 8 giờ cho 1 liều 1,5 M.I.U, trạng thái ổn định đạt được vào cuối ngày thứ hai. Nồng độ đỉnh (C$_{peak}$): 3 mcg/ml; C$_{trough}$ (nồng độ đáy): Khoảng 0,5 mcg/ml. Thuốc phân bố rộng rãi vào các mô (phổi: 20 – 60 mcg/g; amiđan: 20 – 80 mcg/g; viêm xoang: 75 – 110 mcg/g; xương: 5 - 100 mcg/g). Thuốc đạt nồng độ cao trong phổi, amiđan, phế quản và các xoang. Thuốc không qua hàng rào máu – não, nhưng qua nhau thai và vào sữa mẹ. 10 ngày sau khi ngừng điều trị còn thấy trong lách, gan và thận khoảng 5 – 7 mcg/g thuốc còn hoạt tính. Kháng sinh macrolid xâm nhập và tích lũy trong các thực bào (bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào màng bụng, phổi). Nồng độ trong thực bào cao ở người. Tính chất này giải thích được tác dụng 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.
- Thải trừ: Phần lớn thải trừ qua mật và khoảng 10 % vào nước tiểu. Spiramycin cũng thải trừ 1 phần vào phân.

**** Metronidazol:***
- Hấp thu: Metronidazol thường hấp thu nhanh và hoàn toàn sau khi uống. Khoảng 80 % liều được hấp thu từ đường tiêu hóa. Sau khi uống liều đơn 500 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 11,5 – 13 mcg/ml trong vòng 1 – 3 giờ. Có sự tương quan tuyến tính giữa liều dùng và nồng độ trong huyết tương trong khoảng liều từ 200 – 2000 mg.
- Phân bố: Metronidazol phân bố tốt vào các mô và dịch cơ thể, kể cả xương, mật, nước bọt, dịch ối, dịch màng bụng, dịch tiết sinh dục, dịch não tủy và hồng cầu. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy đạt được xấp xỉ 43 % nồng độ trong huyết tương trong trường hợp màng não không bị viêm và tương đương khi bị viêm. Thuốc có thể qua nhau thai và vào sữa với nồng độ xấp xỉ nồng độ trong huyết tương. Khoảng dưới 20 % thuốc liên kết với protein huyết tương.
- Chuyển hóa: Khoảng 30 – 60 % liều metronidazol dùng đường uống chuyển hóa ở gan thành các chất chuyển hóa dạng hydroxy và glucuronid. Chất chuyển hóa 2-hydroxy cũng có tác dụng dược lý trên vi khuẩn và động vật nguyên sinh.
- Thải trừ: Ở người có chức năng gan, thận bình thường, thời gian bán thải trung bình của metronidazol trong huyết tương khoảng 6 – 8 giờ và chất chuyển hóa hydroxy khoảng 9,5 – 19,2 giờ. Thời gian bán thải không bị ảnh hưởng khi suy giảm chức năng thận, có thể bị kéo dài khi bị suy giảm chức năng gan (có thể tới 10,3 – 29,5 giờ). Trên 90 % liều uống được thải trừ qua thận trong vòng 24 giờ, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa và dưới 10 % dưới dạng chưa chuyển hóa. Khoảng 14 % liều dùng thải trừ qua phân. Có thể loại metronidazol ra khỏi cơ thể bằng thẩm tách máu, nhưng kém hiệu quả khi thẩm phân màng bụng.

* Sự khuếch tán vào các mô vùng răng miệng:
Hai hoạt chất thành phần trong viên thuốc tập trung trong nước bọt, nướu và xương ổ răng. Nồng độ spiramycin và metronidazol (mcg/ml hoặc mcg/g) đo ở người 2 giờ sau khi uống 2 viên 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

CHỈ ĐỊNH:
- Các bệnh nhiễm khuẩn răng miệng cấp, mạn tính hoặc tái phát như áp xe răng, viêm tấy, viêm mô tế bào quanh xương hàm, viêm quanh thân răng, viêm nướu, viêm nha chu, viêm miệng, viêm tuyến mang tai, viêm dưới hàm.
- Phòng các bệnh nhiễm khuẩn răng miệng sau phẫu thuật.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:
* Cách dùng: Dùng uống, uống thuốc trong các bữa ăn.
* Liều dùng:
- Người lớn và trẻ em trên 15 tuổi: 2 – 3 viên/ngày, chia 2 – 3 lần. Trường hợp nặng, có thể sử dụng 4 viên/ngày.
- Phòng các bệnh nhiễm khuẩn răng miệng sau phẫu thuật: Người lớn và trẻ em trên 15 tuổi: 2 – 3 viên/ngày, chia 2 – 3 lần.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:
- Quá mẫn với imidazol hoặc spiramycin hay bất kỳ thành phần khác của thuốc.
- Trẻ em dưới 15 tuổi.
- Disulfiram, rượu (xem ở phần tương tác thuốc).

THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:
- Khi bắt đầu điều trị nếu thấy phát hồng ban toàn thân có sốt, phải ngừng thuốc vì nghi bị bệnh mụn mủ ngoại ban cấp. Trường hợp này phải chống chỉ định dùng spiramycin.
- Không uống rượu (hiệu ứng giống disulfiram).
- Ngừng điều trị khi mất điều hòa, chóng mặt, rối loạn tâm thần.
- Thuốc có chứa metronidazol, nguy cơ có thể làm trầm trọng thêm trạng thái tâm thần ở người bị bệnh thần kinh trung ương hay ngoại biên, ổn định hay tiến triển.
- Trường hợp rất hiếm gặp của thiếu máu tan huyết đã được báo cáo ở những bệnh nhân thiếu hụt glucose – 6 – phosphat – dehydrogenase. Không nên sử dụng spiramycin cho những bệnh nhân này.
- Theo dõi công thức bạch cầu trong trường hợp có tiền sử rối loạn thể tạng máu hoặc điều trị với liều cao và kéo dài. Nếu bị giảm bạch cầu, việc tiếp tục điều trị hay không tùy thuộc vào mức độ nhiễm khuẩn.
- Thận trọng khi dùng spiramycin cho người rối loạn chức năng gan vì thuốc có thể gây độc cho gan.
- Thận trọng cho người bị bệnh tim, loạn nhịp (bao gồm cả người có khuynh hướng kéo dài khoảng QT).

Phụ nữ có thai và cho con bú:
- Thời kỳ mang thai: Có thể xem xét dùng thuốc cho phụ nữ mang thai nếu cần thiết.
\+ Metronidazol:
. Trên lâm sàng, nghiên cứu trên nhiều phụ nữ mang thai dùng metronidazol không cho thấy gây quái thai hoặc gây độc cho phôi thai.
. Nghiên cứu trên động vật cho thấy metronidazol không có tác dụng gây quái thai.
\+ Spiramycin:
Spiramycin có thể được xem xét sử dụng trong quá trình mang thai nếu cần thiết. Cho đến nay, việc sử dụng spiramycin cho phụ nữ mang thai không cho thấy gây quái thai hoặc gây độc cho phôi thai.
- Thời kỳ cho con bú: Metronidazol và spiramycin qua sữa mẹ, do đó tránh sử dụng thuốc trong thời gian cho con bú.

Ảnh hưởng của thuốc đối với công việc (người vận hành máy móc, đang lái tàu xe, người làm việc trên cao và các trường hợp khác):
Thuốc có thể gây các nguy cơ tiềm ẩn như chóng mặt, lú lẫn, ảo giác hoặc co giật. Bệnh nhân không nên dùng thuốc khi lái xe, vận hành máy móc, làm việc trên cao và các trường hợp khác.

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC:
* *Liên quan đến spiramycin*:
- Dùng spiramycin đồng thời với thuốc uống ngừa thai sẽ làm mất tác dụng ngừa thai.
- Spiramycin làm giảm nồng độ của levodopa trong máu nếu dùng đồng thời.
- Spiramycin ít hoặc không ảnh hưởng đến hệ enzym cytochrom P$_{450}$ ở gan, vì vậy so với erythromycin, spiramycin ít có tương tác hơn với các thuốc được chuyển hóa bởi hệ enzym này.

* *Liên quan đến metronidazol*:
- Với các thuốc chống đông coumarin: Metronidazol có thể gây tăng tác dụng các thuốc chống đông máu dạng uống, đặc biệt warfarin làm kéo dài thời gian prothrombin, vì vậy tránh dùng đồng thời hoặc phải theo dõi thời gian prothrombin hoặc điều chỉnh liều các thuốc chống đông nếu cần.
- Rượu và thuốc có chứa alcol: Metronidazol ức chế các enzym oxy hóa rượu và alcol dehydrogenase gây phản ứng kiểu disulfiram. Vì vậy không uống rượu hoặc dùng đồng thời các thuốc có chứa cồn trong khi điều trị với metronidazol. Không dùng đồng thời metronidazol với disulfiram hoặc phải dùng thuốc ở những thời điểm cách khoảng xa.
- Phenobarbital: Dùng đồng thời metronidazol và phenobarbital làm tăng chuyển hóa metronidazol nên thuốc thải trừ nhanh hơn.
- Lithi: Đã thấy báo cáo một số dấu hiệu độc của lithi khi dùng metronidazol cho những bệnh nhân đang điều trị lithi liều cao vì có thể gây tăng nồng độ lithi huyết thanh, do vậy cần thận trọng và theo dõi nồng độ lithi khi dùng đồng thời.
- Terfenadin và astemisol: Metronidazol có thể tương tác với terfenadin và astemisol khi dùng đồng thời làm tăng phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên tim mạch của các thuốc này như kéo dài khoảng QT, loạn nhịp, nhịp nhanh… Do vậy, phải rất thận trọng và không nên dùng đồng thời các thuốc kháng histamin này cho bệnh nhân đang dùng các thuốc có cấu trúc nhóm itraconazol, ketoconazol, bao gồm cả metronidazol.
- Fluorouracil: Tăng độc tính của fluorouracil do giảm thanh thải.
- Cimetidin ức chế sự chuyển hóa tại gan của metronidazol, làm tăng thời gian bán thải của metronidazol, dẫn đến tăng ADR, vì vậy cần cân nhắc khi sử dụng đồng thời.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR):
- Rối loạn tiêu hóa như đau dạ dày, buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy.
- Các phản ứng dị ứng: Nổi mày đay.

Bảng tóm tắt các phản ứng không mong muốn:

Các cơ quan	Tần suất (*)	Các phản ứng không mong muốn
** Liên quan đến spiramycin*		
Tiêu hóa	*Thường gặp*	Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, khó tiêu.
	Ít gặp	Viêm kết tràng cấp.
Thần kinh	*Thường gặp*	Chóng mặt, đau đầu.
Toàn thân	*Ít gặp*	Mệt mỏi, chảy máu cam, đổ mồ hôi, cảm giác đè ép ngực. Dị cảm tạm thời, loạn cảm, lảo đảo, đau, cứng cơ và khớp nối.
	Hiếm gặp	Phản ứng phản vệ, bội nhiễm do dùng dài ngày.
Da	*Ít gặp*	Ban da, ngoại ban, mày đay.
Tim	*Hiếm gặp*	Kéo dài khoảng QT.
** Liên quan đến metronidazol*		
Tiêu hóa	*Thường gặp*	Buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng, tiêu chảy, có vị kim loại khó chịu.
Máu	*Ít gặp*	Giảm bạch cầu.
	Hiếm gặp	Mất bạch cầu hạt.
Thần kinh trung ương	*Hiếm gặp*	Cơn động kinh, bệnh đa dây thần kinh ngoại vi, nhức đầu.
Da	*Hiếm gặp*	Phồng rộp da, ban da, ngứa.
Tiết niệu	*Hiếm gặp*	Nước tiểu sẫm màu.

(*) Tần suất tác dụng không mong muốn được định nghĩa như sau: Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR < 1/1000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10000), không rõ (không được ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Hướng dẫn cách xử trí ADR:
Ngừng điều trị khi bị 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.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:
Triệu chứng và biểu hiện khi sử dụng thuốc quá liều:
Liên quan đến spiramycin:
Chưa biết liều spiramycin gây độc. Khi dùng liều cao, có thể gây rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy. Có thể gặp khoảng QT kéo dài, hết dần khi ngừng điều trị (đã gặp ở trẻ sơ sinh dùng liều cao hoặc ở người lớn tiêm tĩnh mạch có nguy cơ kéo dài khoảng QT).
Liên quan đến metronidazol:
Đã thấy báo cáo trường hợp ngộ độc quá liều metronidazol khi uống một liều duy nhất 15 g. Triệu chứng bao gồm buồn nôn, nôn và 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 – 10,4 g cách 2 ngày/lần.
Cách xử trí quá liều:
Trong trường hợp quá liều spiramycin, nên làm điện tâm đồ để đo khoảng QT, nhất là khi có kèm theo các nguy cơ khác (giảm kali huyết, khoảng QT$_c$ kéo dài bẩm sinh, kết hợp dùng các thuốc kéo dài khoảng QT và/hoặc gây xoắn đỉnh).
Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho spiramycin hay metronidazol. Trong trường hợp quá liều, điều trị triệu chứng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ánh sáng.
HẠN DÙNG CỦA THUỐC: 48 tháng kể từ ngày sản xuất.

CƠ SỞ SẢN XUẤT:
DOMESCO
CÔNG TY CỔ PHẦN XUẤT NHẬP KHẨU Y TẾ DOMESCO
Địa chỉ: Số 66, Quốc lộ 30, Phường Mỹ Phú, Thành phố Cao Lãnh, Tỉnh Đồng Tháp
Điện thoại: 0277. 3851950

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC: 22/02/2018.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO BỆNH NHÂN

Rx **THUỐC BÁN THEO ĐƠN**

Dorogyne® F

- **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**
- **Để xa tầm tay trẻ em.**
- **Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.**
- **Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.**
- **Hãy giữ lại tờ hướng dẫn sử dụng; bạn có thể cần phải đọc lại.**
- **Thuốc này chỉ được kê đơn cho bạn. Không đưa thuốc cho người khác vì thuốc này có thể không tốt cho họ ngay cả khi họ có triệu chứng giống như của bạn.**

THÀNH PHẦN, HÀM LƯỢNG CỦA THUỐC:
Mỗi viên nén bao phim chứa:
- Spiramycin .... 1.500.000 IU
- Metronidazol .... 250 mg
- Tá dược: Starch 1500, Microcrystallin cellulose PH101, Povidon K90, Natri croscarmellose, Colloidal silicon dioxid A200, Magnesi stearat, Hydroxypropyl methylcellulose 15cP, Hydroxypropyl methylcellulose 6cP, Polyethylen glycol 6000, Talc, Titan dioxid.

MÔ TẢ SẢN PHẨM:
Dạng bào chế: Viên nén bao phim.
Hình thức: Viên nén bao phim, hình tròn, màu trắng, hai mặt lồi, một mặt viên có khắc vạch, cạnh và thành viên lành lặn. Nhân thuốc bên trong màu trắng ngà.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:
Hộp 1 vỉ x 5 viên, hộp 2 vỉ x 5 viên, hộp 4 vỉ x 5 viên, hộp 10 vỉ x 5 viên.
Hộp 1 vỉ x 10 viên, hộp 2 vỉ x 10 viên, hộp 4 vỉ x 10 viên, hộp 10 vỉ x 10 viên.

THUỐC DÙNG CHO BỆNH GÌ?
- Các bệnh nhiễm khuẩn răng miệng cấp, mạn tính hoặc tái phát như áp xe răng, viêm tấy, viêm mô tế bào quanh xương hàm, viêm quanh thân răng, viêm nướu, viêm nha chu, viêm miệng, viêm tuyến mang tai, viêm dưới hàm.
- Phòng các bệnh nhiễm khuẩn răng miệng sau phẫu thuật.

NÊN DÙNG THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO VÀ LIỀU LƯỢNG?
Đường dùng: Đường uống.
Cách dùng: Dùng uống, uống thuốc trong các bữa ăn.
Liều dùng:
- Luôn luôn phải dùng thuốc đúng như bác sĩ đã chỉ định. Nếu bạn không chắc đã đúng, hãy hỏi lại bác sĩ. Tiếp tục sử dụng thuốc theo đúng chỉ định của bác sĩ ngay cả khi bạn cảm thấy tốt hơn.
- Nếu bạn dừng thuốc quá sớm, bạn có thể tái phát bệnh. Hãy báo cáo với bác sĩ nếu bạn cảm thấy thuốc có tác dụng quá mạnh hoặc không đủ mạnh.
Liều thường dùng:
- Người lớn và trẻ em trên 15 tuổi: 2 – 3 viên/ngày, chia 2 – 3 lần. Trường hợp nặng, có thể sử dụng 4 viên/ngày.
- Phòng các bệnh nhiễm khuẩn răng miệng sau phẫu thuật: Người lớn và trẻ em trên 15 tuổi: 2 – 3 viên/ngày, chia 2 – 3 lần.

KHI NÀO KHÔNG NÊN DÙNG THUỐC NÀY?
- Quá mẫn với imidazol hoặc spiramycin hay bất kỳ thành phần khác của thuốc.
- Trẻ em dưới 15 tuổi.
- Disulfiram, rượu (xem ở phần tương tác thuốc).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:
- Cũng như các thuốc khác, DOROGYNE F có thể gây ra các tác dụng phụ, mặc dù không phải bệnh nhân nào cũng gặp phải.
- Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
- Nếu tác dụng không mong muốn nào trở nên nghiêm trọng hoặc nếu bạn phát hiện tác dụng không mong muốn chưa được đề cập trong tờ hướng dẫn này, hãy báo cáo cho bác sĩ của bạn biết.
- Rối loạn tiêu hóa như đau dạ dày, buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy.
- Các phản ứng dị ứng: Nổi mày đay.

Bảng tóm tắt các phản ứng không mong muốn:

Các cơ quan	Tần suất(*)	Các phản ứng không mong muốn
** Liên quan đến spiramycin*		
Tiêu hóa	*Thường gặp*	Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, khó tiêu.
	Ít gặp	Viêm kết tràng cấp.
Thần kinh	*Thường gặp*	Chóng mặt, đau đầu.
Toàn thân	*Ít gặp*	Mệt mỏi, chảy máu cam, đổ mồ hôi, cảm giác đè ép ngực. Dị cảm tạm thời, loạn cảm, lảo đảo, đau, cứng cơ và khớp nối.
	Hiếm gặp	Phản ứng phản vệ, bội nhiễm do dùng dài ngày.
Da	*Ít gặp*	Ban da, ngoại ban, mày đay.
Tim	*Hiếm gặp*	Kéo dài khoảng QT.
** Liên quan đến metronidazol*		
Tiêu hóa	*Thường gặp*	Buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng, tiêu chảy, có vị kim loại khó chịu.
Máu	*Ít gặp*	Giảm bạch cầu.
	Hiếm gặp	Mất bạch cầu hạt.
Thần kinh trung ương	*Hiếm gặp*	Cơn động kinh, bệnh đa dây thần kinh ngoại vi, nhức đầu.
Da	*Hiếm gặp*	Phồng rộp da, ban da, ngứa.
Tiết niệu	*Hiếm gặp*	Nước tiểu sẫm màu.

(*) Tần suất tác dụng không mong muốn được định nghĩa như sau: Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR < 1/1000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10000), không rõ (không được ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Hướng dẫn cách xử trí ADR:
Ngừng điều trị khi bị 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.

NÊN TRÁNH DÙNG NHỮNG THUỐC HOẶC THỰC PHẨM GÌ KHI ĐANG SỬ DỤNG THUỐC NÀY?
Thực phẩm:
- Thức ăn không có ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.
- Rượu: Metronidazol ức chế các enzym oxy hóa rượu gây phản ứng kiểu disulfiram. Vì vậy, không uống rượu trong khi điều trị với metronidazol.
Dùng các thuốc khác:
- Thông tin với bác sĩ danh sách tất cả các thuốc mà bạn đang sử dụng.
* *Liên quan đến spiramycin*:
- Dùng spiramycin đồng thời với thuốc uống ngừa thai sẽ làm mất tác dụng ngừa thai.
- Spiramycin làm giảm nồng độ của levodopa trong máu nếu dùng đồng thời.
- Spiramycin ít hoặc không ảnh hưởng đến hệ enzym cytochrom P$_{450}$ ở gan, vì vậy so với erythromycin, spiramycin ít có tương tác hơn với các thuốc được chuyển hóa bởi hệ enzym này.
* *Liên quan đến metronidazol*:
- Với các thuốc chống đông coumarin: Metronidazol có thể gây tăng tác dụng các thuốc chống đông máu dạng uống, đặc biệt warfarin làm kéo dài thời gian prothrombin, vì vậy tránh dùng đồng thời hoặc phải theo dõi thời gian prothrombin hoặc điều chỉnh liều các thuốc chống đông nếu cần.
- Thuốc có chứa alcol: Metronidazol ức chế alcol dehydrogenase gây phản ứng kiểu disulfiram. Vì vậy, không dùng đồng thời các thuốc có chứa cồn trong khi điều trị với metronidazol. Không dùng đồng thời metronidazol với disulfiram hoặc phải dùng thuốc ở những thời điểm cách khoảng xa.
- Phenobarbital: Dùng đồng thời metronidazol và phenobarbital làm tăng chuyển hóa metronidazol nên thuốc thải trừ nhanh hơn.
- Lithi: Đã thấy báo cáo một số dấu hiệu độc của lithi khi dùng metronidazol cho những bệnh nhân đang điều trị lithi liều cao vì có thể gây tăng nồng độ lithi huyết thanh, do vậy cần thận trọng và theo dõi nồng độ lithi khi dùng đồng thời.
- Terfenadin và astemisol: Metronidazol có thể tương tác với terfenadin và astemisol khi dùng đồng thời làm tăng phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên tim mạch của các thuốc này như kéo dài khoảng QT, loạn nhịp, nhịp nhanh… Do vậy, phải rất thận trọng và không nên dùng đồng thời các thuốc kháng histamin này cho bệnh nhân đang dùng các thuốc có cấu trúc nhóm itraconazol, ketoconazol, bao gồm cả metronidazol.
- Fluorouracil: Tăng độc tính của fluorouracil do giảm thanh thải.
- Cimetidin ức chế sự chuyển hóa tại gan của metronidazol, làm tăng thời gian bán thải của metronidazol, dẫn đến tăng ADR, vì vậy cần cân nhắc khi sử dụng đồng thời.

CẦN LÀM GÌ KHI MỘT LẦN QUÊN KHÔNG DÙNG THUỐC?
Điều quan trọng là bạn phải uống thuốc đúng liều dùng như bác sĩ đã chỉ định.
Nếu bạn quên uống một liều dùng, hãy uống ngay khi nhớ ra. Nếu thời gian gần với lần dùng thuốc tiếp theo, bỏ qua liều đã quên và hãy dùng liều tiếp theo vào thời gian thường lệ. Không dùng liều gấp đôi để bù vào liều đã quên.

CẦN BẢO QUẢN THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO?
Bảo quản thuốc nơi khô, nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ánh sáng.

NHỮNG DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU?
Liên quan đến spiramycin:
Chưa biết liều spiramycin gây độc. Khi dùng liều cao, có thể gây rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy. Có thể gặp khoảng QT kéo dài, hết dần khi ngừng điều trị (đã gặp ở trẻ sơ sinh dùng liều cao hoặc ở người lớn tiêm tĩnh mạch có nguy cơ kéo dài khoảng QT).
Liên quan đến metronidazol:
Đã thấy báo cáo trường hợp ngộ độc quá liều metronidazol khi uống một liều duy nhất 15 g. Triệu chứng bao gồm buồn nôn, nôn và 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 – 10,4 g cách 2 ngày/lần.

CẦN PHẢI LÀM GÌ KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU KHUYẾN CÁO?
Cách xử trí quá liều
- Nếu bạn hay bất kỳ ai khác (như trẻ em) uống quá nhiều viên thuốc, hãy gặp ngay bác sĩ hoặc tới khoa Hồi sức - Cấp cứu của bệnh viện gần nhất.
- Trong trường hợp quá liều spiramycin, nên làm điện tâm đồ để đo khoảng QT, nhất là khi có kèm theo các nguy cơ khác (giảm kali huyết, khoảng QT$_c$ kéo dài bẩm sinh, kết hợp dùng các thuốc kéo dài khoảng QT và/hoặc gây xoắn đỉnh).
- Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho spiramycin hay metronidazol. Trong trường hợp quá liều, điều trị triệu chứng.

NHỮNG ĐIỀU CẦN THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC NÀY:
- Khi bắt đầu điều trị nếu thấy phát hồng ban toàn thân có sốt, phải ngừng thuốc vì nghi bị bệnh mụn mủ ngoại ban cấp. Trường hợp này phải chống chỉ định dùng spiramycin.
- Không uống rượu (hiệu ứng giống disulfiram).
- Ngừng điều trị khi mất điều hòa, chóng mặt, rối loạn tâm thần.
- Thuốc có chứa metronidazol, nguy cơ có thể làm trầm trọng thêm trạng thái tâm thần ở người bị bệnh thần kinh trung ương hay ngoại biên, ổn định hay tiến triển.
- Trường hợp rất hiếm gặp của thiếu máu tan huyết đã được báo cáo ở những bệnh nhân thiếu hụt glucose – 6 – phosphat – dehydrogenase. Không nên sử dụng spiramycin cho những bệnh nhân này.
- Theo dõi công thức bạch cầu trong trường hợp có tiền sử rối loạn thể tạng máu hoặc điều trị với liều cao và kéo dài. Nếu bị giảm bạch cầu, việc tiếp tục điều trị hay không tùy thuộc vào mức độ nhiễm khuẩn.
- Thận trọng khi dùng spiramycin cho người rối loạn chức năng gan vì thuốc có thể gây độc cho gan.
- Thận trọng cho người bị bệnh tim, loạn nhịp (bao gồm cả người có khuynh hướng kéo dài khoảng QT).

Phụ nữ có thai và cho con bú:
Thông báo với bác sĩ nếu bạn đang mang thai hay cho con bú.
- Thời kỳ mang thai: Có thể xem xét dùng thuốc cho phụ nữ mang thai nếu cần thiết.
\+ Metronidazol:
. Trên lâm sàng, nghiên cứu trên nhiều phụ nữ mang thai dùng metronidazol không cho thấy gây quái thai hoặc gây độc cho phôi thai.
. Nghiên cứu động vật cho thấy metronidazol không có tác dụng gây quái thai.
\+ Spiramycin:
Spiramycin có thể được xem xét sử dụng trong quá trình mang thai nếu cần thiết. Cho đến nay, việc sử dụng spiramycin cho phụ nữ mang thai không cho thấy gây quái thai hoặc gây độc cho phôi thai.
- Thời kỳ cho con bú: Metronidazol và spiramycin qua sữa mẹ, do đó tránh sử dụng thuốc trong thời gian cho con bú.

Ảnh hưởng của thuốc đối với công việc (người vận hành máy móc, đang lái tàu xe, người làm việc trên cao và các trường hợp khác):
Thuốc có thể gây các nguy cơ tiềm ẩn như chóng mặt, lú lẫn, ảo giác hoặc co giật. Bệnh nhân không nên dùng thuốc khi lái xe, vận hành máy móc, làm việc trên cao và các trường hợp khác.

KHI NÀO CẦN THAM VẤN BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ?
Tờ hướng dẫn sử dụng nêu tóm tắt các thông tin quan trọng của thuốc. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.
HẠN DÙNG CỦA THUỐC: 48 tháng kể từ ngày sản xuất.

CƠ SỞ SẢN XUẤT:
DOMESCO
CÔNG TY CỔ PHẦN XUẤT NHẬP KHẨU Y TẾ DOMESCO
Địa chỉ: Số 66, Quốc lộ 30, Phường Mỹ Phú, Thành phố Cao Lãnh, Tỉnh Đồng Tháp
Điện thoại: 0277. 3851950

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC: 22/02/2018.