

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx – THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

BIVOGYL

ĐỀ XA TÂM TAY TRẺ EM.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

THÀNH PHẦN:

Thành phần chính: Spiramycin 750.000 IU, Metronidazole 125 mg.

Thành phần tá dược: maize starch, mannitol, microcrystalline cellulose 101, povidone k30, sodium starch glycolate, magnesium stearate, talc, hypromellose 6cps, polyethylene glycol 400, titanium dioxide, erythrosine lake, ponceau 4r lake.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim (Viên nén bao phim tròn màu hồng, hai mặt trơn).

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ:

Chỉ định được giới hạn trong các bệnh nhiễm khuẩn xoang miệng cấp tính, mạn tính hoặc tái diễn:

- Áp-xe răng, viêm tấy, viêm mô dưới da hàm dưới, viêm quanh thân răng.
- Viêm lợi, viêm miệng
- Viêm nha chu
- Viêm tuyến nước bọt mang tai, viêm tuyến nước bọt dưới hàm

Điều trị dự phòng:

- Điều trị dự phòng biến chứng nhiễm khuẩn tại chỗ sau phẫu thuật răng-miệng.
- Hiệu quả của thuốc trong dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn chưa được chứng minh.
- Cần lưu ý các khuyến nghị chính thức về việc sử dụng hợp lý thuốc kháng sinh

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Thời gian điều trị có thể từ 5 đến 10 ngày

Người lớn:

4 đến 6 viên mỗi ngày (tức là 3 đến 4,5 triệu IU spiramycin và 500 đến 750 mg metronidazole), chia ra 2 hoặc 3 lần uống trong bữa ăn.

Trong các trường hợp nặng, có thể tăng liều lên 8 viên một ngày.

Trẻ em:

Từ 6 đến 10 tuổi: 2 viên mỗi ngày (tức là 1,5 triệu IU spiramycin và 250 mg metronidazole).

Từ 10 đến 15 tuổi: 3 viên mỗi ngày (tức là 2,25 triệu IU spiramycin và 375 mg metronidazole).

Điều trị dự phòng biến chứng nhiễm khuẩn tại chỗ sau phẫu thuật răng miệng:

Người lớn: 4 đến 6 viên mỗi ngày, chia ra 2 hoặc 3 lần uống trong bữa ăn.

Trẻ em:

Từ 6 đến 10 tuổi: 2 viên mỗi ngày (tức là 1,5 triệu IU spiramycin và 250 mg metronidazole).

Từ 10 đến 15 tuổi: 3 viên mỗi ngày (tức là 2,25 triệu IU spiramycin và 375 mg metronidazole).

Cách dùng: Thuốc dùng qua đường uống trong bữa ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Dị ứng với thuốc nhóm imidazole, spiramycin và/hoặc bất kỳ tá dược nào.
- Trẻ em dưới 6 tuổi, vì không thích hợp với dạng bào chế này.

Thuốc này **THƯỜNG KHÔNG ĐƯỢC KHUYÊN DÙNG** phối hợp với disulfiram, rượu và các thuốc chứa cồn.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG:

Quá mẫn ở da và các phần phụ

- Phản ứng dị ứng, bao gồm sốc phản vệ, có thể xảy ra và có khi đe dọa đến tính mạng. Trong những trường hợp này, nên ngưng dùng metronidazole và cho điều trị thích hợp.
- Các phản ứng da nghiêm trọng bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp (AGEP) đã được báo cáo với spiramycin/metronidazole. Bệnh nhân cần được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng và cần theo dõi chặt chẽ về da.
- Sự xuất hiện các dấu hiệu hoặc triệu chứng của hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell (như phát ban tiến triển thường kèm theo bong nước hoặc tổn thương niêm mạc) hoặc AGEP (hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp) thì cần phải ngừng điều trị và không nên dùng thuốc nào khác có chứa spiramycin hoặc metronidazole một mình hay kết hợp.

Hệ thần kinh trung ương

- Nếu có các triệu chứng gợi ý về bệnh não hoặc hội chứng não xảy ra, cần đánh giá lại ngay lập tức cách xử trí cho bệnh nhân và ngưng điều trị bằng metronidazole.
- Các trường hợp bệnh não đã được báo cáo với metronidazole sau tiếp thị. Các trường hợp thay đổi MRI liên quan đến bệnh não cũng đã được quan sát thấy. Các tổn thương quan sát được thường là ở tiểu não (đặc biệt là trong nhân răng cưa) và trong gò sau của thể chai. Hầu hết các trường hợp bệnh não và thay đổi MRI đều có hồi phục sau khi ngừng điều trị. Trường hợp đặc biệt gây ra tử vong đã được báo cáo.
- Cần theo dõi sự xuất hiện của các dấu hiệu gợi ý bệnh não hoặc tình trạng xấu đi ở những bệnh nhân bị bệnh thần kinh trung ương.
- Trong trường hợp viêm màng não vô trùng việc cho tái điều trị bằng metronidazole không được khuyến cáo hoặc cần được đánh giá lại nguy cơ và lợi ích trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng.

Hệ thần kinh ngoại vi

Cần theo dõi sự xuất hiện của các dấu hiệu gợi ý các bệnh lý thần kinh ngoại vi, đặc biệt trong trường hợp điều trị kéo dài bổ sung trên 10 ngày hoặc ở các bệnh nhân có các tình trạng thần kinh ngoại vi nặng, mạn tính hoặc tiến triển.

Rối loạn tâm thần

- Các phản ứng tâm thần với hành vi nguy hiểm có thể xảy ra cho bệnh nhân ngay sau khi bắt đầu điều trị, đặc biệt trong trường hợp có tiền sử tâm thần. Cần ngưng điều trị bằng metronidazole, thông báo bác sĩ và thực hiện ngay lập tức các biện pháp điều trị cần thiết.

Huyết học

- Trong trường hợp có tiền sử rối loạn huyết học, khi điều trị bằng liều cao và/ hoặc điều trị kéo dài, cần thực hiện xét nghiệm máu thường xuyên, đặc biệt là kiểm soát công thức bạch cầu.
- Trong trường hợp giảm bạch cầu, việc muốn tiếp tục điều trị phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng.

Kéo dài khoảng QT

- Các trường hợp kéo dài QT đã được báo cáo ở các bệnh nhân dùng thuốc kháng sinh macrolid, bao gồm spiramycin.
- Thận trọng khi được điều trị bằng spiramycin ở các bệnh nhân đã biết có các yếu tố nguy cơ về kéo dài QT như:
 - + Mất cân bằng điện giải chưa được điều chỉnh (như hạ kali máu, hạ magesi máu),
 - + Hội chứng kéo dài QT bẩm sinh,
 - + Các bệnh về tim (như suy tim, nhồi máu cơ tim, nhịp tim chậm).
 - + Dùng kết hợp với các thuốc được biết là gây kéo dài khoảng QT (như các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và III, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, một số thuốc kháng sinh, một số thuốc chống rối loạn thần kinh),
 - + Những người già, trẻ sơ sinh và phụ nữ có thể nhạy cảm hơn với sự kéo dài khoảng QT.

Thiếu enzym G6PD

- Các trường hợp tán huyết cấp đã được báo cáo khi dùng spiramycin đường uống hoặc tiêm ở các đối tượng thiếu enzym G6PD. Do đó, không nên cho dùng thuốc này và phải dùng phương pháp điều trị thay thế khác nếu có.

Trong trường hợp không có sự thay thế, phải xem xét quyết định cho từng bệnh nhân về nguy cơ tán huyết và tiềm năng lợi ích điều trị. Nếu việc dùng thuốc thật sự là cần thiết thì cần phải có biện pháp phát hiện sự tán huyết.

Tương tác thuốc

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

Rối loạn gan:

Đã có báo cáo về các trường hợp nhiễm độc gan nặng/suy gan cấp, bao gồm các trường hợp tử vong khởi phát rất nhanh sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc metronidazole dùng toàn thân cho các bệnh nhân có hội chứng Cockayne. Do đó chỉ nên dùng metronidazole cho những đối tượng này sau khi đánh giá toàn diện về lợi ích và nguy cơ và khi không có phương pháp điều trị thay thế khác. Cần thực hiện xét nghiệm chức năng gan ngay trước, trong và sau khi hoàn tất điều trị, cho đến khi chức năng gan nằm trong giới hạn bình thường, hoặc cho đến khi các trị số trở về ban đầu. Nếu các xét nghiệm về chức năng gan tăng cao rõ rệt trong quá trình điều trị thì phải ngưng dùng thuốc.

Cần hướng dẫn các bệnh nhân có hội chứng Cockayne phải báo cáo ngay với bác sĩ về bất kỳ triệu chứng nào có tiềm năng tổn thương gan và ngừng dùng metronidazole

Thay đổi xét nghiệm cận lâm sàng

Metronidazol có thể làm bất động các vi khuẩn Treponema tạo nên phản ứng dương tính giả của xét nghiệm Nelson.

Cảnh báo về tá dược

Sản phẩm có sử dụng tá dược Ponceau 4R lake nên Có thể gây các phản ứng dị ứng
Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi đơn vị phân liều, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'.

TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai:

Có thể xem xét sử dụng thuốc này cho phụ nữ mang thai nếu cần thiết bất kể thời hạn thai kỳ.

Metronidazol

Trong các nghiên cứu lâm sàng, việc phân tích một số lớn các trường hợp mang thai tiếp xúc với thuốc dường như không thấy có tác dụng gây dị tật hoặc độc tính nào của metronidazole. Tuy nhiên các nghiên cứu này chưa thể loại trừ các nguy cơ. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy metronidazole không có bất kỳ tác dụng gây quái thai nào.

Spiramycin

Có thể xem xét dùng spiramycin trong khi mang thai nếu cần thiết. Thật vậy, cho đến nay việc sử dụng rộng rãi spiramycin trong khi mang thai không thấy có tác dụng gây dị tật hoặc độc hại thai nhi.

Phụ nữ cho con bú

Do metronidazole và spiramycin bài tiết qua sữa mẹ, nên tránh dùng thuốc này trong thời kỳ cho con bú.

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

Thuốc có tiềm năng gây các tác dụng phụ chóng mặt, lú lẫn, ảo giác, co giật hoặc rối loạn thị giác. Cần khuyến bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nếu như bị các vấn đề này.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:

Liên quan spiramycin

Thận trọng khi kết hợp

+ Các thuốc gây xoắn đỉnh: Thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), thuốc chống loạn nhịp nhóm III (amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), sultopride (thuốc an thần benzamide), các chất khác có thể gây xoắn đỉnh (các chất chứa arsenic, bepridil, cisapride, diphémanil), dolasetron IV, erythromycin IV, levofloxacin, mizolastine, moxifloxacin, prucalopride, toremifene, vincamine IV) làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất bao gồm xoắn đỉnh

+ Levodopa: Khi kết hợp với carbidopa gây ức chế sự hấp thu carbidopa làm giảm nồng độ levodopa trong huyết tương. Cần theo dõi trên lâm sàng và điều chỉnh liều dùng levodopa.

Liên quan metronidazol

Hiệu ứng antabuse

Các loại thuốc gây hiệu ứng antabuse với rượu là rất nhiều và không nên dùng kết hợp với rượu.

Không nên kết hợp

Rượu (uống hoặc trong tá dược)

Hiệu ứng antabuse (nóng, đỏ, nôn, nhịp tim nhanh). Cần tránh dùng các thức uống có chứa cồn và các loại thuốc có chứa cồn. Có tính đến việc thải trừ hoàn toàn thuốc bằng cách tham khảo thời gian bán thải trước khi uống thức uống có cồn hoặc thuốc có chứa cồn

Busulfan

Khi dùng busulfan liều cao: metronidazole làm tăng gấp đôi nồng độ busulfan.

Disulfiram

Nguy cơ bị các cơn rối loạn tâm thần cấp hoặc nhâm lẫn, có thể hồi phục khi ngưng dùng kết hợp.

Không nên sử dụng đồng thời metronidazol với busulfan và disulfiram. Bệnh nhân nên được khuyến khích không nên uống rượu trong khi điều trị metronidazole và ít nhất 48 giờ sau đó

Thận trọng khi dùng kết hợp

Các thuốc chống co giật gây cảm ứng enzym gan

Các chất gây cảm ứng enzym gan làm giảm nồng độ trong huyết tương của metronidazole do làm tăng chuyển hóa ở gan.

Cần theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều metronidazole thích hợp trong khi điều trị với và sau khi ngưng các thuốc gây cảm ứng enzym gan.

Rifampicin

Rifampicin làm giảm nồng độ metronidazole trong huyết tương do làm tăng chuyển hóa ở gan.

Cần theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều metronidazole thích hợp trong khi điều trị với và sau khi ngưng các thuốc gây cảm ứng enzym gan.

Lithium

Làm tăng nồng độ lithium trong máu có thể đạt đến liều độc với các dấu hiệu quá liều lithium

Cần theo dõi nồng độ lithium trong máu và điều chỉnh liều lượng lithium thích hợp.

Cần xem xét khi kết hợp

Fluoro-uracil (và ngoại suy với, tegafur và capecitabine)

Làm tăng độc tính của fluorouracil do làm giảm độ thanh thải của thuốc.

Vấn đề đặc biệt về mất cân bằng INR

Nhiều trường hợp tăng hoạt tính thuốc chống đông đường uống đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng thuốc kháng sinh. Trong bối cảnh nhiễm khuẩn hoặc viêm đáng kể, tuổi tác và tổng trạng của bệnh nhân dường như là yếu tố nguy cơ. Trong những trường hợp này, khi xảy ra mất cân bằng INR có vẻ khó phân biệt được là do bệnh lý truyền nhiễm hay do cách điều trị. Tuy nhiên, một số nhóm thuốc kháng sinh có liên quan nhiều hơn, bao gồm các kháng sinh fluoroquinolone, các macrolide, các cycline, cotrimoxazole và một số cephalosporine.

Ảnh hưởng xét nghiệm cận lâm sàng

Metronidazol có thể làm bất động các vi khuẩn Treponema và cho kết quả dương tính giả với 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:

Các tác dụng phụ sắp xếp theo phân loại và tần suất được liệt kê trong bảng sau:

Phân loại rối loạn	Thường gặp ($\geq 1/100$ – $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10000$ – $< 1/1000$)	Rất hiếm gặp ($< 1/10000$)	Tần suất chưa rõ
Do spiramycin					
Máu và hệ bạch huyết					Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu tán huyết
Hệ thần kinh	Rất thường gặp dị cảm thoáng qua	Rối loạn vị giác tạm thời			
Tim mạch					Kéo dài khoảng QT, loạn nhịp thất, nhịp nhanh thất, xoắn đỉnh có thể đưa đến ngưng tim
Đường tiêu hóa	Đau bụng, buồn nôn, đau dạ dày, tiêu chảy.			Viêm đại tràng giả mạc	
Gan – mật				Bất thường xét nghiệm chức năng gan	Ú mật, viêm gan hỗn hợp, đôi khi tiêu tế bào gan.
Da và mô dưới da	Phát ban.				Nổi mào đay, ngứa ngáy, phù mạch, sốc phản vệ, hội chứng steven - Johson, hội chứng Lyell, Hội chứng ngoại ban mụn mủ cấp.
Do metronidazole					
Máu và hệ bạch huyết				Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu,	Giảm bạch cầu

Phân loại rối loạn	Thường gặp ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10000 - < 1/1000$)	Rất hiếm gặp ($< 1/10000$)	Tần suất chưa rõ
				giảm toàn thể huyết cầu	
Hệ miễn dịch.			Phản ứng phản vệ		Phù mạch, nổi mày đay, sốt.
Chuyển hóa và dinh dưỡng.					Chán ăn
Tâm thần				Rối loạn tâm thần, lú lẫn và ảo giác.	Trạng thái trầm cảm.
Hệ thần kinh				Bệnh não (lú lẫn, sốt, đau đầu, ảo giác, tê liệt, nhạy cảm ánh sáng, rối loạn thị giác và chuyển động, cứng cổ) và hội chứng tiểu não bán cấp (như thất điều, loạn ngôn, suy thoái dáng đi, rung giật nhãn cầu và run) có hồi phục. Buồn ngủ, choáng váng, co giật.	Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên hoặc co giật kiểu động kinh thoáng qua Trong hầu hết các trường hợp, đều có hồi phục khi ngưng thuốc hoặc giảm liều. Viêm màng não vô khuẩn.
Mắt				Rối loạn thị giác như nhìn đôi, cận thị thoáng qua.	Bệnh thần kinh thị giác/ viêm thần kinh.
Tai và mê đạo					Suy giảm thính lực/ điếc (bao gồm thần kinh cảm giác), ù tai.
Đường tiêu hóa					Rối loạn vị giác, viêm niêm mạc miệng, lưỡi trắng, buồn nôn, nôn,

Phân loại rối loạn	Thường gặp ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10000 - < 1/1000$)	Rất hiếm gặp ($< 1/10000$)	Tần suất chưa rõ
					rối loạn tiêu hóa như đau thượng vị và tiêu chảy.
Gan – mật				Tăng enzym gan (AST, ALT, phosphatase kiềm), ứ mật hoặc viêm gan hỗn hợp và tổn thương tế bào gan, vàng da và viêm tụy có hồi phục. Đôi khi suy gan phải ghép gan.	Viêm gan ứ mật, hỗn hợp hoặc hiếm khi tiêu tế bào gan.
Da và mô dưới da				Phát ban, mụn giộp, ngứa ngáy, nóng bừng	Hồng ban đa dạng, hội chứng steven - Johnson, hội chứng hoại tử da nhiễm độc.
Cơ – xương khớp				Đau cơ, đau khớp	
Thận và tiết niệu				Sạm màu nước tiểu (do chất chuyển hóa).	

Báo cáo phản ứng có hại (ADR): Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia".

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 đối với spiramycin hoặc metronidazole.

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

Rối loạn liên quan với spiramycin:

Liều độc của spiramycin chưa được biết.

Có thể có các dấu hiệu ở đường tiêu hóa sau khi dùng liều cao, như buồn nôn, ói mửa, tiêu chảy.

Các trường hợp kéo dài khoảng QT, có thể giảm đi khi ngưng điều trị, đã được nhận thấy trên trẻ sơ sinh được điều trị với liều cao spiramycin và sau khi tiêm tĩnh mạch spiramycin trên các đối tượng có nguy cơ kéo dài khoảng QT. Do đó, nếu xảy ra quá liều spiramycin, nên dùng điện tâm đồ để đo khoảng QT, đặc biệt là khi có sự hiện diện của các yếu tố nguy cơ khác (hạ kali máu, kéo dài khoảng QT bẩm sinh, phối hợp với thuốc làm kéo dài khoảng QT và/hoặc gây xoắn đỉnh).

Rối loạn liên quan với metronidazole:

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 ói mửa, thất điều và mất định hướng nhẹ.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Mã ATC: J01F A04. Nhóm thuốc: Thuốc kháng sinh kết hợp spiramycin và metronidazole.

Đây là thuốc phối hợp giữa spiramycin, một kháng sinh thuộc nhóm macrolide, và metronidazole, một kháng sinh thuộc nhóm nitro-5-imidazole dành riêng cho nhiễm khuẩn răng-miệng.

Phổ hoạt tính kháng khuẩn

Spiramycin: Spiramycin là kháng sinh nhóm macrolid, có phổ kháng khuẩn tương tự phổ kháng khuẩn của erythromycin, mặc dầu *in vitro* tác dụng kém hơn erythromycin trên một số chủng vi khuẩn nhạy cảm. Spiramycin có tác dụng chống lại *Toxoplasma gondii*. Thuốc có tác dụng kìm khuẩn trên vi khuẩn đang phân chia tế bào. Cơ chế tác dụng của thuốc là tác dụng trên các tiểu đơn vị 50 S của ribosom vi khuẩn và ngăn ngừa 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 khuẩn rất thấp, Spiramycin có tác dụng kháng các chủng Gram dương, các chủng Coccus như *Staphylococcus*, *Pneumococcus*, *Meningococcus*, phần lớn chủng *Gonococcus*, 75% chủng *Streptococcus* và *Enterococcus*. Các chủng *Bordetella pertussis*, *Corynebacteria*, *Chlamydia*, *Actinomyces*, một số chủng *Mycoplasma* và *Toxoplasma* cũng nhạy cảm với Spiramycin. Tuy nhiên tác dụng ban đầu này đã bị suy giảm do sử dụng lan tràn erythromycin. 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 đề kháng chéo giữa spiramycin, erythromycin và oleandomycin. Tuy nhiên các chủng vi khuẩn kháng erythromycin đôi lúc vẫn còn nhạy cảm với spiramycin.

Metronidazol: Metronidazol là một kháng sinh họ 5- nitro-imidazol ngoài tác dụng trên các nguyên sinh động vật còn tác dụng trên các vi khuẩn thường gây bệnh vùng răng miệng như: *Clostridium*, *C. perfringens*, *bifidobacterium bifidum*, *Eubacterium*, *Bacteroides fragilis*, *melaninogenicus*, *Pneumocintes*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *peptostreptococcus*, *Peptococcus*. Đề kháng bởi các trực khuẩn kỵ khí không bắt buộc và trực khuẩn hiếu khí.

Khi phối hợp 2 chất thấy có sự hiệp lực ức chế một số vi khuẩn như *Bacteroides fragilis* rất đáng kể.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Spiramycin:

Hấp thu

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

Phân bố

Sau khi uống liều spiramycin 6 triệu IU, nồng độ đỉnh trong huyết tương là 3,3 µg/ml. Thời gian bán thải khoảng 8 giờ.

Spiramycin không đi qua dịch não tủy. Thuốc đi vào sữa mẹ. Gắn kết protein huyết tương thấp (10%). Thuốc khuếch tán rất tốt qua nước bọt và các mô (phổi: 20 - 60 µg/g, amidan: 20 - 80 µg/g, các xoang bị nhiễm: 75 - 110 µg/g, xương: 5 - 100 µg /g). Thuốc vẫn còn nằm trong tủy, gan và thận từ 5 đến 7 µg/g sau khi ngưng điều trị 10 ngày

Các kháng sinh Macrolide thâm nhập và tích tụ trong các thực bào (bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào màng bụng và phế nang). Nồng độ thuốc trong thực bào là cao ở người. Những tính chất này giải thích được tác dụng của các macrolid đối với các vi khuẩn nội bào.

Chuyển hóa

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

Đào thải

Thuốc được thải trừ qua nước tiểu khoảng 10% liều uống. Thải trừ qua mật rất nhiều nồng độ cao hơn nồng độ trong huyết thanh từ 15 đến 40 lần. Thuốc hiện diện với số lượng nhiều trong phân.

Metronidazole

Hấp thu:

Metronidazole được hấp thu nhanh chóng sau khi uống, ít nhất khoảng 80% trong 1 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống tương tự như khi tiêm tĩnh mạch với liều tương đương.

Sinh khả dụng đường uống là 100% và không thay đổi đáng kể khi uống cùng lúc với thức ăn.

Phân bố

Khoảng 1 giờ sau dùng liều duy nhất 500 mg, nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được, trung bình là 10 µg/ml. Sau 3 giờ, nồng độ trong huyết thanh trung bình là 13,5 µg/ml. Thời gian bán thải từ 8 - 10 giờ, gắn kết protein máu ít: dưới 20%

Thể tích phân bố rộng rãi khoảng 40 lít (tức là 0,65 lít/kg).

Thuốc khuếch tán nhanh và nhiều trong: 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. Metronidazole đi qua nhau thai và đi vào sữa mẹ.

Chuyển hóa

Thuốc được chuyển hóa chủ yếu ở gan bằng sự oxy hóa, thành hai hợp chất chính:

- Chất chuyển hóa hydroxy là chất chuyển hóa chính, có hoạt tính diệt khuẩn trên vi khuẩn kỵ khí khoảng 30 % của metronidazole, và thời gian bán thải khoảng 11 giờ.
- Chất chuyển hóa acid, với số lượng nhỏ và có hoạt tính diệt khuẩn khoảng 5% của metronidazol.

Thải trừ

Thuốc được bài tiết với nồng độ cao qua gan và mật. bài tiết qua ruột và phân ít. Bài tiết nhiều qua nước tiểu ở dạng nguyên vẹn và các chất chuyển hóa oxy hóa ước khoảng 35 đến 65% liều dùng.

Khuếch tán vào các mô vùng răng miệng:

Hai hoạt chất spiramycin và metronidazole của thuốc này tập trung nhiều trong nước bọt, mô nướu và xương ổ răng.

Hai giờ sau khi uống 2 viên thuốc kết hợp này, nồng độ spiramycin và metronidazole đo được ở huyết thanh người và các môi trường có kết quả được biểu thị bằng µg/ ml hoặc µg/g như sau:

Nồng độ	Huyết thanh	Nước bọt	Nước	Xương ổ răng
Spiramycin	$0,68 \pm 0,22$	$1,54 \pm 0,41$	$26,63 \pm 9,65$	$113,9 \pm 41,16$
Metronidazole	$35,03 \pm 12,35$	$15,32 \pm 3,16$	$7,43 \pm 6,34$	$5,73 \pm 2,72$

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 3 vỉ x 10 viên; Hộp 10 vỉ x 10 viên;
Hộp 1 chai HPDE x 100 viên.

BẢO QUẢN: Nhiệt độ không quá 30°C, tránh ẩm.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: Tiêu chuẩn cơ sở

NHÀ SẢN XUẤT: CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM BV PHARMA.

Địa chỉ: Số 18, Đường Lê Thị Sọc, Ấp 2A, Xã Tân Thạnh Tây, Huyện Củ Chi, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.