



Rx – Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

BIRODOGYL®

Spiramycin 1,5 MIU – metronidazole 250 mg
Viên nén bao phim

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

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

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất:

Spiramycin 1,5 MIU

Metronidazole 250 mg

Thành phần tá dược: Tinh bột ngô, povidone K30, sodium croscarmellose, colloidal silica khan, sorbitol, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, hypromellose, macrogol 6 000, titanium dioxide.

DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén bao phim, hình tròn, màu trắng đến trắng kem, một mặt có ký hiệu "RPR 106".

CHỈ ĐỊNH:

Chỉ định điều trị của thuốc này dựa vào hoạt tính kháng khuẩn và các đặc tính dược động học. Các chỉ định này còn được cân nhắc theo những nghiên cứu lâm sàng đã được thực hiện đối với thuốc, và vị trí của nó trong phạm vi các loại kháng sinh sẵn có hiện nay.

Điều trị bệnh

Chỉ định chỉ giới hạn đối với các nhiễm trùng đường miệng cấp tính, mạn tính hoặc tái phát:

- áp xe răng, viêm tấy, viêm mô tế bào ở hàm, viêm quanh thân răng,
- viêm nướu răng, viêm miệng,
- viêm nha chu,
- viêm tuyến mang tai, viêm tuyến dưới hàm trên.

Điều trị dự phòng

Điều trị dự phòng các biến chứng nhiễm trùng hậu phẫu cục bộ sau phẫu thuật răng miệng.

Tính hiệu quả của thuốc trong dự phòng viêm nội tâm mạc do nhiễm khuẩn chưa được thiết lập.

Các khuyến cáo chính thức về cách sử dụng phù hợp của kháng sinh nên được cân nhắc.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

Điều trị bệnh:

NGƯỜI LỚN VÀ TRẺ EM TRÊN 15 TUỔI:

- 2 đến 3 viên mỗi ngày chia thành hai đến ba liều, uống trong bữa ăn (nghĩa là 3 đến 4,5 MIU spiramycin và 500 đến 750 mg metronidazole).

- Trong trường hợp nặng, liều dùng có thể được tăng lên đến 4 viên một ngày.

Điều trị dự phòng các biến chứng nhiễm trùng hậu phẫu cục bộ sau phẫu thuật răng miệng:

NGƯỜI LỚN VÀ TRẺ EM TRÊN 15 TUỔI: 2 đến 3 viên mỗi ngày chia thành hai đến ba liều, uống trong bữa ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Thuốc không được sử dụng trong các trường hợp sau đây:

- Quá mẫn với imidazole, spiramycin và/hoặc bất cứ tá dược nào khác,
- Trẻ em dưới 15 tuổi.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Quá mẫn / da và mô dưới da

- Phản ứng dị ứng, bao gồm sốc phản vệ, có thể xảy ra và đe dọa đến tính mạng (xem mục Tác dụng không mong muốn của thuốc). Nếu xảy ra phản ứng dị ứng, phải ngưng sử dụng metronidazole và cần bắt đầu điều trị y khoa thích hợp.

- Các phản ứng thuốc trầm trọng ở da bao gồm hội chứng Stevens – Johnson, hoại tử ngoại bì nhiễm độc, và chứng mụn mủ đỏ da toàn thân cấp tính đã được báo cáo khi sử dụng spiramycin. Nếu xuất hiện các triệu chứng của hội chứng Stevens – Johnson hoặc hoại tử ngoại bì nhiễm độc (như nổi ban tiến triển ở da thường đi kèm với mụn nước hoặc các tổn thương ở niêm mạc) khi bắt đầu sử dụng Birodogyl, phải ngưng thuốc ngay và theo dõi sát các phản ứng ở da. Phải nghi ngờ chứng mụn mủ đỏ da toàn thân cấp

tính ở những bệnh nhân bị sốt, nổi ban toàn thân có liên quan đến những nốt mụn mủ xuất hiện lúc bắt đầu điều trị (xem mục Tác dụng không mong muốn của thuốc); phải ngưng điều trị và bất cứ việc sử dụng spiramycin sau này, riêng lẻ hoặc kết hợp, đều bị chống chỉ định.

Kéo dài khoảng QT

Các trường hợp kéo dài khoảng QT đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng các macrolid bao gồm spiramycin. Phải thận trọng khi sử dụng spiramycin ở những bệnh nhân có nguy cơ kéo dài khoảng QT như:

- mất cân bằng điện giải không hiệu chỉnh được (ví dụ hạ kali máu, hạ magnesi máu)
 - hội chứng khoảng QT dài bẩm sinh
 - bệnh tim (ví dụ suy tim, nhồi máu cơ tim, chậm nhịp tim)
 - cùng sử dụng những thuốc được biết làm kéo dài khoảng QT (ví dụ các thuốc điều trị rối loạn nhịp tim nhóm III và IA, các thuốc chống trầm cảm ba vòng, một số thuốc kháng sinh, một số thuốc chống loạn thần)
- Những bệnh nhân cao tuổi, trẻ sơ sinh và phụ nữ có thể nhạy cảm hơn với tác động kéo dài khoảng QT được hiệu chỉnh.

Hệ gan mật

Ở những người mắc hội chứng Cockayne đã có báo cáo các trường hợp suy gan cấp hoặc độc gan nặng, bao gồm những trường hợp có kết cục tử vong với khởi phát nhanh lúc bắt đầu điều trị metronidazole dùng đường toàn thân. Vì thế ở những bệnh nhân này chỉ sử dụng metronidazole sau khi đã đánh giá cẩn thận tỷ số lợi ích/nguy cơ và chỉ khi không có sẵn biện pháp điều trị thay thế. Các xét nghiệm chức năng gan phải được thực hiện trước khi, trong khi và sau khi hoàn thành điều trị thuốc cho đến khi chức năng gan vẫn trong giới hạn bình thường hoặc cho đến khi trở lại như giá trị lúc ban đầu. Nếu các xét nghiệm chức năng gan tăng lên rõ rệt trong khi điều trị, phải ngừng thuốc này.

Các bệnh nhân mắc hội chứng Cockayne được khuyến cáo phải ngừng điều trị thuốc và thông báo ngay lập tức cho bác sĩ điều trị khi có bất cứ dấu hiệu tổn thương gan nào.

Hệ thần kinh

- Nếu xảy ra các triệu chứng gợi ý bệnh não hoặc hội chứng tiểu não (ví dụ mất điều hòa, rối loạn ngôn ngữ, rối loạn dáng đi, rung giật nhãn cầu, run, chóng mặt, lú lẫn, co giật, bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên, nhức đầu (xem Tác dụng không mong muốn của thuốc), việc điều trị cho bệnh nhân phải được đánh giá lại ngay lập tức và phải ngừng điều trị bằng metronidazole.

- Trong suốt quá trình điều trị dài hạn, bệnh nhân phải được giám sát sự xuất hiện các dấu hiệu gợi ý bệnh thần kinh trung ương hoặc ngoại biên (dị cảm, thất điều, chóng mặt, co giật).

- Nếu xảy ra viêm màng não không do nhiễm khuẩn khi điều trị bằng metronidazole, không được điều trị thuốc này nữa, và đối với bệnh nhân bị nhiễm khuẩn nghiêm trọng, cần đánh giá tỷ số lợi ích/nguy cơ.

Hệ thần kinh ngoại biên

- Cần theo dõi các dấu hiệu gợi ý bệnh lý thần kinh ngoại biên, đặc biệt trong trường hợp điều trị kéo dài hoặc ở những bệnh nhân mắc bệnh thần kinh ngoại biên nặng, mãn tính hoặc tiến triển.

Rối loạn tâm thần

- Phản ứng loạn tâm thần ở những bệnh nhân với hành vi nguy cơ cao có thể xảy ra khi bắt đầu dùng liều đầu tiên của đợt điều trị, nhất là ở những người có tiền sử rối loạn tâm thần (xem mục Tác dụng không mong muốn của thuốc). Nếu điều này xảy ra, phải ngưng sử dụng metronidazole, bác sĩ phải được thông báo và thực hiện ngay các biện pháp điều trị cần thiết.

Ảnh hưởng về huyết học

- Ở những bệnh nhân có tiền sử rối loạn huyết học, và ở những bệnh nhân đã được điều trị bằng liều cao và/hoặc kéo dài, các xét nghiệm máu nên được thực hiện thường xuyên, đặc biệt là công thức bạch cầu phân biệt.

- Ở những bệnh nhân bị giảm bạch cầu, việc tiếp tục điều trị phụ thuộc vào độ nặng của nhiễm khuẩn.

Thiếu hụt enzym G6PD

- Các trường hợp bị tán huyết cấp đã được báo cáo ở những bệnh nhân thiếu G6PD và sử dụng spiramycin đường uống hoặc đường tiêm. Vì vậy, không được kê toa spiramycin và khuyến cáo dùng một điều trị thay thế khác, nếu có thể.

- Nếu không có lựa chọn thay thế, việc quyết định phải cân nhắc nguy cơ tán huyết và các lợi ích điều trị mong đợi tùy theo từng trường hợp. Nếu việc kê đơn thuốc này là cần thiết, phải theo dõi giám sát khả năng khởi phát tán huyết.

Tá được với tác dụng đã biết

Vì thuốc này có chứa sorbitol, không khuyến cáo dùng cho những bệnh nhân không dung nạp fructose (bệnh di truyền hiếm gặp).

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol (23 mg) natri mỗi viên; tức là về cơ bản nó là thuốc 'không có natri'.

Tương tác với các thuốc khác

Dùng đồng thời metronidazole với alcohol, với busulfan, hoặc với disulfiram không được khuyến cáo (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Tương tác với các xét nghiệm cận lâm sàng

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

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

Thời kỳ mang thai

Nếu cần thiết, các thuốc này có thể được dùng trong suốt thời kỳ mang thai, 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 dường 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. Cho nên, metronidazole có thể được kê đơn trong suốt thời kỳ mang thai nếu cần thiết.

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

SPIRAMYCIN

Nếu cần thiết, việc sử dụng spiramycin có thể được cân nhắc trong thời kỳ mang thai. Cho đến nay, sử dụng rộng rãi spiramycin trong suốt thời kỳ mang thai không cho thấy xảy ra tác dụng gây quái thai hoặc gây độc tính cho thai nhi có liên quan đến thuốc này.

Thời kỳ cho con bú

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

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

Bệnh nhân nên được cảnh báo về những nguy cơ có thể có như chóng mặt, lú lẫn, ảo giác, co giật hoặc rối loạn tầm nhìn và nên được khuyên không lái xe hoặc vận hành máy móc nếu những rối loạn này xảy ra.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

LIÊN QUAN ĐẾN SPIRAMYCIN

Những phối hợp yêu cầu thận trọng khi sử dụng

+ Levodopa

Phối hợp với carbidopa: ức chế độ hấp thu của carbidopa và làm giảm nồng độ levodopa trong huyết tương. Các thông số lâm sàng nên được theo dõi và liều levodopa nên được điều chỉnh nếu cần thiết.

+ Những thuốc được biết làm kéo dài khoảng QT

Spiramycin, giống như các thuốc nhóm macrolide khác, phải thận trọng khi sử dụng đồng thời với những thuốc đã được biết làm kéo dài khoảng QT (ví dụ các thuốc điều trị rối loạn nhịp tim nhóm III và IA, các thuốc chống trầm cảm ba vòng, một số thuốc kháng sinh, một số thuốc chống loạn thần) (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

LIÊN QUAN ĐẾN METRONIDAZOLE

Tác động chống lạm dụng

Nhiều thuốc gây tác động chống lạm dụng với alcohol. Khuyến cáo không sử dụng thuốc này với alcohol.

Những phối hợp không thích hợp

+ Alcohol (đồ uống hoặc tá dược)

Tác động chống lạm dụng (nóng, đỏ bừng, nôn ói, tim đập nhanh). Phải tránh dùng các đồ uống có alcohol hoặc thuốc có chứa alcohol.

+ Busulfan

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

+ Disulfiram

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

Những phối hợp cần phải thận trọng khi sử dụng

+ Các thuốc chống co giật gây cảm ứng enzym (carbamazepine, fosphenytoin, phenobarbital, phenytoin, primidone)

Các thuốc chống co giật làm tăng chuyển hóa metronidazole tại gan, nên làm giảm nồng độ của metronidazole trong huyết thanh.

Theo dõi lâm sàng và, nếu cần, điều chỉnh liều metronidazole trong thời gian điều trị với các thuốc chống co giật gây cảm ứng enzym và sau khi đã ngưng thuốc này.

+ Rifampicin

Rifampicin làm tăng chuyển hóa metronidazole tại gan, nên làm giảm nồng độ của metronidazole trong huyết thanh.

Theo dõi lâm sàng và, nếu cần, việc điều chỉnh liều metronidazole nên được thực hiện trong suốt quá trình điều trị bằng rifampicin và sau khi đã ngưng thuốc này.

+ Lithium

Nồng độ lithium trong huyết thanh 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 huyết thanh và, nếu cần, chỉnh liều lithium.

Phối hợp cần cân nhắc

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

Độc tính của 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 chống đông máu đường uống đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng kháng sinh. Bối cảnh của nhiễm khuẩn hoặc 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 hoặc 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 KỲ CỦA THUỐC

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỳ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

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 $\geq 10\%$; thường gặp $\geq 1\%$ và $<10\%$; ít gặp $\geq 0,1\%$ và $<1\%$; hiếm gặp $\geq 0,01\%$ và $<0,1\%$; rất hiếm gặp $<0,01\%$, không rõ (không thể ước lượng tần số từ dữ liệu có sẵn):

LIÊN QUAN ĐẾN SPIRAMYCIN

Rối loạn tiêu hóa

- thường gặp: đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy
- rất hiếm gặp: viêm đại tràng giả mạc đã được báo cáo với dạng thuốc uống.

Rối loạn da và mô dưới da

- thường gặp: phát ban,
- rất hiếm gặp: chứng mụn mủ đỏ da toàn thân cấp tính đã được báo cáo (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
- không rõ: nổi mề đay, ngứa
- hoại tử ngoại bì nhiễm độc,
- hội chứng Stevens-Johnson.

Rối loạn hệ thần kinh

- rất thường gặp: dị cảm từng đợt, thoáng qua,
- thường gặp: cảm giác có vị kim loại thoáng qua

Rối loạn về tim

- không rõ: kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ, rối loạn nhịp thất, nhanh nhịp thất, xoắn đỉnh có thể dẫn đến ngưng tim

Rối loạn về gan

- rất hiếm gặp: bất thường kết quả xét nghiệm chức năng gan
- không rõ: viêm gan ứ mật hoặc hỗn hợp

Rối loạn huyết học

- không rõ: tán huyết cấp tính, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính.

Rối loạn hệ miễn dịch

- không rõ: sốc phản vệ, viêm mạch máu bao gồm ban xuất huyết Henoch-Schonlein.

LIÊN QUAN ĐẾN METRONIDAZOLE

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, biếng ăn,
- viêm tụy, có thể phục hồi được khi ngưng điều trị.

Rối loạn da và mô dưới da

- đỏ bừng, ngứa, phát ban da, thỉnh thoảng có sốt kèm theo,

- nổi mề đay, phù mạch, sốc phản vệ (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc),
- rất hiếm gặp những trường hợp bị chứng mụn mủ đỏ da toàn thân cấp tính (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc),
- nổi ban ở da do dị ứng thuốc,
- hoại tử ngoại bì nhiễm độc,
- hội chứng Stevens-Johnson.

Rối loạn hệ thần kinh

- đau đầu,
- bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên,
- co giật, chóng mặt,
- lú lẫn,
- các trường hợp bị bệnh não và hội chứng tiểu não bán cấp (thất điều, rối loạn vận ngôn, rối loạn dáng đi, rung giật nhãn cầu, run), thường phục hồi được khi ngưng điều trị,
- viêm màng não không do vi khuẩn (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

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 động tự tử ở những trường hợp cá biệt,
- khí sắc trầm cảm.

Rối loạn thị giác

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

Rối loạn ở tai và mê đạo

- giảm hoặc mất thính lực (bao gồm do thần kinh cảm nhận),
- ù tai

Rối loạn huyết học

- giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu.

Rối loạn về gan

- tăng các enzym gan (ALT, AST và alkaline phosphatase), viêm gan ứ mật hoặc hỗn hợp, tổn thương tế bào gan (đôi lúc kèm theo vàng da),
- những trường hợp bị suy gan cần phải ghép gan đã được thấy ở những bệnh nhân điều trị bằng metronidazole kết hợp với các thuốc kháng sinh khác.

Khác

- nước tiểu có thể có màu nâu đỏ do các sắc tố tan trong nước do các chất chuyển hóa của 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.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ khi gặp các tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc. 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. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

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

Nếu xảy ra quá liều, điều trị triệu chứng nên được thực hiện. Do nguy cơ kéo dài khoảng QT, khuyến cáo theo dõi điện tâm đồ ở những người quá liều thuốc.

Tác động liên quan đến spiramycin

Liều gây độc của spiramycin chưa được biết.

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

Những trường hợp khoảng QT kéo dài có thể giảm xuống khi ngưng điều trị đã thấy ở trẻ sơ sinh điều trị bằng liều cao spiramycin và sau khi tiêm tĩnh mạch 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 huyết, kéo dài khoảng QT bẩm sinh, các phối hợp thuốc làm kéo dài khoảng QT và/hoặc gây xoắn đỉnh).

Tác động liên quan đến metronidazole

Những trường hợp sử dụng 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 nôn, thất điều, và mất định hướng nhẹ.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Phối hợp của các chất kháng khuẩn, spiramycin và metronidazole, mã ATC: J01RA04.

Sản phẩm thuốc này là sự phối hợp giữa spiramycin, một kháng sinh thuộc nhóm macrolide, và metronidazole, một kháng sinh thuộc nhóm 5-nitroimidazole, để điều trị các bệnh nhiễm trùng răng miệng.

Phổ hoạt tính kháng khuẩn**SPIRAMYCIN**

Điểm giới hạn MIC phân biệt các chủng nhạy cảm với các chủng trung gian và các chủng này với các chủng đề kháng như sau:

$S \leq 1 \text{ mg/l}$ và $R > 4 \text{ mg/l}$

Tỷ lệ kháng thuốc có thể thay đổi theo địa điểm và 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.

Những số liệu dưới đây chỉ nhằm định hướng về xác suất nhạy cảm của một số chủng loài vi khuẩn đối với kháng sinh này:

Chủng loại vi khuẩn	Tỷ lệ đề kháng ở Pháp (>10%) (mức thay đổi)
<u>Chủng nhạy cảm</u>	
Gram dương hiếu khí	
<i>Bacillus cereus</i>	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
Các chủng Enterococcus	
<i>Rhodococcus equi</i>	50 - 70%
Staphylococci nhạy cảm Methicillin	
Staphylococci* đề kháng Methicillin	
Streptococci nhóm B	70 - 80%
Streptococci chưa phân loại	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	30 - 40%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	35 - 70%
	16 - 31%
Gram âm hiếu khí	
<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Branhamella catarrhalis</i>	
<i>Campylobacter</i>	
<i>Legionella</i>	
<i>Moraxella</i>	
Kỵ khí	
<i>Actinomyces</i>	
<i>Bacteroides</i>	
<i>Eubacterium</i>	30 - 60%
<i>Mobiluncus</i>	
<i>Peptostreptococcus</i>	
<i>Porphyromonas</i>	30 - 40%
<i>Prevotella</i>	
<i>Propionibacterium acnes</i>	
Chủng có nhiều đặc tính khác nhau	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	
<i>Chlamydia</i>	
<i>Coxiella</i>	
Các chủng xoắn khuẩn Leptospire	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<i>Treponema pallidum</i>	
<u>Chủng nhạy cảm trung bình</u>	

(khả năng nhạy cảm trung bình <i>in vitro</i>) Gram âm hiếu khí <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Kỵ khí <i>Clostridium perfringens</i> Chủng có nhiều đặc tính khác nhau <i>Ureaplasma urealyticum</i>	
Chủng đề kháng Gram dương hiếu khí <i>Corynebacterium jeikeium</i> <i>Nocardia asteroides</i> Gram âm hiếu khí <i>Acinetobacter</i> Vi khuẩn đường ruột <i>Haemophilus</i> <i>Pseudomonas</i> Kỵ khí <i>Fusobacterium</i> Chủng có nhiều đặc tính khác nhau <i>Mycoplasma hominis</i>	

* Tỷ lệ đề kháng methicillin xấp xỉ 30 đến 50% cho tất cả các chủng staphylococcus và được tìm thấy chủ yếu ở cơ sở bệnh viện.

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

METRONIDAZOLE

Điểm giới hạn MIC phân biệt các chủng nhạy cảm với các chủng trung gian và các chủng này với các chủng đề kháng như sau:

S ≤ 4 mg/l và R > 4 mg/l

Tỷ lệ kháng thuốc có thể thay đổi theo địa điểm và 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.

Những dữ liệu dưới đây chỉ nhằm định hướng về xác suất nhạy cảm của một số chủng loài vi khuẩn đối với kháng sinh này:

Chủng loại vi khuẩn	Tỷ lệ đề kháng ở Pháp (>10%) (mức thay đổi)
Chủng nhạy cảm Gram âm hiếu khí <i>Helicobacter pylori</i> Kỵ khí <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Bilophila</i> <i>Clostridium</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Eubacterium</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Porphyromonas</i>	 30% 60 - 70% 20 - 30%

Prevotella	
Veillonella	
Chứng đề kháng	
Gram dương hiếu khí	
Actinomyces	
Kỵ khí	
Mobiluncus	
Propionibacterium acnes	
Tác động kháng ký sinh trùng	
Entamoeba histolytica	
Giardia intestinalis	
Trichomonas vaginalis	

Tác dụng hiệp đồng: Nồng độ ức chế tối thiểu trung bình của hai thuốc khi dùng riêng lẻ và phối hợp cho thấy rằng có tác dụng hiệp đồng giữa hai hoạt chất này để ức chế một số chủng vi khuẩn nhạy cảm. Đối với *Bacteroides fragilis* ít hơn khoảng 16 lần spiramycin và khoảng 4 lần metronidazole là đủ.

MIC (µg/ml)		
Chủng Bacteroides	Chủng Melanogenic	<i>Bacteroides fragilis</i>
Metronidazole riêng lẻ	0,25	0,5
Metronidazole + 0,125 µg/ml spiramycin	0,062	0,125
Spiramycin riêng lẻ	2	32
Spiramycin + 0,125 µg/ml metronidazole	0,125	2

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Viên nén Biredogyl chứa hoạt chất (spiramycin và metronidazole) nhiều gấp 2 lần so với viên nén Rodogyl.

SPIRAMYCIN

Hấp thu

Độ hấp thu của spiramycin nhanh nhưng không hoàn toàn. Thức ăn không ảnh hưởng đến độ hấp thu.

Phân bố

Sau khi uống liều 6 MIU, nồng độ đỉnh trong huyết tương là 3,3 µg/ml.

Thời gian bán thải trong huyết tương gần 8 giờ.

Spiramycin không qua được hàng rào máu não. Thuốc được bài tiết trong sữa mẹ.

Thuốc gắn kết kém với protein huyết tương (10%).

Spiramycin được phân bố nhiều trong nước bọt và các mô (phổi: 20-60 µg/g, hạch amidan: 20-80 µg/g, các xoang bị nhiễm khuẩn: 75-110 µg/g, xương: 5-100 µg/g).

Sau khi ngưng điều trị 10 ngày, 5 đến 7 µg/g hoạt chất vẫn còn được giữ lại ở lách, gan và thận.

Các macrolide thâm nhập và tích lũy trong các thực bào (bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào ở phúc mạc và ở phế nang).

Nồng độ bên trong các thực bào ở người cao.

Những đặc tính này giải thích cho tác động của các macrolide lên vi khuẩn nội bào.

Chuyển hóa sinh học

Spiramycin được chuyển hóa ở gan, dẫn đến sự tạo thành các chất chuyển hóa chưa được biết về phương diện hóa học nhưng có hoạt tính.

Bài tiết

- Sự bài tiết qua đường niệu chiếm 10% liều dùng.

- Sự bài tiết qua mật rất cao, nghĩa là gấp 15 đến 40 lần nồng độ trong huyết tương.

- Một lượng đáng kể spiramycin có thể được tìm thấy trong phân.

METRONIDAZOLE

Hấp thu

Sau khi uống, metronidazole hấp thu nhanh chóng, nghĩa là ít nhất 80% trong một giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đo được sau khi uống tương đương với sau khi tiêm tĩnh mạch liều tương đương.

Sinh khả dụng đường uống là 100%. Điều này không bị ảnh hưởng đáng kể bởi lượng thức ăn đồng thời.

Phân bố

Khoảng 1 giờ sau khi uống liều đơn 500 mg, nồng độ đỉnh huyết tương trung bình là 10 µg/ml.

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

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

Thuốc gắn kết kém với protein huyết tương, nghĩa là dưới 20%.

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

Metronidazole được phân bố nhanh chóng và đáng kể vào phổi, thận, gan, da, mật, dịch não tủy, nước bọt, tinh dịch và dịch âm đạo, với nồng độ giống với nồng độ trong huyết thanh.

Metronidazole qua được hàng rào nhau thai và bài tiết trong sữa mẹ.

Chuyển hóa sinh học

Chuyển hóa xảy ra chủ yếu trong gan. Hai hợp chất chính được tạo ra từ sự oxy hóa:

- Chất chuyển hóa 'alcohol' (chất chuyển hóa chính) có hoạt tính kháng khuẩn chống lại vi khuẩn kỵ khí khoảng 30% so với metronidazole, và thời gian bán thải khoảng 11 giờ;

- Chất chuyển hóa 'acid', được tạo ra với một lượng nhỏ, có hoạt tính kháng khuẩn khoảng 5% so với metronidazole.

Bài tiết

Nồng độ trong gan và mật cao. Nồng độ trong ruột già thấp. Sự bài tiết qua phân thấp.

Sự bài tiết chủ yếu qua đường niệu, vì metronidazole và các chất chuyển hóa bị oxy hóa được tìm thấy trong nước tiểu khoảng 35 đến 65% liều dùng.

PHÂN BỐ TRONG KHOANG MIỆNG/Ổ RĂNG

Cả hai thành phần của thuốc này đều được tập trung ở nước bọt, mô lợi và xương ổ răng.

Nồng độ spiramycin và metronidazole được đo trong huyết thanh người và trong các môi trường dưới đây lúc 2 giờ sau khi uống 2 viên Rodogyl. Kết quả được thể hiện bằng µg/ml hoặc µg/g như sau:

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

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 1 vỉ x 10 viên nén bao phim.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

TCCS

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

SANOFI S.R.L

S.S. 17 Km 22, 67019 Scoppito (AQ), Italy (Ý)

