

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx AUCLATYL 200/28,5

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Không dùng thuốc khi đã quá hạn dùng ghi trên nhãn.

1/- **Thành phần công thức thuốc:** Công thức cho 1 gói thuốc bột pha hỗn dịch uống:

Thành phần hoạt chất:

Amoxicilin	200 mg
(tương đương amoxicilin trihydrat compacted	229,6 mg)
Acid clavulanic	28,5 mg
(tương đương Potassium clavulanate with silicon dioxide 1:1	67,83 mg)

Thành phần tá dược:

Aspartam, Crospovidon (Polyplasdon XL 10), Bột hương dâu, Bột hương dứa, Magnesi stearat, Đường trắng vừa đủ 1 gói.

2/- **Dạng bào chế:** Thuốc bột màu trắng đến trắng ngà, khô toi, mùi thơm, vị ngọt.

3/- **Chỉ định:**

AUCLATYL 200/28,5 được chỉ định để điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn ở người lớn và trẻ em (xem phần *Cách dùng, liều dùng, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược lực học*):

- Viêm xoang cấp do vi khuẩn (đã được chẩn đoán đầy đủ).
- Viêm tai giữa cấp tính.
- Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính (đã được chẩn đoán đầy đủ).
- Viêm phổi mắc phải cộng đồng.
- Viêm bàng quang.
- Viêm bề thận.
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm trong các trường hợp đặc trưng của viêm mô tế bào, vết cắn động vật, áp xe nha khoa nghiêm trọng kèm viêm mô tế bào lan tỏa.
- Nhiễm khuẩn xương và khớp, đặc biệt là viêm tủy xương.

Cần phải xem xét hướng dẫn chính thức về việc sử dụng các chất kháng khuẩn thích hợp.

4/- **Cách dùng, liều dùng:**

Liều dùng:

Người lớn và trẻ em > 40kg nên sử dụng các dạng bào chế khác của Amoxicillin và Acid clavulanic

Trẻ em < 40kg:

Liều dùng Amoxicilin – Acid clavulanic từ 25mg – 3,6mg/kg/ngày đến 45mg – 6,4mg/kg/ngày chia làm 2 liều.

Trong một số trường hợp viêm tai giữa, viêm xoang và nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, liều dùng có thể tăng lên đến 70mg – 10mg/kg/ngày.

Không có dữ liệu lâm sàng cho Amoxicilin – Acid clavulanic tỷ lệ 1:7 cho bệnh nhân dưới 2 tháng tuổi.

Tham khảo bảng hướng dẫn liều dùng cho trẻ em dưới đây

Trẻ lớn hơn 2 tuổi

Liều dùng theo cân nặng	Tuổi/Cân nặng	Liều dùng
25/3,6mg/kg cân nặng/ngày	9 tháng – 2 tuổi (7kg – 12kg)	1 gói/lần x 3 lần/ngày
	2 – 6 tuổi (13kg – 21kg)	2 gói/lần x 2 lần/ngày
	7 – 12 tuổi (22kg – 40kg)	4 gói/lần x 2 lần/ngày
45/6,4mg/kg cân nặng/ngày	9 tháng – 2 tuổi (7kg – 12kg)	2 gói/lần x 3 lần/ngày
	2 – 6 tuổi (13kg – 21kg)	4 gói/lần x 2 lần/ngày
	7 – 12 tuổi (22kg – 40kg)	4 gói/lần x 2 lần/ngày

Liều dùng cho trẻ em dưới 9 tháng tuổi chưa được thiết lập.

Người cao tuổi:

Không cần chỉnh liều, dùng như liều người lớn. Nếu có dấu hiệu suy thận, nên điều chỉnh liều dùng theo bệnh nhân suy thận.

Liều dùng cho bệnh nhân suy thận

- Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân có độ thanh thải Creatinin > 30 ml/phút.
- Ở bệnh nhân có độ thanh thải dưới 30 ml/phút: không nên dùng Auclatyl 200/28,5 với tỷ lệ Amoxicillin và acid clavulanic là 7:1, do không có khuyến cáo điều chỉnh liều.

Liều dùng cho bệnh nhân suy gan: Thận trọng khi dùng, nên kiểm tra chức năng gan định kỳ.

Cách dùng:

- Pha bột thuốc vào khoảng 5ml nước, lắc kỹ trước khi uống.
- Uống thuốc vào đầu bữa ăn để hạn chế tối đa khả năng không dung nạp đường tiêu hóa.
- Không ngưng thuốc trước thời gian chỉ định, bệnh có thể tái phát và nặng hơn.
- Không nên điều trị quá 14 ngày mà không kiểm tra lại.
- Trẻ em: khi cho trẻ dưới 2 tháng tuổi uống, có thể dùng nước để pha loãng hỗn dịch Amoxicillin và acid clavulanic tới 2 lần.

5/- Chống chỉ định:

- Quá mẫn với các hoạt chất, với penicillin hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Tiền sử phản ứng quá mẫn nặng tức thì (ví dụ: sốc phản vệ) với bất kỳ kháng sinh beta-lactam nào (ví dụ: cephalosporin, carbapenem hoặc monobactam).
- Tiền sử vàng da / suy gan do dùng amoxicilin / acid clavulanic (xem phần *Tác dụng không mong muốn*).

6/- Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Các tình trạng cần thận trọng:

Nên hỏi kỹ những gì liên quan đến tiền sử phản ứng quá mẫn với penicilin, cephalosporin hoặc các beta-lactam khác trước khi khởi đầu điều trị với amoxicilin/acid clavulanic (xem phần *Chống chỉ định* và *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Đã có báo cáo về các phản ứng quá mẫn nặng và đôi khi gây tử vong (bao gồm cả sốc phản vệ và các phản ứng phụ nghiêm trọng trên da) ở những bệnh nhân điều trị bằng penicilin. Các phản ứng này thường xảy ra hơn ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với penicilin và ở những người bị dị ứng. Nếu phản ứng dị ứng xảy ra, phải ngừng điều trị bằng amoxicilin/acid clavulanic và có liệu pháp thay thế thích hợp.

Trong trường hợp nhiễm trùng được chứng minh là do một hoặc nhiều vi khuẩn nhạy cảm với amoxicilin, cần phải xem xét để chuyển đổi từ amoxicilin/acid clavulanic sang sử dụng amoxicilin

theo hướng dẫn chính thức.

Thuốc này không phù hợp dùng cho bệnh nhân có nguy cơ cao khi vi khuẩn gây bệnh đã kháng với kháng sinh beta-lactam mà không qua trung gian beta-lactamase dễ bị ức chế bởi acid clavulanic. Không nên sử dụng để điều trị *S. pneumoniae* kháng penicilin.

Chứng co giật có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận hoặc đang sử dụng liều cao (xem phần *Tác dụng không mong muốn*).

Nên tránh sử dụng thuốc nếu nghi ngờ tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn do sự xuất hiện của ban dạng sỏi liên quan đến tình trạng này sau khi dùng amoxicilin.

Sử dụng đồng thời allopurinol trong khi điều trị với amoxicilin có thể tăng khả năng phản ứng dị ứng da.

Sử dụng kéo dài đôi khi có thể gây tăng sinh các vi khuẩn không nhạy cảm.

Khi bắt đầu điều trị nếu xuất hiện sốt phát ban kèm mụn mủ trên diện rộng có thể là triệu chứng của ngoại ban viêm mủ toàn thân cấp tính (AGEP) (xem phần *Tác dụng không mong muốn*). Phản ứng này đòi hỏi phải ngưng ngay AUCLATYL 200/28,5 và chống chỉ định sử dụng tiếp amoxicilin.

Thuốc nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có dấu hiệu suy gan (xem phần *Cách dùng và liều lượng, Chống chỉ định và Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Biến cố ở gan đã được báo cáo chủ yếu ở nam giới và bệnh nhân cao tuổi và khi điều trị kéo dài. Những biến cố này rất hiếm gặp ở trẻ em. Dấu hiệu và triệu chứng thường xảy ra trong hoặc sau khi điều trị nhưng trong một vài trường hợp có thể không rõ ràng cho đến khi đã chấm dứt điều trị vài tuần. Tất cả những triệu chứng này thông thường sẽ hồi phục. Biến cố ở gan có thể nghiêm trọng và trong trường hợp hiếm gặp có thể dẫn đến tử vong đã được báo cáo. Những điều này gần như luôn xảy ra ở những bệnh nhân có bệnh tiềm ẩn nghiêm trọng hoặc đang dùng đồng thời với thuốc có khả năng tác động đến gan (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh đã được báo cáo xảy ra với gần như tất cả các tác nhân kháng khuẩn bao gồm amoxicilin và có thể ở mức độ nghiêm trọng từ nhẹ đến đe dọa tính mạng (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Do đó, cân nhắc chẩn đoán này rất quan trọng ở những bệnh nhân xuất hiện tiêu chảy trong hoặc sau khi dùng bất kỳ loại thuốc kháng sinh nào. Nên khi viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh xảy ra, nên ngừng điều trị amoxicilin/acid clavulanic ngay lập tức, bệnh nhân cần hỏi ý kiến Bác sĩ để có phương pháp điều trị thích hợp. Chống chỉ định các thuốc chống nhu động trong tình huống này.

Phải định kỳ kiểm tra chỉ số huyết học, chức năng gan, thận trong suốt quá trình điều trị.

Đã có báo cáo về sự kéo dài thời gian prothrombin nhưng hiếm ở những bệnh nhân dùng amoxicilin/acid clavulanic. Nên theo dõi thích hợp khi kê toa đồng thời với các thuốc chống đông máu. Có thể cần điều chỉnh liều các thuốc chống đông máu dùng đường uống để duy trì mức độ chống đông mong muốn (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc và Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Ở những bệnh nhân suy thận, nên điều chỉnh liều theo mức độ suy thận (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

Đã quan sát thấy tinh thể niệu ở những bệnh nhân bị thiếu niệu nhưng rất hiếm, chủ yếu gặp khi bệnh nhân điều trị bằng đường tiêm truyền. Nên khuyên bệnh nhân duy trì đủ lượng nước đưa vào và lượng nước tiểu đào thải trong thời gian dùng amoxicilin liều cao để làm giảm khả năng xuất hiện tinh thể amoxicilin niệu. Ở những bệnh nhân có thông ống bàng quang, nên duy trì kiểm tra thường xuyên tránh tắc ống (xem mục *Quá liều và cách xử trí*).

Trong thời gian điều trị với amoxicilin, biện pháp enzymatic glucose oxidase nên được sử dụng bất cứ khi nào thử nghiệm tìm sự hiện diện của glucose trong nước tiểu vì kết quả dương tính giả có thể xảy ra với các phương pháp non-enzymatic.

Đã có báo cáo về kết quả xét nghiệm dương tính khi thực hiện test Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA ở những bệnh nhân sử dụng amoxicilin/acid clavulanic có phát hiện miễn nhiễm *Aspergillus*. Đã có báo cáo về phản ứng giữa polysaccharides non-*Aspergillus* và polyfuranoses với test *Aspergillus* EIA. Do đó, kết quả xét nghiệm dương tính ở những bệnh nhân dùng amoxicilin/acid clavulanic nên được xem xét một cách thận trọng và xác định lại bằng phương pháp phân tích khác.

AUCLATYL 200/28,5 có chứa aspartam, có nguồn gốc từ phenylalanin. Nên thận trọng khi dùng thuốc này ở những bệnh nhân bị phenylketon niệu.

AUCLATYL 200/28,5 có chứa đường trắng. Tham vấn với bác sĩ trước khi sử dụng nếu có bệnh tiểu đường.

7/- Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ có thai

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy các ảnh hưởng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với thai kỳ, sự phát triển của phôi thai / thai nhi, sự sinh sản và phát triển sau sinh (xem phần *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*). Các dữ liệu còn hạn chế về việc sử dụng amoxicilin/acid clavulanic trong thai kỳ ở người không cho thấy tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh. Trong một nghiên cứu đơn trên những phụ nữ sinh non vỡ màng ối sớm, đã có báo cáo là điều trị dự phòng với amoxicilin/acid clavulanic có thể liên quan đến việc tăng nguy cơ viêm ruột hoại tử ở trẻ sơ sinh. Nên tránh sử dụng thuốc trong thai kỳ, trừ khi được bác sĩ cho là cần thiết.

Phụ nữ cho con bú

Cả hai hoạt chất đều được bài tiết qua sữa mẹ (ảnh hưởng của acid clavulanic lên trẻ bú mẹ vẫn chưa được biết đến). Do đó, tiêu chảy và nhiễm nấm ở niêm mạc có thể xảy ra ở trẻ bú mẹ, cho nên có thể phải dùng cho con bú. Nên tính đến khả năng trẻ bị nhạy cảm. Amoxicilin/acid clavulanic chỉ nên được sử dụng trong thời kỳ cho con bú sau khi được bác sĩ cân nhắc lợi ích / nguy cơ.

8/- Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Chưa có nghiên cứu về tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, có thể xảy ra các tác dụng không mong muốn (ví dụ phản ứng dị ứng, chóng mặt, co giật) và gây ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

9/- Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Amoxicilin/acid clavulanic và thuốc chống đông đường uống:

Thuốc chống đông đường uống và kháng sinh penicillin đã được dùng rộng rãi trong thực tế mà không có báo cáo nào về tương tác thuốc. Tuy nhiên, trong y văn có những trường hợp tăng tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR) ở những bệnh nhân đang sử dụng acenocoumarol hoặc warfarin và được kê thêm amoxicilin. Nếu việc dùng đồng thời là cần thiết, nên theo dõi cẩn thận thời gian prothrombin hoặc tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế khi dùng thêm hoặc ngưng sử dụng amoxicilin. Hơn nữa, việc chỉnh liều thuốc chống đông đường uống có thể là cần thiết (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc; Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Amoxicilin/acid clavulanic và methotrexat:

Các penicilin có thể làm giảm sự bài tiết của methotrexat làm tăng khả năng gây độc.

Amoxicilin/acid clavulanic và probenecid:

Sử dụng đồng thời với probenecid không được khuyến cáo. Probenecid làm giảm bài tiết amoxicilin ở ống thận. Sử dụng đồng thời với probenecid dẫn đến làm tăng và kéo dài nồng độ amoxicilin trong huyết thanh và mật do ức chế sự bài tiết qua thận. Tuy nhiên, tác dụng này không ảnh hưởng đến sự bài tiết acid clavulanic.

Mycophenolat mofetil

Ở những bệnh nhân sử dụng mycophenolat mofetil, đã có báo cáo về việc giảm nồng độ trước liều của chất chuyển hóa có hoạt tính acid mycophenolic (MPA) xấp xỉ 50% khi bắt đầu sử dụng amoxicilin/acid clavulanic đường uống. Sự thay đổi nồng độ trước liều có thể không đại diện một cách chính xác cho sự thay đổi tổng thể mức phơi nhiễm MPA. Do đó, không cần thiết thay đổi liều mycophenolat mofetil trong trường hợp không có bằng chứng lâm sàng về việc rối loạn chức năng ghép. Tuy nhiên, việc theo dõi lâm sàng chặt chẽ cần được thực hiện trong suốt quá trình dùng đồng thời các thuốc và một khoảng thời gian ngắn sau khi kết thúc điều trị bằng kháng sinh.

10/- Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất (ADRs) được báo cáo là tiêu chảy, buồn nôn và nôn.

Các ADRs xuất phát từ các nghiên cứu lâm sàng và theo dõi hậu mãi, được sắp xếp theo hệ thống MedDRA Organ Class liệt kê dưới đây.

Quy ước dưới đây được sử dụng để phân loại tần suất của các tác dụng không mong muốn:

Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$)

Thường gặp ($1/10 > ADR \geq 1/100$)

Ít gặp ($1/100 > ADR \geq 1/1.000$)

Hiếm gặp ($1/1.000 > ADR \geq 1/10.000$)

Rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$)

Không rõ (không thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn)

Nhiễm trùng và nhiễm kí sinh trùng

Bệnh nấm candida trên da và niêm mạc	Thường gặp
Phát triển quá mức các sinh vật không nhạy cảm	Không rõ

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Giảm bạch cầu có hồi phục (kể cả giảm bạch cầu trung tính)	Hiếm gặp
Giảm tiểu cầu	Hiếm gặp
Mất bạch cầu hạt có hồi phục	Không rõ
Thiếu máu tan huyết	Không rõ
Kéo dài thời gian chảy máu và thời gian prothrombin ¹	Không rõ

Rối loạn hệ miễn dịch¹⁰

Phù mạch thần kinh	Không rõ
Sốc phản vệ	Không rõ
Hội chứng giống bệnh huyết thanh	Không rõ
Viêm mạch quá mẫn	Không rõ

Rối loạn hệ thần kinh

Chóng mặt	Ít gặp
Đau đầu	Ít gặp
Chứng tăng động có thể hồi phục	Không rõ
Co giật ²	Không rõ
Viêm màng não vô khuẩn	Không rõ
<u>Rối loạn đường tiêu hóa</u>	
Tiêu chảy	Thường gặp
Buồn nôn ³	Thường gặp
Nôn	Thường gặp
Khó tiêu	Ít gặp
Viêm đại tràng do kháng sinh ⁴	Không rõ
Lưỡi lông đen	Không rõ
Răng biến màu ¹¹	Không rõ
<u>Rối loạn gan mật</u>	
Tăng chỉ số AST và / hoặc ALT ⁵	Ít gặp
Viêm gan ⁶	Không rõ
Vàng da ú mật ⁶	Không rõ
<u>Rối loạn da và mô dưới da ⁷</u>	
Phát ban da	Ít gặp
Ngứa	Ít gặp
Mày dầy	Ít gặp
Ban đỏ đa hình	Hiếm gặp
Hội chứng Stevens - Johnson	Không rõ
Hội chứng tử thượng bì nhiễm độc	Không rõ
Viêm da tróc vảy	Không rõ
Ngoại ban viêm mủ toàn thân cấp tính (AGEP) ⁹	Không rõ
Phản ứng thuốc với bạch cầu ưa eosin và triệu chứng toàn thân (DRESS)	Không rõ
<u>Rối loạn thận và tiết niệu</u>	
Viêm thận kẽ	Không rõ
Tinh thể niệu ⁸	Không rõ

¹ Xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*.

² Xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*.

³ Buồn nôn thường liên quan đến uống liều cao hơn. Nếu các phản ứng tiêu hóa biểu hiện rõ thì có thể giảm triệu chứng bằng cách uống amoxicilin/acid clavulanic cùng với bữa ăn.

⁴ Bao gồm viêm đại tràng giả mạc và viêm đại tràng xuất huyết (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

⁵ Đã ghi nhận có sự tăng vừa phải AST và / hoặc ALT ở những bệnh nhân điều trị với kháng sinh nhóm beta – lactam, nhưng chưa biết ý nghĩa của những phát hiện này.

⁶ Những biến cố này đã được ghi nhận khi sử dụng các penicillin và cephalosporin khác (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

⁷ Nên ngừng điều trị nếu có bất kỳ phản ứng viêm da quá mẫn nào xảy ra (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

⁸ Xem phần *Quá liều và cách xử trí*.

⁹ Xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*.

¹⁰ Xem phần *Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*.

¹¹ Sự biến màu trên bề mặt răng đã được báo cáo rất hiếm gặp ở trẻ em. Vệ sinh răng miệng tốt có thể giúp ngăn ngừa sự đổi màu răng vì nó thường có thể được loại bỏ bằng cách đánh răng.

11/- Quá liều và cách xử trí:

Triệu chứng và dấu hiệu quá liều:

Các triệu chứng trên đường tiêu hóa và rối loạn cân bằng nước và điện giải có thể là biểu hiện rõ của quá liều. Đã quan sát thấy tinh thể amoxicilin niệu, trong một số trường hợp có thể dẫn đến suy thận (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Co giật có thể xảy ra ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc ở những bệnh nhân sử dụng liều cao.

Đã có báo cáo về việc amoxicilin kết tủa trong ống thông bàng quang, chủ yếu là sau khi truyền tĩnh mạch liều lớn. Nên duy trì việc kiểm tra thường xuyên ống thông (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Cách xử trí:

Các triệu chứng trên đường tiêu hóa có thể được điều trị theo triệu chứng, nên chú ý đến cân bằng nước / điện giải.

Amoxicilin/acid clavulanic có thể được loại bỏ khỏi vòng tuần hoàn bằng thẩm phân máu.

12/- Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Penicillin kết hợp với chất ức chế beta-lactamase.

Mã ATC: J01CR02

Cơ chế tác động

Amoxicilin là một penicillin bán tổng hợp (nhóm kháng sinh beta-lactam) có tác dụng ức chế một hoặc nhiều enzym (thường được gọi là protein gắn penicillin, PBPs) trong quá trình sinh tổng hợp peptidoglycan vi khuẩn, là thành phần cấu trúc không thể thiếu của thành tế bào vi khuẩn. Sự ức chế tổng hợp peptidoglycan dẫn đến làm suy yếu thành tế bào, thường sau đó là làm ly giải và chết tế bào.

Amoxicilin dễ bị phân hủy bởi men beta-lactamase do các vi khuẩn đề kháng tiết ra và do đó phổ hoạt tính của amoxicilin đơn lẻ không bao gồm các vi khuẩn sản xuất men này.

Acid clavulanic là một beta-lactam có liên quan về mặt cấu trúc với các penicillin. Acid clavulanic bất hoạt một số men beta-lactamase do đó ngăn ngừa sự bất hoạt của amoxicilin. Acid clavulanic dùng đơn lẻ không tạo ra tác dụng kháng khuẩn hữu ích nào trên lâm sàng.

Mối quan hệ dược động học – dược lực học

Thời gian trên nồng độ ức chế tối thiểu ($T > MIC$) được xem là yếu tố chính quyết định hiệu quả của amoxicilin.

Cơ chế đề kháng

Hai cơ chế chính của sự đề kháng với amoxicilin/acid clavulanic là:

- Bị bất hoạt bởi men beta-lactamase của vi khuẩn mà bản thân chúng không bị ức chế bởi acid clavulanic, bao gồm nhóm B, C và D.

- Có sự thay đổi các protein gắn penicillin PBPs, làm giảm ái lực của tác nhân kháng khuẩn với tế bào đích.

Tính chống thấm của vi khuẩn hay cơ chế bơm ngược dòng có thể gây ra hoặc góp phần vào sự đề kháng của vi khuẩn, đặc biệt ở vi khuẩn Gram âm.

Nồng độ ngưỡng

Các nồng độ ngưỡng ức chế tối thiểu đối với amoxicilin/acid clavulanic theo Thử nghiệm của ủy ban Châu Âu về tính nhạy cảm kháng khuẩn (EUCAST).

Vi khuẩn	Nồng độ ngưỡng nhạy cảm (µg/ml)		
	Nhạy cảm	Nhạy cảm trung gian	Đề kháng
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Staphylococci âm tính với Coagulase ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1 - 2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Kỵ khí gram âm ¹	≤ 4	8	> 8
Kỵ khí gram dương ¹	≤ 4	8	> 8
Nồng độ ngưỡng không liên quan đến loài ¹	≤ 2	4 - 8	> 8

¹ Các giá trị ghi nhận được là của nồng độ amoxicilin. Đối với mục đích thử nghiệm tính nhạy cảm, nồng độ acid clavulanic được cố định ở 2mg/l.

² Các giá trị ghi nhận được là của nồng độ oxacillin.

³ Giá trị nồng độ ngưỡng trong bảng được dựa vào nồng độ ngưỡng của ampicillin.

⁴ Nồng độ ngưỡng đề kháng R > 8mg/l đảm bảo rằng tất cả các chủng phân lập với các cơ chế kháng thuốc đều được báo cáo đề kháng.

⁵ Các giá trị nồng độ ngưỡng trong bảng được dựa vào nồng độ ngưỡng của benzypenicillin.

Sự đề kháng kháng sinh có thể thay đổi theo từng vùng địa lý và theo thời gian đối với các loài vi khuẩn chọn lọc và thông tin về sự đề kháng ở địa phương là cần thiết đặc biệt khi điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng. Nếu cần thiết nên hỏi ý kiến chuyên gia khi thông tin về đề kháng kháng sinh ở địa phương cho thấy có sự nghi ngờ về tính hữu dụng của kháng sinh trong một số loại nhiễm trùng.

Các chủng nhạy cảm thường gặp

Vi khuẩn hiếu khí gram dương

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (nhạy cảm – methicillin)[£]

Staphylococcus âm tính với Coagulase (nhạy cảm methicillin)[£]

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes và các streptococci tan huyết nhóm beta khác.

Nhóm *Streptococcus viridans*

Vì khuẩn hiếu khí gram âm

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Vì khuẩn kỵ khí

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Các loài có thể gây vấn đề do sức đề kháng mắc phải

Vì khuẩn hiếu khí gram dương

Enterococcus faecium[§]

Vì khuẩn hiếu khí gram âm

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Các chủng vốn đã đề kháng

Vì khuẩn hiếu khí gram âm

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas sp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Các vi khuẩn khác

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§] Nhạy cảm tự nhiên trung gian trong trường hợp chưa phát triển cơ chế đề kháng.

[£] Tất cả các staphylococci kháng methicillin đều kháng amoxicillin/clavulanic acid.

¹ *Streptococcus pneumoniae* đã kháng penicillin không nên điều trị bằng amoxicillin/acid clavulanic (xem phần *Cách dùng, liều dùng và Cảnh báo và thận trọng khi*

dùng thuốc).

² Các chứng giảm nhạy cảm đã được báo cáo ở một vài nước Châu Âu với tần suất cao hơn 10%.

13/- Đặc tính dược động học:

Hấp thu

Amoxicilin và acid clavulanic phân ly hoàn toàn trong dung dịch nước ở pH sinh lý. Cả hai thành phần được hấp thu tốt và nhanh chóng bằng đường uống. Sự hấp thu của amoxicilin/acid clavulanic tốt nhất khi uống vào đầu bữa ăn. Sau khi uống, sinh khả dụng của amoxicilin và acid clavulanic là khoảng 70%. Dữ liệu trong huyết tương của hai thành phần là giống nhau và thời gian đạt đỉnh trong huyết tương (T_{max}) của mỗi thành phần là khoảng 1 giờ.

Các kết quả dược động học của một nghiên cứu, trong đó amoxicilin/acid clavulanic (dạng viên 875mg/125mg dùng 2 lần/ngày) được cho uống lúc đói ở các nhóm người tình nguyện khỏe mạnh được trình bày dưới đây.

Các thông số dược động tính trung bình ($\pm$ SD)

Hoạt chất sử dụng	Liều dùng	C_{max}	T_{max}^*	AUC(0-24h)	$T_{1/2}$
	(mg)	(μ g/ml)	(giờ)	(μ g.giờ/ml)	(giờ)
Amoxicilin					
AMX/CA 875/125mg	875	11,64 $\pm$ 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 $\pm$ 12,31	1,19 $\pm$ 0,21
Acid clavulanic					
AMX/CA 875/125mg	125	2,18 $\pm$ 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 $\pm$ 3,04	0,96 $\pm$ 0,12

AMX - amoxicilin, CA - clavulanic acid

*Trung bình (khoảng)

Nồng độ amoxicilin và acid clavulanic trong huyết thanh đạt được khi uống amoxicilin/acid clavulanic cũng tương tự như khi dùng riêng lẻ liều tương đương amoxicilin hoặc acid clavulanic.

Phân bố

Khoảng 25% acid clavulanic toàn phần trong huyết tương và 18% amoxicilin toàn phần trong huyết tương gắn kết với protein. Thể tích phân bố biểu kiến khoảng 0,3 – 0,4 l/kg đối với amoxicilin và khoảng 0,2 l/kg đối với acid clavulanic.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, cả amoxicilin và acid clavulanic đều được tìm thấy trong túi mật, mô bụng, da, mỡ, mô cơ, hoạt dịch và dịch phúc mạc, mật và mủ. Amoxicilin không phân bố nhiều trong dịch não tủy.

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy bằng chứng nào về việc các chất chuyển hóa của từng thành phần thuốc được giữ lại đáng kể ở các mô. Amoxicilin, giống như hầu hết các penicillin, có thể được tìm thấy trong sữa mẹ. Acid clavulanic, với phương pháp xác định vết, cũng có thể được phát hiện trong sữa mẹ.

Cả amoxicilin và acid clavulanic đều được chứng minh qua được hàng rào nhau thai (xem

phần *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

Chuyển hóa

Amoxicilin bài tiết một phần trong nước tiểu dưới dạng acid penicilloic không có hoạt tính với lượng khoảng 10 - 25% liều ban đầu. Acid clavulanic được chuyển hóa rộng rãi trong cơ thể người và thải trừ trong nước tiểu và phân và dưới dạng khí carbon dioxid trong khí thở ra.

Thải trừ

Amoxicilin được thải trừ chính qua thận, trong khi acid clavulanic được thải trừ qua thận lẫn không qua thận.

Thời gian bán thải trung bình của amoxicilin/acid clavulanic khoảng một giờ và độ thanh thải toàn phần trung bình xấp xỉ 25 l/giờ ở người khỏe mạnh. Khoảng 60 - 70% amoxicilin và khoảng 40 - 65% acid clavulanic được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi trong 6 giờ đầu tiên sau khi sử dụng liều đơn viên nén amoxicilin/acid clavulanic 250mg/125mg hoặc 500mg/125mg. Nhiều nghiên cứu khác nhau cho thấy lượng bài tiết qua nước tiểu khoảng 50 - 85% đối với amoxicilin và 27 - 60% đối với acid clavulanic trong khoảng thời gian 24 giờ. Trong trường hợp của acid clavulanic, thuốc được bài tiết nhiều nhất trong 2 giờ đầu tiên sau khi dùng thuốc.

Sử dụng đồng thời với probenecid làm giảm bài tiết amoxicilin nhưng không làm giảm bài tiết acid clavulanic qua thận.

Tuổi

Thời gian bán thải của amoxicilin là tương tự nhau đối với trẻ từ 3 tháng đến 2 tuổi, trẻ lớn hơn và người lớn. Đối với trẻ sơ sinh (bao gồm cả trẻ sinh non thiếu tháng) trong tuần đầu tiên chào đời, khoảng cách liều không được vượt quá 2 lần/ngày do sự đào thải qua thận chưa hoàn chỉnh. Bởi vì chức năng thận có thể giảm ở người cao tuổi, cần thận trọng trong việc chọn liều và nên theo dõi chức năng thận.

Giới tính

Khi cho uống amoxicilin/acid clavulanic ở nam giới và phụ nữ khỏe mạnh, giới tính không có tác động đáng kể trên dược động học của amoxicilin hoặc acid clavulanic.

Suy thận

Độ thanh thải huyết thanh toàn phần của amoxicilin/acid clavulanic giảm tỉ lệ thuận với sự suy giảm chức năng thận. Độ thanh thải của amoxicilin giảm rõ rệt hơn so với acid clavulanic vì amoxicilin được bài tiết qua thận với tỷ lệ cao hơn. Liều dùng trong trường hợp suy thận phải được điều chỉnh để ngăn chặn sự tích tụ quá mức của amoxicilin trong khi vẫn duy trì đủ lượng acid clavulanic cần thiết (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

Suy gan

Thận trọng khi kê liều cho bệnh nhân suy gan và cần theo dõi chức năng gan định kỳ.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu phi lâm sàng cho thấy không có mối nguy hiểm đặc biệt nào đối với con người dựa trên các nghiên cứu về an toàn dược lý, độc tính gen và độc tính trên hệ sinh sản.

Các nghiên cứu độc tính khi dùng liều lặp lại được thực hiện ở chó với amoxicilin/acid clavulanic cho thấy tình trạng kích ứng dạ dày, nôn, và lưỡi bị biến màu.

Các nghiên cứu gây ung thư chưa được thực hiện với amoxicilin/acid clavulanic.

14/- **Quy cách đóng gói:** Hộp 12 gói x 1,5g thuốc bột pha hỗn dịch uống.

Hộp 20 gói x 1,5g thuốc bột pha hỗn dịch uống.

15/- **Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:**

Điều kiện bảo quản: Để nơi khô, tránh ánh sáng. Nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

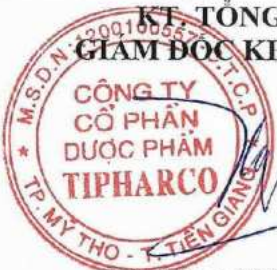
Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

16/- **Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:**



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TIPHARCO
15 Đốc Binh Kiều, Phường 2, TP. Mỹ Tho, Tỉnh Tiền Giang
ĐT: 0273.3872.972

Ngày 11 tháng 9 năm 2025

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC
GIÁM ĐỐC KHỞI SẢN XUẤT

ĐS. Đặng Thị Xuân Quyên