

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

Aumoxkamebi 625mg

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất:

Amoxicilin trihydrat tương đương Amoxicilin500 mg.

Kali clavulanate tương đương Acid clavulanic.....125 mg.

Thành phần tá dược: Crospovidon, Natri croscarmellose, Magnesi stearat, Natri lauryl sulfat, Sepifilm LP 914 (Hydroxypropyl cellulose, Microcrystalline cellulose, Stearic Acid).....vừa đủ 1 viên.

2. DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim. Viên nén dài bao phim màu trắng.

3. CHỈ ĐỊNH:

Aumoxkamebi 625mg được chỉ định để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn sau đây ở người lớn và trẻ em:

- Viêm xoang cấp tính do vi khuẩn (được chẩn đoán đầy đủ).
- Viêm tai giữa cấp tính.
- Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính (được chẩn đoán đầy đủ).
- Viêm phổi.
- Viêm bàng quang.
- Viêm bể thận.
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm, đặc biệt là viêm mô tế bào, động vật cắn, áp xe răng nặng kèm theo viêm mô tế bào lan tỏa.
- Nhiễm khuẩn xương và khớp, đặc biệt là viêm tủy xương.

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

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

Dùng đường uống, Aumoxkamebi 625mg nên được dùng trong bữa ăn để giảm thiểu khả năng không dung nạp đường tiêu hóa.

Có thể bắt đầu điều trị bằng đường tiêm truyền và tiếp nối bằng đường uống.

Liều dùng:

- Liều lượng thường được thể hiện theo hàm lượng amoxicilin/ acid clavulanic trừ khi được nêu rõ theo liều của từng thành phần riêng lẻ.
- Liều Aumoxkamebi 625mg dùng điều trị nhiễm khuẩn trên từng bệnh nhân nên tính đến:
 - Loại vi khuẩn gây bệnh và khả năng nhạy cảm với chất kháng khuẩn.
 - Mức độ nghiêm trọng và vị trí nhiễm khuẩn.
 - Tuổi, cân nặng và chức năng thận của bệnh nhân.



- Việc sử dụng các dạng thuốc thay thế Aumoxkamebi 625mg (ví dụ như các thuốc cung cấp liều amoxicilin cao hơn hoặc các tỷ lệ khác của amoxicilin với acid clavulanic) có thể được xem xét khi cần thiết.
- Đối với người lớn và trẻ em ≥ 40 kg, tổng liều dùng hàng ngày của Aumoxkamebi là 1500 mg amoxicilin/ 375 mg acid clavulanic. Đối với trẻ em < 40 kg, Aumoxkamebi 625mg cung cấp liều tối đa hàng ngày là 2400 mg amoxicilin/ 600 mg acid clavulanic, khi dùng theo khuyến cáo dưới đây. Nếu xét thấy cần dùng liều amoxicilin hàng ngày cao hơn, thì nên lựa chọn thuốc khác để tránh sử dụng acid clavulanic liều cao hàng ngày không cần thiết.
- Thời gian điều trị tùy thuộc đáp ứng của bệnh nhân. Một số bệnh nhiễm khuẩn (ví dụ như viêm tủy xương) cần thời gian điều trị lâu hơn. Không dùng quá 14 ngày mà không đánh giá lại lợi ích và nguy cơ của việc điều trị này.

Người lớn và trẻ em ≥ 40 kg

Uống 1 viên (500 mg/ 125 mg) x 3 lần/ngày.

Trẻ em < 40 kg

20 mg/5 mg/kg/ngày đến 60 mg/15 mg/kg/ngày chia làm ba lần.

Trẻ em có thể dùng dạng thuốc viên nén, hỗn dịch uống hoặc bột pha uống trẻ em.

Vì không thể chia nhỏ các viên thuốc, không dùng cho trẻ em có cân nặng dưới 25 kg.

Bảng dưới đây trình bày liều dùng (mg/ kg thể trọng) ở trẻ em cân nặng từ 25 kg đến 40 kg khi dùng một viên 500/125 mg duy nhất.

Trọng lượng cơ thể [kg]	40	35	30	25	Liều duy nhất được khuyến nghị [mg/ kg thể trọng] (xem ở trên)
Amoxicilin [mg/ kg thể trọng] mỗi liều duy nhất (1 viên nén bao phim).	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67 - 20
Acid clavulanic [mg/ kg thể trọng] mỗi liều duy nhất (1 viên nén bao phim)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67 - 5

Trẻ em từ 6 tuổi trở xuống hoặc cân nặng dưới 25 kg tốt nhất nên dùng dạng thuốc hỗn dịch uống hoặc gói trẻ em.

Không có dữ liệu lâm sàng cho công thức amoxicilin/ acid clavulanic 4: 1 liên quan đến dùng liều cao hơn 40 mg/10 mg/kg mỗi ngày ở trẻ em dưới 2 tuổi. Do đó không có liều khuyến nghị cho đối tượng này.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều.

Suy thận: Điều chỉnh liều dựa trên mức khuyến cáo tối đa của amoxicilin.

Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CrCl) lớn hơn 30 ml/ phút.

Người lớn và trẻ em ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/ phút	500 mg/ 125 mg x 2 lần/ ngày
CrCl < 10 ml/ phút	500 mg/ 125 mg x 1 lần/ ngày
Chạy thận nhân tạo	500 mg/ 125 mg mỗi 24 giờ, thêm một viên 500 mg/ 125 mg khi đang chạy thận, được lặp lại vào cuối quá trình lọc máu (vì nồng độ huyết thanh của cả amoxicilin và acid clavulanic đều giảm)

Trẻ em <40 kg

CrCl: 10-30 ml/ phút	15 mg/3,75 mg/kg x 2 lần/ ngày (tối đa 500 mg/ 125 mg x 2 lần / ngày).
CrCl <10 ml / phút	15 mg/3,75mg/kg, một liều duy nhất hàng ngày (tối đa 500 mg/ 125 mg).
Chạy thận nhân tạo	15 mg/3,75 mg/kg mỗi ngày x 1 lần/ngày. Trước khi thẩm phân máu 15 mg/3,75mg/kg. Để khôi phục nồng độ thuốc trong tuần hoàn, nên dùng 15 mg/3,75mg/kg sau khi thẩm phân máu.

Suy gan: Dùng thận trọng và theo dõi chức năng gan đều đặn.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn với các hoạt chất, với bất kỳ penicilin nào hoặc với bất kỳ tá dược nào.
- Tiền sử có phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (như sốc phản vệ) với các thuốc nhóm beta-lactam khác (như cephalosporin, carbapenem hoặc monobactam).
- Tiền sử vàng da/ suy gan do amoxicilin/ acid clavulanic.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

- Trước khi bắt đầu điều trị, nên tìm hiểu kỹ về tiền sử các phản ứng quá mẫn với penicilin, cephalosporin hoặc các thuốc beta-lactam khác.
- Đã có báo cáo về các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong (bao gồm phản vệ và phản ứng có hại trên da nghiêm trọng) ở những bệnh nhân đang điều trị bằng penicilin. Những phản ứng này thường xảy ra hơn ở những người có tiền sử quá mẫn với penicilin và ở những người có cơ địa dị ứng. Nếu phản ứng dị ứng xảy ra, phải ngừng điều trị bằng amoxicilin/ acid clavulanic và thay thế bằng kháng sinh khác.
- Trong trường hợp chắc chắn rằng vi khuẩn nhạy cảm với amoxicilin, nên cân nhắc chuyển từ amoxicilin/ acid clavulanic sang amoxicilin theo hướng dẫn chính thức.
- Không nên dùng Aumoxkamebi 625mg khi có nguy cơ cao cho thấy các vi khuẩn gây bệnh đã giảm nhạy cảm hoặc đề kháng với các thuốc nhóm beta-lactam không qua trung gian beta-lactamase nhạy cảm với ức chế của acid clavulanic. Không nên dùng thuốc này để điều trị *S. pneumoniae* đề kháng penicilin.
- Co giật có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận hoặc dùng liều cao.
- Tránh sử dụng amoxicilin/ acid clavulanic nếu nghi ngờ bị tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn do có sự xuất hiện của phát ban dạng sởi có liên quan đến tình trạng này sau khi sử dụng amoxicilin.
- Sử dụng đồng thời allopurinol trong khi điều trị với amoxicilin có thể làm tăng khả năng phản ứng dị ứng trên da.
- Dùng trong thời gian dài đôi khi có thể dẫn đến sự phát triển quá mức của các vi khuẩn không nhạy cảm.
- Việc xuất hiện vết ban đỏ toàn thân có sốt kèm mụn mủ khi bắt đầu điều trị có thể là dấu hiệu của hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP). Phải ngừng sử dụng Aumoxkamebi 625mg và chống chỉ định dùng lại amoxicilin.
- Dùng thận trọng Amoxicilin/ acid clavulanic ở những bệnh nhân có biểu hiện suy gan.
- Đã có báo cáo về tác hại trên gan chủ yếu xảy ra ở nam giới và người cao tuổi và có thể liên quan đến việc điều trị trong thời gian kéo dài. Hiếm khi có báo cáo tác hại trên gan ở trẻ em. Trong tất cả các đối tượng bệnh nhân, dấu hiệu và triệu chứng thường xảy ra trong hoặc ngay sau khi kết thúc điều trị, nhưng trong một số trường hợp không có biểu hiện rõ ràng cho đến vài

tuần sau khi kết thúc điều trị. Tình trạng gan có thể hồi phục sau đó. Tác hại trên gan có thể nghiêm trọng và cực kỳ hiếm có báo cáo về ca tử vong. Những trường hợp này thường xảy ra ở những bệnh nhân mắc bệnh nặng hoặc đang dùng đồng thời các loại thuốc được biết là có khả năng ảnh hưởng đến gan.

- Viêm đại tràng có liên quan đến việc dùng kháng sinh đã được báo cáo trên hầu hết các kháng sinh bao gồm amoxicilin và mức độ nghiêm trọng từ nhẹ đến nguy cơ đe dọa tính mạng. Do đó, cần phải chẩn đoán trên những bệnh nhân bị tiêu chảy trong hoặc sau khi điều trị. Nếu viêm đại tràng xảy ra, nên ngừng sử dụng amoxicilin/ acid clavulanic ngay lập tức, tham khảo ý kiến bác sĩ để tiến hành liệu pháp điều trị thích hợp. Các thuốc làm giảm nhu động bị chống chỉ định trong trường hợp này.
- Nên kiểm tra định kỳ chức năng các cơ quan, bao gồm gan, thận và chức năng tạo máu khi điều trị kéo dài.
- Hiếm có báo cáo về việc kéo dài thời gian prothrombin ở những bệnh nhân dùng amoxicilin/ acid clavulanic và thuốc chống đông máu dùng đường uống. Cần theo dõi thích hợp khi dùng đồng thời thuốc chống đông máu. Có thể cần điều chỉnh liều lượng thuốc chống đông máu dùng đường uống để duy trì mức độ chống đông máu mong muốn.
- Ở bệnh nhân suy thận, nên điều chỉnh liều tùy theo mức độ suy thận.
- Đã quan sát thấy tinh thể niệu ở những bệnh nhân giảm bài tiết nước tiểu nhưng rất hiếm, chủ yếu gặp khi bệnh nhân dùng đường tiêm truyền. Trong thời gian dùng amoxicilin liều cao, khuyến cáo đảm bảo cân bằng dịch cung cấp vào cơ thể và lượng nước tiểu đào thải ra ngoài nhằm giảm thiểu khả năng xuất hiện tinh thể amoxicilin trong nước tiểu. Đối với bệnh nhân đặt ống thông bàng quang, cần phải thường xuyên kiểm tra tình trạng thông suốt của ống.
- Trong khi điều trị bằng amoxicilin, nên sử dụng phương pháp enzym glucose oxidase khi xét nghiệm sự hiện diện của glucose trong nước tiểu vì có thể xảy ra kết quả dương tính giả với các phương pháp không dùng enzym.
- Acid clavulanic trong Aumoxkamebi 1g có thể gây ra việc gắn kết không đặc hiệu của màng tế bào hồng cầu với IgG và albumin dẫn đến kết quả dương tính giả cho xét nghiệm Coombs.
- Đã có báo cáo về kết quả dương tính khi sử dụng xét nghiệm Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA ở những bệnh nhân dùng amoxicilin/ acid clavulanic, nhưng sau đó được phát hiện là không nhiễm *Aspergillus*. Đã có báo cáo về phản ứng chéo các polysaccharid không phải của nấm *Aspergillus* và polyfuranose với xét nghiệm Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Do đó, kết quả xét nghiệm dương tính ở bệnh nhân dùng amoxicilin/ acid clavulanic nên được khẳng định bằng các phương pháp chẩn đoán khác.
- Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, nghĩa là về cơ bản là 'không có natri'.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Thời kỳ mang thai:

- Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp đến quá trình mang thai, sự phát triển của phôi thai/ bào thai, sinh con hoặc sự phát triển sau khi sinh. Dữ liệu hạn chế về việc sử dụng amoxicilin/ acid clavulanic trong thời kỳ mang thai trên người không cho thấy nguy cơ dị tật bẩm sinh. Trong một nghiên cứu ở những phụ nữ sinh non, đã cho thấy rằng điều trị dự phòng vỡ ối sớm bằng amoxicilin/ acid clavulanic có thể làm tăng nguy cơ viêm ruột hoại tử ở trẻ sơ sinh. Nên tránh sử dụng trong thời kỳ mang thai, trừ khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

- Cả hai chất đều được bài tiết vào sữa mẹ (không rõ tác động của acid clavulanic trên trẻ bú sữa mẹ). Kết quả là trẻ sơ sinh bú sữa mẹ có thể bị tiêu chảy và nhiễm nấm màng nhầy, do đó có thể phải ngừng cho con bú. Khả năng nhạy cảm của trẻ đối với thuốc nên được xem xét. Amoxicilin/ acid clavulanic chỉ được dùng trong thời kỳ cho con bú sau khi đã đánh giá lợi ích/ nguy cơ của việc điều trị.

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

- Chưa có nghiên cứu nào về tác động của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra (như phản ứng quá mẫn, chóng mặt, co giật), có thể xảy ra làm ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Tương tác:

Thuốc chống đông máu đường uống

- Thuốc chống đông đường uống và kháng sinh nhóm penicilin đã được sử dụng rộng rãi trong thực tế mà chưa có báo cáo về tương tác thuốc. Tuy nhiên, có những báo cáo về những trường hợp tăng chỉ số bình thường hóa quốc tế IRN ở những bệnh nhân điều trị duy trì với acenocoumarol hoặc warfarin và trải qua một đợt điều trị với amoxicilin. Nếu cần sử dụng đồng thời, nên theo dõi cẩn thận thời gian prothrombin hay chỉ số bình thường hóa quốc tế khi bắt đầu dùng thêm hay ngưng dùng amoxicilin. Ngoài ra, có thể cần thiết phải điều chỉnh liều lượng của thuốc chống đông máu uống.

- Methotrexat

Các penicilin có thể làm giảm bài tiết methotrexat làm tăng nguy cơ ngộ độc thuốc.

- Probenecid

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời với probenecid. Probenecid làm giảm đào thải amoxicilin tại ống thận. Sử dụng đồng thời với probenecid có thể làm tăng và kéo dài nồng độ amoxicilin trong máu nhưng không ảnh hưởng đến acid clavulanic.

- Mycophenolat mofetil

Ở những bệnh nhân dùng mycophenolat mofetil, đã ghi nhận sự giảm nồng độ trước liều của acid mycophenolic (chất chuyển hóa có hoạt tính của mycophenolat mofetil) khoảng 50% sau khi bắt đầu điều trị với sự kết hợp amoxicilin/ acid clavulanic. Sự thay đổi nồng độ trước liều có thể không thể hiện chính xác những thay đổi về mức độ phơi nhiễm acid mycophenolic tổng thể. Do đó, không cần thiết phải điều chỉnh liều mycophenolat mofetil nếu không xảy ra bất thường chức năng mô ghép. Tuy nhiên, cần theo dõi lâm sàng trong quá trình điều trị kết hợp và một thời gian ngắn sau khi ngưng điều trị kháng sinh.

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Các tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR) thường gặp nhất là tiêu chảy, buồn nôn và nôn.

Các tác dụng không mong muốn của thuốc từ các nghiên cứu lâm sàng và theo dõi hậu mãi đã được phân loại bởi MedDRA theo nhóm hệ cơ quan được liệt kê dưới đây.

Bảng tóm tắt các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$) và không biết (không thể ước tính tần suất từ các dữ liệu sẵn có).

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Tần suất
Nhiễm nấm <i>Candida</i> trên niêm mạc da	Thường gặp
Sự phát triển quá mức của các vi khuẩn không nhạy cảm	Không biết
Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết	
Giảm bạch cầu có hồi phục (kể cả giảm bạch cầu trung tính), giảm tiểu cầu	Hiếm gặp

Mất bạch cầu hạt có hồi phục và thiếu máu tan máu. Kéo dài thời gian chảy máu và thời gian prothrombin ¹	Không biết
Rối loạn hệ thống miễn dịch ¹⁰	
Phù mạch thần kinh, sốc phản vệ, hội chứng giống bệnh huyết thanh, viêm mạch quá mẫn	Không biết
Rối loạn hệ thần kinh	
Chóng mặt, đau đầu	Ít gặp
Chứng tăng động có thể hồi phục. Co giật ² Viêm màng não vô khuẩn	Không biết
Rối loạn tiêu hóa	
Tiêu chảy	Rất thường gặp
Buồn nôn ³ , nôn.	Thường gặp
Khó tiêu	Ít gặp
Viêm đại tràng liên quan kháng sinh ⁴ Đen lưỡi	Không biết
Rối loạn gan mật	
Tăng AST và / hoặc ALT ⁵	Ít gặp
Viêm gan ⁶ , Vàng da ứ mật ⁶	Không biết
Rối loạn da và mô dưới da ⁷	
Phát ban, ngứa, mày đay	Ít gặp
Hồng ban đa dạng	Hiếm gặp
Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, viêm da bóng nước tróc vảy, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) ⁹ . Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)	Không biết
Rối loạn thận và tiết niệu	
Viêm thận kẽ, tinh thể niệu ⁸	Không biết
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 xảy ra thường xuyên hơn với liều cao. Nếu phản ứng tiêu hóa xảy ra, có thể cải thiện bằng cách dùng Aumoxkamebi khi bắt đầu bữa ăn. ⁴ Bao gồm cả viêm đại tràng giả mạc và viêm đại tràng xuất huyết. ⁵ Sự gia tăng vừa phải của AST và/ hoặc ALT đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng kháng sinh nhóm beta-lactam, nhưng ý nghĩa của những phát hiện này vẫn chưa được biết rõ. ⁶ Những tác dụng không mong muốn này đã được ghi nhận với các penicilin và cephalosporin khác. ⁷ Nếu xảy ra bất kỳ phản ứng viêm da quá mẫn nào, nên ngừng điều trị. 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 phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc	

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

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Triệu chứng:

- Các triệu chứng trên đường tiêu hóa và rối loạn cân bằng nước điện giải có thể là biểu hiện của quá liều. Đã quan sát thấy tinh thể amoxicilin niệu, trong một số trường hợp dẫn đến suy thận.

- Co giật có thể xảy ra ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc ở những người dùng liều cao.
- Đã có báo cáo amoxicilin kết tủa trong ống thông bàng quang, chủ yếu sau khi tiêm truyền tĩnh mạch liều cao. Nên thường xuyên kiểm tra tình trạng ống thông bàng quang.

Xử trí:

Điều trị các triệu chứng trên đường tiêu hóa, chú ý đến sự cân bằng nước và điện giải. Amoxicilin/ acid clavulanic có thể được loại bỏ khỏi tuần hoàn bằng thẩm phân máu.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

- *Nhóm dược lý:* Phối hợp penicilin, bao gồm thuốc ức chế beta-lactamase.
- *Mã ATC:* J01CR02

Cơ chế tác dụng

- Amoxicilin là kháng sinh bán tổng hợp thuộc nhóm penicilin (kháng sinh nhóm beta-lactam) có tác dụng ức chế một hoặc nhiều enzym (thường được gọi là protein gắn với penicilin, PBPs) trong quá trình sinh tổng hợp peptidoglycan của vi khuẩn, là một thành phần cấu trúc không thể thiếu của thành tế bào vi khuẩn. Sự ức chế tổng hợp peptidoglycan dẫn đến sự suy yếu thành tế bào, kết quả tế bào vi khuẩn bị ly giải và chết.
- Amoxicilin dễ bị phân hủy bởi các enzyme beta-lactamase sản sinh bởi vi khuẩn kháng thuốc và do đó phổ tác động của amoxicilin đơn trị liệu không bao gồm các vi khuẩn sản sinh ra các enzym này.
- Acid clavulanic là một beta-lactam, có liên quan về mặt cấu trúc có cấu trúc với các penicilin. Acid clavulanic có khả năng ức chế các enzym beta-lactamase và do đó ngăn chặn sự bất hoạt của amoxicilin. Acid clavulanic đơn trị liệu không có tác động kháng khuẩn có ý nghĩa lâm sàng.

Mối liên quan dược động học/ dược lực học

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

Cơ chế đề kháng

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

- Bất hoạt bởi những enzym beta-lactamase của vi khuẩn không bị ức chế bởi acid clavulanic, bao gồm enzym nhóm B, C và D.
- Thay đổi cấu trúc PBPs, làm giảm ái lực của tác nhân diệt khuẩn với mục tiêu.
- Giảm tính thấm của vi khuẩn hay cơ chế bơm đẩy thuốc có thể gây ra hoặc góp phần vào sự đề kháng thuốc của vi khuẩn, đặc biệt là ở vi khuẩn Gram âm.

Điểm ngưỡng:

- Điểm ngưỡng (MIC) của amoxicilin/ acid clavulanic theo khuyến cáo từ Ủy ban Châu Âu về kiểm tra độ nhạy cảm với tính kháng khuẩn (EUCAST)

Vi khuẩn	Giá trị ngưỡng tính nhạy cảm ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		
	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
Tụ cầu khuẩn âm tính với coagulase ²	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8

Liên cầu A, B, C, G ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Vi khuẩn kỵ khí Gram âm ¹	≤ 4	8	> 8
Vi khuẩn kỵ khí Gram dương ¹	≤ 4	8	> 8
Giá trị ngưỡng không liên quan đến loài ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Giá trị báo cáo dựa trên nồng độ của amoxicilin. Với mục đích kiểm tra độ nhạy cảm, nồng độ của acid clavulanic được cố định ở liều 2 mg/l

² Giá trị báo cáo dựa trên nồng độ của oxacilin.

³ Giá trị ngưỡng trong bảng dựa trên giá trị ngưỡng của ampicilin.

⁴ Ngưỡng đề kháng R> 8 mg/l đảm bảo rằng tất cả các chủng phân lập có cơ chế đề kháng được báo cáo là kháng.

⁵ Giá trị ngưỡng trong bảng dựa trên giá trị ngưỡng của benzylpenicilin.

- Tỷ lệ kháng thuốc có thể thay đổi theo địa lý và theo thời gian đối với các loài vi khuẩn chọn lọc, và thông tin về đề kháng ở địa phương là cần thiết, đặc biệt khi điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng. Khi cần thiết, nên hỏi ý kiến chuyên gia tư vấn về tỷ lệ kháng thuốc tại địa phương khi có nghi vấn về công dụng của thuốc trong một số bệnh nhiễm khuẩn.

Các chủng nhạy cảm thường gặp
- <u>Vi khuẩn Gram dương hiếu khí:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (nhạy cảm với methicilin) [£] - Tụ cầu khuẩn không có men coagulase (nhạy cảm với methicilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> và các liên cầu khuẩn tan máu nhóm β khác - Nhóm <i>Streptococcus viridans</i> - <u>Vi khuẩn Gram âm hiếu khí:</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> - <u>Vi khuẩn kỵ khí:</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Các vi khuẩn có thể có vấn đề về sự kháng thuốc mắc phải
- <u>Vi khuẩn Gram dương hiếu khí:</u> <i>Enterococcus faecium</i> [§] - <u>Vi khuẩn hiếu khí gram âm:</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>

<i>Proteus mirabilis</i> - <i>Proteus vulgaris</i>
Các vi khuẩn có khả năng kháng thuốc
- <u>Vi khuẩn Gram âm hiếu khí:</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> - <u>Các vi khuẩn khác:</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> - <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
\$ Tính nhạy cảm trung gian tự nhiên không có cơ chế đề kháng mắc phải. £ Tất cả các <i>Staphylococci</i> kháng methicilin đều đề kháng với phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic ¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> kháng penicilin không nên được điều trị bằng amoxicilin/ acid clavulanic. - ² Đã có báo cáo về các chủng giảm tính nhạy cảm ở một số nước trong khối châu Âu với tần suất cao hơn 10%.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu:

- Amoxicilin và acid clavulanic bị phân ly hoàn toàn trong dung dịch nước ở pH sinh lý. Cả hai thành phần đều được hấp thu tốt và nhanh chóng qua đường uống.
- Sau khi uống, sinh khả dụng của amoxicilin và acid clavulanic khoảng 70%. Đặc tính của cả hai thành phần trong huyết tương như nhau và thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max}) của mỗi thành phần là khoảng một giờ.
- Kết quả nghiên cứu dược động học khi sử dụng phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic (viên nén hàm lượng 500 mg/ 125 mg, 3 lần/ ngày) trên nhóm tình nguyện viên khỏe mạnh lúc đói được trình bày dưới đây:

Thông số dược động học trung bình ($\pm$ SD)					
Các hoạt chất được sử dụng	Liều lượng	C max	T_{max} *	AUC (0-24 giờ)	$T_{1/2}$
	(mg)	(μ g / ml)	(giờ)	(μ g.giờ / ml)	(giờ)
<i>Amoxicilin</i>					
AMX/ CA 500/125 mg	500	7,19 $\pm$ 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 $\pm$ 8,87	1,15 $\pm$ 0,20
<i>Acid clavulanic</i>					
AMX/ CA	125	2,40	1,5	15,72	0,98

33
T
H
H
C
H
H

500/ 125 mg		$\pm 0,83$	(1,0-2,0)	$\pm 3,86$	$\pm 0,12$
- AMX - amoxicilin, CA - acid clavulanic					
- * Trung vị (khoảng)					

Nồng độ amoxicilin và acid clavulanic trong huyết thanh đạt được khi dùng phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic tương đương với nồng độ đạt được khi sử dụng amoxicilin hoặc acid clavulanic riêng lẻ theo đường uống ở cùng mức liều.

Phân bố

- Khoảng 25% acid clavulanic và 18% amoxicilin trong huyết tương liên kết với protein. Thể tích phân bố biểu kiến là 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 phúc mạc, mật và mù. Amoxicilin không phân bố nhiều trong dịch não tủy.
- Các nghiên cứu trên động vật cho thấy không có sự tích trữ các chất chuyển hóa của thuốc trong cơ thể. Giống như các kháng sinh khác nhóm penicilin, amoxicilin có thể phân bố vào trong sữa mẹ. Lượng rất nhỏ acid clavulanic cũng đã được phát hiện trong sữa mẹ.
- Cả amoxicilin và acid clavulanic đều thấy qua được hàng rào nhau thai.

Chuyển hóa:

- Khoảng 10 đến 25% amoxicilin trong liều ban đầu được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng acid peniciloic không hoạt động. Acid clavulanic chuyển hóa nhiều trong cơ thể người và được thải trừ qua nước tiểu, phân và dưới dạng carbon dioxide trong khí thở ra.

Thải trừ

- Amoxicilin được thải trừ chủ yếu qua thận, trong khi acid clavulanic thải trừ theo cả cơ chế qua thận và ngoài thận.
- Amoxicilin/ acid clavulanic có thời gian bán thải trung bình khoảng một giờ và độ thanh thải toàn phần khoảng 25 l/giờ ở những người khỏe mạnh. Khoảng 60 đến 70% amoxicilin và khoảng 40 đến 65% acid clavulanic được thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu trong 6 giờ đầu sau khi dùng một viên có hàm lượng 250 mg/ 125 mg hoặc 500 mg/ 125 mg. Các nghiên cứu khác nhau đã chỉ ra rằng khoảng 50-85% amoxicilin và 27-60% acid clavulanic được thải trừ trong nước tiểu trong suốt 24 giờ. Acid clavulanic được thải trừ nhiều nhất trong 2 giờ đầu sau khi dùng.
- Sử dụng đồng thời với probenecid làm chậm thải trừ amoxicilin nhưng không ảnh hưởng đến sự thải trừ của acid clavulanic qua thận.

• **Tuổi tác:** Thời gian bán thải của amoxicilin ở trẻ từ 3 tháng đến 2 tuổi tương đương với trẻ lớn hơn và người trưởng thành. Ở trẻ sơ sinh (bao gồm trẻ sơ sinh thiếu tháng), trong tuần đầu tiên sau khi chào đời, không nên dùng quá 2 lần/ngày vì đường thải trừ qua thận chưa phát triển hoàn thiện. Do những bệnh nhân cao tuổi có khả năng bị suy giảm chức năng thận cao hơn, nên thận trọng khi lựa chọn liều và theo dõi chức năng thận trong suốt quá trình điều trị.

• **Giới tính:** Sau khi uống amoxicilin/acid clavulanic ở những phụ nữ và nam giới khỏe mạnh, giới tính không có ảnh hưởng đáng kể đối với dược động học của cả amoxicilin và acid clavulanic.

• **Suy thận:** Độ thanh thải huyết thanh toàn phần của amoxicilin/acid clavulanic giảm tương ứng với sự suy giảm chức năng thận. Sự giảm thanh thải thuốc của amoxicilin rõ rệt hơn so với acid clavulanic, vì tỷ lệ amoxicilin thải trừ qua đường thận cao hơn. Do đó, liều ở bệnh nhân suy thận phải ngăn ngừa sự tích lũy quá mức amoxicilin trong khi vẫn duy trì mức acid clavulanic phù hợp.

• **Suy gan:** Những bệnh nhân suy gan nên được chỉ định liều một cách thận trọng và theo dõi chức năng gan định kỳ.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Vi 5 viên – Hộp 02 vi, 04 vi, 06 vi.

Vi 7 viên – Hộp 02 vi, 03 vi, 04 vi.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Điều kiện bảo quản: Nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng và ẩm.

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: DDVN.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VÀ SINH HỌC Y TẾ

Lô III-18, đường số 13, KCN Tân Bình, P. Tây Thạnh, Q. Tân Phú, TP. Hồ Chí Minh

Tp. HCM, ngày 12 tháng 1 năm 2022

Đại diện cơ sở đăng ký, sản xuất



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC

ĐS. VU THỊ VÂN KHÁNH

