



**TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG:** (Nội dung gồm 12 trang)

**Imefed® MD 400 mg / 57 mg / 5 mL**

GMP - EU

**THUỐC BỘT PHA HỖN DỊCH UỐNG**

- **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**
- **Để xa tầm tay trẻ em.**
- **Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.**

**THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:**

**Thành phần dược chất:**

Mỗi chai chứa:

Amoxicilin (dưới dạng Amoxicilin trihydrat powder) ..... 5.600 mg  
Acid clavulanic (dưới dạng Kali clavulanat - Syloid (1:1))..... 798 mg

Mỗi 5 mL hỗn dịch sau khi pha chứa:

Amoxicilin (dưới dạng Amoxicilin trihydrat powder) ..... 400 mg  
Acid clavulanic (dưới dạng Kali clavulanat - Syloid (1:1))..... 57 mg

**Thành phần tá dược:**

Crospovidon, Silicon dioxyd, Magnesi stearat, Colloidal anhydrous silica, Aspartam, Bột mùi dâu, Bột mùi chuối, Bột mùi tutti frutti, Gôm xanthan, Acid citric khan, Natri citrat.

**DẠNG BẢO CHẾ:**

Thuốc bột pha hỗn dịch uống.

Thuốc bột khô toí, màu trắng đến trắng ngà, có mùi thơm được pha thành 70 mL hỗn dịch.

**CHỈ ĐỊNH:**

Thuốc bột pha hỗn dịch uống **Imefed MD 400 mg / 57 mg / 5 mL** được chỉ định trong điều trị các nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm với thuốc gây ra ở người lớn và trẻ em như:

- Viêm xoang cấp tính do vi khuẩn.
- Viêm tai giữa cấp tính.
- Đợt cấp tính của viêm phế quản mạn.
- Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng.
- Viêm bàng quang.
- Viêm thận - bể thận.
- Nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da đặc biệt trong viêm mô tế bào, côn trùng cắn đốt, áp xe ổ răng nghiêm trọng dẫn đến viêm mô tế bào.
- Nhiễm khuẩn xương và khớp đặc biệt là viêm tủy xương.

**LIỀU DÙNG – CÁCH DÙNG:**

**Liều dùng:**

Liều lượng thường được thể hiện theo hàm lượng amoxicilin/ acid clavulanic, trừ khi được nêu theo liều dùng của từng thành phần riêng lẻ.

Việc lựa chọn liều dùng của **Imefed MD 400 mg / 57 mg / 5 mL** phụ thuộc vào các yếu tố sau:

- Tác nhân gây bệnh và mức độ nhạy cảm với các chất kháng khuẩn.



Mức độ và vị trí nhiễm khuẩn.

Tuổi, cân nặng và chức năng thận của bệnh nhân.

Việc sử dụng sản phẩm thay thế cho **Imefed MD 400 mg / 57 mg / 5 mL** (như khi cần amoxicilin liều cao hơn và/ hoặc tỉ lệ khác của amoxicilin với acid clavulanic) nên được xem xét khi cần thiết.

Khi sử dụng **Imefed MD 400 mg / 57 mg / 5 mL** theo liều lượng khuyến cáo:

- Người lớn hoặc trẻ em  $\geq 40$  kg: Tổng liều hằng ngày là 1.750 mg amoxicilin/ 250 mg acid clavulanic khi sử dụng 2 lần/ ngày và 2.625 mg amoxicilin/ 375 mg acid clavulanic khi sử dụng 3 lần/ ngày.
- Trẻ em  $< 40$  kg: Tổng liều tối đa hằng ngày là 1.000 - 2.800 mg amoxicilin/ 143 - 400 mg acid clavulanic.

Nếu cần sử dụng amoxicilin với liều cao hơn, nên lựa chọn thuốc có tỉ lệ phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic khác để tránh việc quá liều acid clavulanic không cần thiết.

Thời gian điều trị nên được xem xét tùy theo đáp ứng của bệnh nhân. Một số nhiễm khuẩn (như viêm tủy xương) cần thời gian điều trị dài hơn. Không nên kéo dài thời gian điều trị quá 14 ngày mà không đánh giá lại tình trạng của bệnh nhân.

**Người lớn hoặc trẻ em  $\geq 40$  kg:**

- Liều thường dùng (đối với tất cả các chỉ định): 875 mg amoxicilin/ 125 mg acid clavulanic/ lần x 2 lần/ ngày, tương đương khoảng 11 mL hỗn dịch/ lần x 2 lần/ ngày.
- Có thể sử dụng liều cao hơn (đặc biệt trong viêm tai giữa, viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới và nhiễm khuẩn đường tiết niệu): 875 mg amoxicilin/ 125 mg acid clavulanic/ lần x 3 lần/ ngày, tương đương khoảng 11 mL hỗn dịch/ lần x 3 lần/ ngày.

**Trẻ em  $< 40$  kg:**

- Liều khuyến cáo: 25 mg amoxicilin/ 3,6 mg acid clavulanic/ kg/ ngày đến 45 mg amoxicilin/ 6,4 mg acid clavulanic/ kg/ ngày, chia thành 2 lần/ngày.
- Liều dùng có thể tăng lên đến 70 mg amoxicilin/ 10 mg acid clavulanic/ kg/ ngày, chia thành 2 lần/ ngày đối với một số nhiễm khuẩn (như viêm tai giữa, viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới).
- Thể tích (mL) hỗn dịch sử dụng theo cân nặng có thể được tính theo công thức:

$$\frac{A \times B}{160} \text{ mL/ lần x 2 lần/ ngày}$$

Trong đó:

A: Cân nặng của trẻ (kg).

B: Liều lượng amoxicilin cần sử dụng (mg)/ kg cân nặng/ ngày.

Đối với trẻ em  $\leq 6$  tuổi nên sử dụng dạng hỗn dịch uống, thuốc bột hoặc thuốc cốm pha hỗn dịch uống. Chưa có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic tỉ lệ 7/1 với liều trên 45 mg amoxicilin/ 6,4 mg acid clavulanic/ kg/ ngày ở trẻ em dưới 2 tuổi.

Chưa có liều dùng khuyến cáo cho trẻ em dưới 2 tháng tuổi do chưa có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic tỉ lệ 7/1 cho các đối tượng này.

**Người cao tuổi:** Không cần điều chỉnh liều lượng sử dụng.

**Bệnh nhân suy thận:**

- Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin lớn hơn 30 mL/phút: Không cần điều chỉnh liều dùng.



- Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 30 mL/phút: Không khuyến cáo sử dụng phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic với tỉ lệ 7/1, vì vậy, chưa có dữ liệu điều chỉnh liều dùng.

**Bệnh nhân suy gan:**

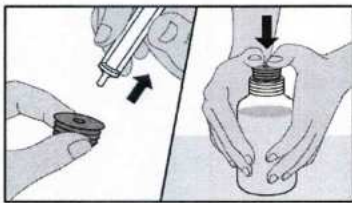
Thận trọng khi sử dụng và định kỳ kiểm tra chức năng gan trong thời gian sử dụng thuốc.

**Cách dùng:**

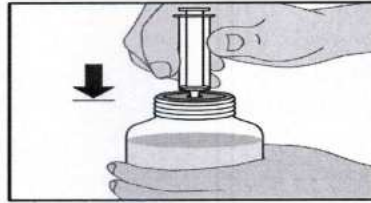
- Hỗn dịch sau pha được sử dụng qua đường uống. Nên uống vào đầu bữa ăn để giảm khả năng không dung nạp ở đường tiêu hóa.
- Lấy thuốc bằng dụng cụ phân liều (xem *Hướng dẫn cách pha thuốc và sử dụng dụng cụ phân liều lấy thuốc*) và cho uống bằng cách bơm từ từ vào khoang miệng hoặc cho thuốc vào muỗng hay cốc để uống trực tiếp.
- Trường hợp quên uống một liều thuốc: Hãy uống ngay khi nhớ ra. Dùng liều kế tiếp sau tối thiểu 4 giờ. Không dùng liều gấp đôi để bù vào liều đã quên.

**Hướng dẫn cách pha thuốc và sử dụng dụng cụ phân liều lấy thuốc:**

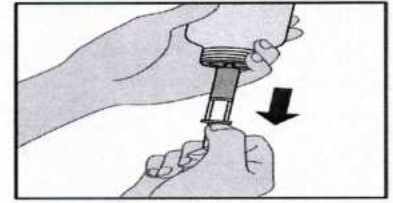
- Lắc chai vài lần trước khi mở nắp để làm tơi bột, sau đó gỡ nhẹ lên thành chai để bột không bám vào thành.
- Cho khoảng 50 mL nước vào chai hoặc cho nước đến gần vạch trên nhãn chai, đậy nắp chai, sau đó lộn ngược chai và lắc kỹ để trộn đều. Để yên hỗn dịch, sau đó thêm nước đến vạch vừa đủ 70 mL, đậy nắp chai và lắc kỹ để trộn đều.
- **LẮC KỸ TRƯỚC KHI DÙNG.** Sử dụng dụng cụ phân liều để lấy thuốc. Kiểm tra độ sạch của bộ dụng cụ phân liều trước khi sử dụng và rửa lại với nước nếu cần. Cách sử dụng bộ dụng cụ phân liều:



1. Mở nắp chai. Tháo nút kết nối ra khỏi ống phân liều và gắn chặt vào miệng chai (giữ nút kết nối ở miệng chai trong quá trình sử dụng).



2. Gắn ống phân liều vào nút kết nối và kiểm tra sự vừa vặn.



3. Đốc ngược chai thuốc và rút đủ thể tích cần sử dụng. Tháo ống phân liều, đậy nắp chai và bảo quản trong ngăn mát tủ lạnh (2 - 8°C). Rửa sạch ống phân liều với nước và phơi khô sau mỗi lần sử dụng.

**Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng thuốc:**

- Lắc kỹ hỗn dịch thuốc trong chai trước mỗi lần sử dụng.
- Phải bảo quản hỗn dịch sau pha trong ngăn mát tủ lạnh (2°C - 8°C) và sử dụng trong vòng 7 ngày (có thể ghi chú ngày pha thuốc trên nhãn chai). Hỗn dịch thuốc hết hạn bảo quản phải được loại bỏ.



**CHỐNG CHỈ ĐỊNH:**

Bệnh nhân dị ứng với amoxicilin, acid clavulanic, các kháng sinh khác thuộc nhóm penicilin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc (xem mục *Thành phần công thức thuốc*).

Bệnh nhân có tiền sử dị ứng tức thời nghiêm trọng (như sốc phản vệ) với thuốc khác thuộc nhóm beta-lactam (như cephalosporin, carbapenem hoặc monobactam).

Bệnh nhân có tiền sử vàng da hoặc suy gan do amoxicilin và acid clavulanic.

**CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:**

- Trước khi bắt đầu điều trị bằng **Imefed MD 400 mg / 57 mg / 5 mL** phải điều tra kỹ tiền sử dị ứng của bệnh nhân với penicilin, cephalosporin hoặc các thuốc beta-lactam khác. Phản ứng dị ứng nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong (như sốc phản vệ và những phản ứng có hại trên da nghiêm trọng) đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị với các thuốc nhóm penicilin. Các phản ứng này thường xảy ra ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với penicilin và các dị nguyên khác. Nếu phản ứng dị ứng xảy ra, phải ngưng sử dụng phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic và lựa chọn liệu pháp điều trị khác thích hợp hơn.
- Trong trường hợp nhiễm khuẩn được chứng minh do vi khuẩn gây bệnh nhạy cảm với amoxicilin nên chuyển sang dùng amoxicilin đơn trị liệu.
- Thuốc này không thích hợp để điều trị các nhiễm khuẩn gây ra bởi các vi khuẩn đã đề kháng với các kháng sinh nhóm beta-lactam theo cơ chế không qua trung gian các enzym beta-lactamase bị ức chế bởi acid clavulanic. Không dùng thuốc này để điều trị các nhiễm khuẩn gây ra bởi *S.pneumoniae* đề kháng với penicilin.
- Co giật có thể xảy ra ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc dùng thuốc với liều cao. Trong trường hợp bệnh nhân suy thận, liều có thể được điều chỉnh tùy theo mức độ suy thận.
- Tránh dùng thuốc cho những bệnh nhân nghi ngờ có tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn do các bệnh nhân này có nguy cơ bị phát ban dạng sỏi khi sử dụng amoxicilin.
- Dùng allopurinol khi đang điều trị với amoxicilin có thể làm tăng nguy cơ dị ứng da.
- Dùng thuốc kéo dài đôi khi gây nên sự phát triển quá mức các vi khuẩn không nhạy cảm với thuốc.
- Sự xuất hiện của sốt ban đỏ toàn thân kèm theo mụn mủ ở giai đoạn đầu điều trị có thể là biểu hiện của hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (Acute Generalised Exanthemous Pustulosis - AGEP). Ngừng sử dụng thuốc nếu xuất hiện các biểu hiện này và chống chỉ định với bất kỳ thuốc nào có chứa amoxicilin.
- Thận trọng khi dùng phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan. Các tác dụng không mong muốn ở gan chủ yếu xảy ra ở bệnh nhân nam, người cao tuổi và bệnh nhân phải điều trị kéo dài, hiếm khi xảy ra ở trẻ em. Thông thường, các dấu hiệu và triệu chứng thường xảy ra trong hoặc sau khi điều trị một thời gian ngắn, nhưng trong một vài trường hợp có thể không rõ ràng cho đến vài tuần sau khi ngừng điều trị. Các triệu chứng này thường có thể tự hồi phục. Tuy nhiên vẫn có trường hợp trở nên trầm trọng, thậm chí tử vong, nhưng rất hiếm, chủ yếu ở những bệnh nhân bị bệnh hiểm nghèo hoặc dùng phối hợp với thuốc có nguy cơ gây ảnh hưởng đến gan.
- Viêm đại tràng liên quan đến thuốc kháng sinh đã được báo cáo với gần như tất cả các tác nhân kháng khuẩn ở mức độ từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Do đó, cần tiến hành chẩn đoán ở những



Bệnh nhân có biểu hiện tiêu chảy trong hoặc sau khi dùng thuốc. Nếu viêm đại tràng liên quan kháng sinh xảy ra, cần ngưng sử dụng phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic ngay lập tức, thông báo với bác sĩ để có phương pháp điều trị thích hợp. Chống chỉ định thuốc ức chế nhu động ruột trong trường hợp này.

- Định kỳ đánh giá chức năng của các cơ quan, đặc biệt là chức năng gan, thận và hệ tạo máu nếu sử dụng thuốc trong thời gian dài.
- Kéo dài thời gian prothrombin đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với amoxicilin/ acid clavulanic, tuy nhiên rất hiếm khi xảy ra. Nên theo dõi tình trạng của bệnh nhân khi sử dụng đồng thời với thuốc chống đông máu. Có thể điều chỉnh liều thuốc chống đông máu nếu cần để duy trì nồng độ của thuốc chống đông máu như mong muốn.
- Đã quan sát thấy tinh thể niệu ở những bệnh nhân tiểu ít, nhưng rất hiếm, chủ yếu ở bệnh nhân dùng thuốc qua đường tiêm. Bệnh nhân nên duy trì cân bằng giữa lượng dịch uống vào và lượng nước tiểu bài xuất để giảm khả năng gây tinh thể amoxicilin niệu, đặc biệt khi dùng thuốc liều cao. Ở bệnh nhân có đặt ống thông tiểu, cần thường xuyên kiểm tra ống thông tiểu.
- Trong thời gian điều trị với amoxicilin, nên sử dụng phương pháp enzym glucose oxidase khi cần xét nghiệm glucose trong nước tiểu vì các phương pháp không sử dụng enzym có thể cho kết quả dương tính giả.
- Acid clavulanic trong thuốc có thể gây nên sự gắn kết không đặc hiệu của IgG và albumin lên màng tế bào hồng cầu dẫn đến kết quả dương tính giả của thử nghiệm Coombs.
- Thuốc có thể gây dương tính giả xét nghiệm Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA do phản ứng chéo với các polysaccharid và polyfuranose không phải là *Aspergillus*. Do đó, ở bệnh nhân đang dùng amoxicilin và acid clavulanic, thận trọng nếu xét nghiệm bằng phương pháp này cho kết quả dương tính và nên xác định thêm bằng phương pháp chẩn đoán khác.
- Các thông tin liên quan đến tá dược có trong công thức thuốc:  
Thuốc có chứa tá dược aspartam, sau khi uống tá dược này bị thủy phân trong ống tiêu hóa. Một trong những sản phẩm thủy phân chính là phenylalanin, có thể gây hại cho bệnh nhân phenylketon niệu (một rối loạn di truyền hiếm gặp) nếu tích lũy nhiều phenylalanin do cơ thể không tự đào thải chất này. Chưa có các thông tin lâm sàng và phi lâm sàng đánh giá việc sử dụng aspartam cho trẻ dưới 12 tuần tuổi.

#### **SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:**

##### ***Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:***

- Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc không gây hại trực tiếp hoặc gián tiếp đến khả năng mang thai, sự phát triển của phôi/ bào thai, sự sinh nở hay sự phát triển sau khi sinh.
- Các dữ liệu về việc sử dụng amoxicilin/ acid clavulanic ở phụ nữ mang thai cũng cho thấy không làm gia tăng nguy cơ xuất hiện dị tật bẩm sinh ở trẻ, tuy nhiên, các dữ liệu nghiên cứu này còn nhiều hạn chế. Một nghiên cứu đơn ở những phụ nữ sinh non do vỡ màng ối sớm đã báo cáo việc điều trị dự phòng với amoxicilin/ acid clavulanic có thể làm tăng nguy cơ viêm ruột hoại tử ở trẻ sơ sinh.
- Do vậy, bệnh nhân nên tránh dùng thuốc trong thời gian mang thai, trừ khi có chỉ định của bác sĩ.



**Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:**

Amoxicilin và acid clavulanic đều qua được sữa mẹ (chưa có thông tin về ảnh hưởng của acid clavulanic đối với trẻ bú mẹ). Điều này có thể dẫn đến tiêu chảy hoặc nhiễm nấm trên màng nhầy ở trẻ bú mẹ, do đó nên ngưng cho con bú khi đang dùng thuốc để đảm bảo an toàn cho trẻ. Amoxicilin/ acid clavulanic chỉ sử dụng trong giai đoạn cho con bú sau khi được bác sĩ đánh giá giữa lợi ích sử dụng và nguy cơ tiềm ẩn.

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

Chưa có các nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, một số tác dụng không mong muốn của thuốc như phản ứng dị ứng, chóng mặt, co giật... có thể ảnh hưởng đến khả năng tập trung và phản ứng của bệnh nhân. Vì vậy, thận trọng khi sử dụng thuốc cho các đối tượng này. Nếu bệnh nhân gặp phải các tác dụng không mong muốn kể trên thì không nên lái xe hoặc vận hành máy móc.

**TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:**

**Tương tác của thuốc:**

**Thuốc chống đông máu dạng uống:**

Chưa ghi nhận bất kỳ tương tác nào dù thuốc chống đông máu đường uống và các kháng sinh nhóm penicilin đã được sử dụng rộng rãi trong thực tế. Tuy nhiên, trong các y văn có đề cập đến việc tăng chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) ở những bệnh nhân dùng acenocoumarol hoặc warfarin đồng thời với amoxicilin. Nếu cần thiết phải dùng đồng thời, nên theo dõi cẩn thận thời gian prothrombin hoặc INR khi bắt đầu hoặc ngưng dùng **Imefed MD 400 mg / 57 mg / 5 mL**. Có thể điều chỉnh liều thuốc chống đông máu nếu cần.

**Methotrexat:**

Các kháng sinh nhóm penicilin làm giảm bài tiết methotrexat, do đó, làm tăng độc tính của methotrexat.

**Probenecid:**

Tránh dùng đồng thời với probenecid. Probenecid làm giảm bài tiết amoxicilin ở ống thận vì thế làm tăng và kéo dài nồng độ amoxicilin trong máu nhưng không ảnh hưởng đến acid clavulanic.

**Mycophenolat mofetil:**

Ở những bệnh nhân đang dùng mycophenolat mofetil, đã có báo cáo về sự giảm 50% nồng độ trước liều của chất chuyển hóa có hoạt tính acid mycophenolic (MPA) sau khi điều trị với amoxicilin/ acid clavulanic. Sự thay đổi nồng độ trước liều này có thể không biểu hiện chính xác những thay đổi về mức phơi nhiễm MPA tổng thể. Do đó, không cần thiết điều chỉnh liều mycophenolat mofetil khi chưa có bằng chứng lâm sàng về biến chứng thải ghép. Tuy nhiên, nên theo dõi lâm sàng chặt chẽ trong suốt quá trình dùng thuốc và thêm một thời gian ngắn sau khi ngừng điều trị với kháng sinh.

**Thuốc tránh thai đường uống:**

Giống như các kháng sinh có phổ tác dụng rộng, thuốc có thể làm giảm hiệu quả của các thuốc tránh thai dạng uống.

**Nifedipin:**

Làm tăng hấp thu amoxicilin.

**Allopurinol:**

Dùng allopurinol khi đang điều trị với amoxicilin có thể làm tăng nguy cơ dị ứng da.



**Các chất kìm khuẩn:**

Có thể có sự đối kháng giữa các chất diệt khuẩn amoxicilin và các chất kìm khuẩn như acid fusidic, cloramphenicol, tetracyclin.

**Tương kỵ của thuốc:**

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

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:**

Phản ứng không mong muốn của thuốc (Adverse drug reactions - ADRs) thường gặp nhất là tiêu chảy, buồn nôn và nôn. ADRs được ghi nhận từ các nghiên cứu lâm sàng và trong quá trình lưu hành thuốc. Tần suất được xác định như sau:

Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1.000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000), chưa biết (không thể ước lượng được tần suất từ dữ liệu sẵn có).

Hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng không mong muốn của thuốc
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng	Thường gặp	Nhiễm nấm <i>Candida</i> trên niêm mạc da.
	Chưa biết	Phát triển quá mức các vi sinh vật không nhạy cảm với thuốc.
Máu và hệ bạch huyết	Hiếm gặp	Giảm bạch cầu có hồi phục (kể cả giảm bạch cầu trung tính), giảm tiểu cầu.
	Chưa biết	Mất bạch cầu hạt có hồi phục, thiếu máu tán huyết, kéo dài thời gian chảy máu và thời gian prothrombin <sup>1</sup> .
Hệ miễn dịch <sup>2</sup>	Chưa biết	Phù mạch thần kinh, sốc phản vệ, hội chứng giống bệnh huyết thanh, viêm mạch quá mẫn.
Hệ thần kinh	Ít gặp	Chóng mặt, nhức đầu.
	Chưa biết	Hiệu động thái quá có hồi phục, co giật <sup>3</sup> , viêm màng não vô khuẩn.
Hệ tiêu hóa	Thường gặp	Tiêu chảy, buồn nôn <sup>4</sup> , nôn.
	Ít gặp	Rối loạn tiêu hóa.
	Chưa biết	Viêm đại tràng do kháng sinh <sup>5</sup> , lưỡi mọc lông đen, đổi màu răng <sup>6</sup> .
Gan mật	Ít gặp	Tăng AST và/ hoặc ALT <sup>7</sup> .
	Chưa biết	Viêm gan <sup>8</sup> , vàng da ứ mật <sup>8</sup> .
Da và tổ chức dưới da <sup>9</sup>	Ít gặp	Ban da, ngứa, mề đay.
	Hiếm gặp	Hồng ban đa dạng.
	Chưa biết	Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì da nhiễm độc, viêm da bóng nước bong vảy, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) <sup>10</sup> , hội chứng phát ban do thuốc với chứng tăng bạch cầu ưa acid và những triệu chứng toàn thân (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS).
Thận và tiết niệu	Chưa biết	Viêm thận kẽ, tinh thể niệu <sup>11</sup> .

<sup>1,3,10</sup> Xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*.

<sup>2</sup> Xem mục *Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*.



<sup>4</sup> Buồn nôn thường xảy ra khi dùng thuốc với liều cao, có thể uống thuốc vào đầu bữa ăn để giảm thiểu các ảnh hưởng trên đường tiêu hóa.

<sup>5</sup> Bao gồm viêm đại tràng giả mạc và viêm đại tràng xuất huyết (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

<sup>6</sup> Thay đổi màu men răng đã được báo cáo ở trẻ, tuy nhiên rất hiếm khi xảy ra. Vệ sinh răng miệng tốt có thể phòng tránh vì triệu chứng này có thể bị loại bỏ bằng cách đánh răng.

<sup>7</sup> Tăng trung bình AST và/ hoặc ALT đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị với các kháng sinh nhóm beta-lactam, tuy nhiên, ý nghĩa của những phát hiện này chưa được biết đến.

<sup>8</sup> Phản ứng không mong muốn này đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị với các kháng sinh nhóm cephalosporin và các thuốc khác nhóm penicilin (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

<sup>9</sup> Ngừng sử dụng thuốc nếu phản ứng viêm da quá mẫn xảy ra (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

<sup>11</sup> Xem mục *Quá liều và cách xử trí*.

#### **Hướng dẫn cách xử trí ADR:**

- Nếu xảy ra các phản ứng dị ứng nghiêm trọng như phù mạch, sốc phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson, phải ngừng thuốc và ngay lập tức điều trị cấp cứu bằng adrenalin, thở oxygen, liệu pháp corticoid tiêm tĩnh mạch và thông khí, kể cả đặt nội khí quản và không bao giờ được điều trị bằng các thuốc có chứa kháng sinh nhóm penicilin hoặc cephalosporin nữa.
- Xử trí khi viêm đại tràng giả mạc:
  - + Nhẹ: ngừng thuốc.
  - + Nặng: bồi phụ nước và điện giải, dùng kháng sinh chống *Clostridium* (metronidazol, vancomycin).

**Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải 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.**

#### **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:**

##### **Quá liều:**

- 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. Tinh thể của amoxicilin cũng đã được tìm thấy trong các ống thông bàng quang, đặc biệt sau khi sử dụng liều cao qua đường tiêm. Do đó, cần định kỳ kiểm tra tình trạng của các ống thông bàng quang.
- Co giật có thể xảy ra trên những bệnh nhân suy thận hoặc bệnh nhân dùng liều cao.

##### **Cách xử trí:**

- Ngừng sử dụng thuốc, điều trị các triệu chứng trên đường tiêu hóa và theo dõi cân bằng nước, điện giải.
- Có thể loại bỏ amoxicilin và acid clavulanic ra khỏi tuần hoàn bằng phương pháp thẩm phân máu.

#### **ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:**

**Nhóm dược lý:** Phối hợp của nhóm penicilin, bao gồm chất ức chế beta-lactamase.

**Mã ATC:** J01CR02.



### **Cơ chế hoạt động:**

Amoxicilin là kháng sinh bán tổng hợp thuộc nhóm penicilin (kháng sinh beta-lactam). Amoxicilin có tác dụng diệt khuẩn do gắn vào một hoặc nhiều protein gắn penicilin của vi khuẩn (PBPs) để ức chế sinh tổng hợp peptidoglycan, là một thành phần của thành tế bào vi khuẩn. Việc ức chế sinh tổng hợp peptidoglycan làm yếu thành tế bào vi khuẩn và tế bào bị phân hủy. Amoxicilin dễ bị phá hủy bởi các enzym beta-lactamase nên phổ kháng khuẩn của amoxicilin đơn trị liệu không bao gồm những vi khuẩn sinh các enzym này.

- Acid clavulanic là một beta-lactam, có liên quan về mặt cấu trúc với các penicilin. Acid clavulanic có khả năng ức chế các enzym beta-lactamase, giúp ngăn ngừa sự bất hoạt amoxicilin. Acid clavulanic đơn trị liệu không có tác dụng kháng khuẩn trên lâm sàng.

**Mối liên quan dược động học/ dược lực học:** Thời gian nồng độ kháng sinh duy trì ở mức cao hơn nồng độ ức chế tối thiểu ( $T > MIC$ ) là thông số chính thể hiện tác dụng của amoxicilin.

### **Cơ chế đề kháng:**

- Hai cơ chế chính của vi khuẩn đề kháng đối với phối hợp amoxicilin và acid clavulanic là:
  - + Bất hoạt thuốc bởi các beta-lactamase không bị ức chế bởi acid clavulanic bao gồm các beta-lactamase lớp B, C, D.
  - + Biến đổi các protein gắn penicilin (PBPs), do đó làm giảm ái lực của chất kháng khuẩn tại vị trí tác dụng.
- Sự giảm tính thấm của tế bào vi khuẩn hoặc 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.

### **Phổ kháng khuẩn của thuốc:**

Tỉ lệ kháng thuốc ở một số loài vi khuẩn có thể khác nhau tùy theo vị trí địa lý và thời điểm. Cần tham khảo tỉ lệ kháng thuốc tại nơi điều trị, đặc biệt đối với các nhiễm khuẩn nặng.

#### Các vi khuẩn thường nhạy cảm:

- Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus* (nhạy cảm với methicilin)<sup>1</sup>, *Staphylococcus* spp. âm tính với coagulase (nhạy cảm với methicilin), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*<sup>2</sup>, *Streptococcus pyogenes* và *Streptococcus* spp. tan máu nhóm  $\beta$  khác, *Streptococcus viridans*.
- Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Capnocytophaga* spp., *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*<sup>3</sup>, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*.
- Vi khuẩn kỵ khí: *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella* spp.

#### Các vi khuẩn có thể có vấn đề về sự kháng thuốc mắc phải:

- Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Enterococcus faecium*<sup>4</sup>.
- Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*.

#### Các vi khuẩn vốn đã kháng thuốc:

- Vi khuẩn gram âm hiếu khí: *Acinetobacter* sp., *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* sp., *Legionella pneumophila*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Pseudomonas* sp., *Serratia* sp., *Stenotrophomonas maltophilia*.
- Khác: *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*.



<sup>1</sup> Tất cả *Staphylococcus* spp. đề kháng với methicilin đều đề kháng với phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic.

<sup>2</sup> Phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic có thể không thích hợp để điều trị *Streptococcus pneumoniae* đề kháng với penicilin.

<sup>3</sup> Các chủng giảm tính nhạy cảm với tần suất cao hơn 10% ở một số nước trong Liên minh châu Âu (EU).

<sup>4</sup> Tính nhạy cảm trung gian tự nhiên không có cơ chế đề kháng mắc phải.

### **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 sau khi uống. Amoxicilin và acid clavulanic được hấp thu tốt nhất khi uống vào đầu bữa ăn.
- Sau khi uống, sinh khả dụng của amoxicilin và acid clavulanic khoảng 70%. Đặc tính của hai thành phần trong huyết tương là như nhau và thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương ( $T_{max}$ ) của mỗi thành phần là khoảng 1 giờ.
- Kết quả nghiên cứu dược động học khi sử dụng phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic (viên nén 875 mg/ 125 mg x 2 lần/ ngày) trên nhóm tình nguyện viên khỏe mạnh lúc đói được trình bày dưới đây:

<i>Các thông số dược động học trung bình (<math>\pm</math> SD)</i>					
Dược chất được uống	Liều lượng	$C_{max}$	$T_{max}^*$	AUC (0 - 24h)	$T_{1/2}$
	(mg)	( $\mu$ g/ mL)	(giờ)	( $\mu$ g.giờ/ mL)	(giờ)
Amoxicilin					
AMX/ CA 875 mg/ 125 mg	875	11,64 $\pm$ 2,78	1,5 (1,0 - 2,5)	53,52 $\pm$ 12,31	1,19 $\pm$ 0,21
Acid clavulanic					
AMX/ CA 875 mg/ 125 mg	125	2,18 $\pm$ 0,99	1,5 (1,0 - 2,0)	10,16 $\pm$ 3,04	0,96 $\pm$ 0,12

AMX - Amoxicilin, CA - Acid clavulanic  
\* Trung vị (khoảng)

- Nồng độ amoxicilin và acid clavulanic trong huyết thanh khi sử dụng 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 gắn kết với protein huyết tương. 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 đã được tìm thấy trong túi mật, mô bụng, da, mỡ, mô cơ, hoạt dịch và dịch màng bụng, mật và mủ của vết thương. Amoxicilin không phân bố nhiều trong dịch não tủy.



Các nghiên cứu trên động vật cho thấy không có sự tích lũy 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. Một lượng rất nhỏ acid clavulanic được phát hiện trong sữa mẹ.

Cả amoxicilin và acid clavulanic đều qua được hàng rào nhau thai.

**Chuyển hóa:**

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

**Thải trừ:**

- Amoxicilin được thải trừ chủ yếu qua thận, trong khi acid clavulanic được thải trừ theo cơ chế qua cả thận và ngoài thận.
- Phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic có thời gian bán thải trung bình trong khoảng 1 giờ và độ thanh thải toàn phần khoảng 25 L/ giờ ở những người khỏe mạnh. Gần 60 - 70% amoxicilin và 40 - 65% acid clavulanic được thải trừ vào nước tiểu dưới dạng không biến đổi trong 6 giờ đầu sau khi uống duy nhất một viên nén có thành phần amoxicilin/ acid clavulanic với hàm lượng 250 mg/ 125 mg hoặc 500 mg/ 125 mg. Các nghiên cứu khác nhau chỉ ra rằng khoảng 50 - 85% amoxicilin và 27 - 60% acid clavulanic được thải trừ qua nước tiểu trong suốt 24 giờ. Acid clavulanic được thải trừ nhiều nhất trong 2 giờ đầu sau khi dùng thuốc.
- Dùng đồng thời với probenecid có thể 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 cả trẻ sinh non), 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 người cao tuổi có khả năng suy giảm chức năng thận cao hơn nên cần thận trọng khi lựa chọn liều và theo dõi chức năng thận trong suốt quá trình điều trị.

**Giới tính:**

- Sau khi cho uống amoxicilin/ acid clavulanic ở những phụ nữ và nam giới khỏe mạnh cho thấy giới tính không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của cả amoxicilin và acid clavulanic.

**Suy thận:**

- Hệ số thanh thải toàn phần trong huyết thanh của amoxicilin/ acid clavulanic giảm tương ứng với sự suy giảm chức năng thận. Sự giảm thanh thải amoxicilin rõ rệt hơn so với acid clavulanic, vì tỉ lệ amoxicilin thải trừ qua đường thận cao hơn. Do đó, liều cho 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.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:**

Hộp 1 chai 70 mL (kèm bộ dụng cụ phân liều).

**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:**

Bột pha hỗn dịch uống: Không quá 30°C, tránh ẩm và ánh sáng.



Hôn dịch sau pha: Ngăn mát tủ lạnh (2°C - 8°C).

**HẠN DÙNG:**

Bột pha hỗn dịch uống: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hôn dịch sau pha: Bảo quản trong ngăn mát tủ lạnh (2°C - 8°C) có thể sử dụng trong vòng 7 ngày.

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:**

Tiêu chuẩn chất lượng: USP (Dược điển Mỹ).



*Cơ sở sản xuất:*

**CHI NHÁNH CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM IMEXPHARM -  
NHÀ MÁY KHÁNG SINH CÔNG NGHỆ CAO VĨNH LỘC**

Lô B15/I - B16/I, đường 2A, khu công nghiệp Vĩnh Lộc,  
phường Bình Hưng Hòa B, quận Bình Tân, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

Hotline: 1800 555 535 Email: [imp@imexpharm.com](mailto:imp@imexpharm.com)