Rx

GMP - EU

CLAMINAT® 1000 mg/ 100 mg

THUỐC BỘT PHA TIÊM

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:

Mỗi lọ chứa:

Thành phần dược chất:

Amoxicilin ..... 1.000 mg

Acid clavulanic ..... 100 mg

(dưới dạng hỗn hợp amoxicilin natri và clavulanat kali tỷ lệ (10:1))

Thành phần tá dược: Không có.

DẠNG BÀO CHẾ:

Thuốc bột pha tiêm.

Bột màu trắng hoặc gần như trắng, đóng trong lọ thủy tinh nút kín.

CHỈ ĐỊNH:

Claminat 1000 mg/ 100 mg điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm với thuốc gây ra, bao gồm:

- Các nhiễm khuẩn tai – mũi – họng nặng (như viêm xương chũm, nhiễm khuẩn quanh amiđan, viêm nắp thanh quản, viêm xoang đi kèm với các triệu chứng và dấu hiệu toàn thân nghiêm trọng).
- Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính.
- Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng.
- Viêm bàng quang.
- Viêm thận - bể thận.
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm 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.
- Nhiễm khuẩn ổ bụng.
- Nhiễm khuẩn đường sinh dục ở nữ.

Claminat 1000 mg/ 100 mg dự phòng nhiễm khuẩn cho người lớn sau phẫu thuật đường tiêu hóa, khoang xương chậu, đầu và cổ, đường mật.

LIỀU DÙNG – CÁCH DÙNG:

Liều dùng:

Việc lựa chọn liều dùng phụ thuộc vào các yếu tố sau:

- Loại vi khuẩn và khả năng nhạy cảm với chất kháng khuẩn. (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
- Mức độ nhiễm khuẩn và vị trí nhiễm khuẩn.
- Tuổi, cân nặng và chức năng thận của bệnh nhân.

Theo hướng dẫn liều dùng bên dưới, tổng liều hàng ngày không vượt quá 6000 mg amoxicilin/ 600 mg acid clavulanic. Nếu cần sử dụng amoxicilin liều cao hơn, không nên tăng liều Claminat 1000 mg/ 100 mg để tránh sử dụng liều cao acid clavulanic không cần thiết. Thời gian điều trị tùy thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân. Một số nhiễm khuẩn (ví dụ: viêm tủy xương) cần điều trị kéo dài. Không nên dùng thuốc quá 14 ngày mà không kiểm tra, xem xét lại cách điều trị. (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* - phần điều trị kéo dài).

Người lớn và trẻ em ≥ 40 kg:

- Điều trị nhiễm khuẩn:
  1000 mg amoxicilin/ 100 mg acid clavulanic mỗi 8 – 12 giờ hoặc
  2000 mg amoxicilin/ 200 mg acid clavulanic mỗi 12 giờ.

Trường hợp nhiễm khuẩn nặng, liều dùng có thể tăng tối đa là 2000 mg amoxicilin/ 200 mg acid clavulanic mỗi 8 giờ.

- Dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật:
  + *Phẫu thuật kéo dài không quá 1 giờ:* Liều khuyến cáo là 1000 mg amoxicilin/ 100 mg acid clavulanic đến 2000 mg amoxicilin/ 200 mg acid clavulanic được chỉ định vào thời kỳ khởi mê.
  + *Phẫu thuật kéo dài trên 1 giờ:* Liều khuyến cáo là 1000 mg amoxicilin/ 100 mg acid clavulanic đến 2000 mg amoxicilin/ 200 mg acid clavulanic vào thời kỳ khởi mê, tiêm lặp lại liều 1000 mg amoxicilin/ 100 mg acid clavulanic trong quá trình phẫu thuật với tối đa 3 lần trong 24 giờ.
  + Nếu có các dấu hiệu nhiễm khuẩn, nên bổ sung một đợt điều trị bằng đường tiêm tĩnh mạch hoặc đường uống sau khi phẫu thuật.

Trẻ em < 40 kg:

- Liều khuyến cáo:
  + Trẻ em từ 3 tháng tuổi trở lên: 50 mg amoxicilin/ 5 mg acid clavulanic/ kg mỗi 8 giờ.
  + Trẻ em dưới 3 tháng tuổi hoặc nặng dưới 4 kg: 50 mg amoxicilin/ 5 mg acid clavulanic/ kg *mỗi 12 giờ*.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều dùng.

Bệnh nhân suy thận:

- Điều chỉnh liều dùng dựa vào liều tối đa của amoxicilin.
- Không cần chỉnh liều đối với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin > 30 mL/ phút.
- Đối với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 mL/ phút, việc sử dụng amoxicilin/ acid clavulanic theo tỷ lệ (10:1) không phù hợp để điều chỉnh liều. Phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic theo tỷ lệ (5:1) được khuyến cáo sử dụng cho đối tượng này.

Bệnh nhân suy gan: Dùng thuốc thận trọng và định kỳ theo dõi chức năng gan (xem mục *Chống chỉ định* và *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Cách dùng:

- Không được tiêm bắp.
- Tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 - 4 phút;
- Tiêm truyền tĩnh mạch trong 30 - 40 phút.

Hướng dẫn cách pha thuốc tiêm:

- Để tránh biến chứng nhiễm khuẩn khi tiêm, phải thực hiện thao tác vô trùng khi pha thuốc. DUNG DỊCH SAU KHI PHA PHẢI DÙNG NGAY để ngăn ngừa nguy cơ nhiễm khuẩn. Nếu dung dịch sau khi pha không được sử dụng ngay thì thời gian và điều kiện bảo quản dung dịch là trách nhiệm của người sử dụng.
- ***Dung dịch tiêm tĩnh mạch:*** Hòa tan 1 lọ thuốc với 20 mL nước cất pha tiêm.
- ***Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch:*** Hòa tan 1 lọ thuốc với 20 mL nước cất pha tiêm, sau đó tiếp tục pha loãng với dung môi pha tiêm tương hợp để được 50 mL dung dịch tiêm truyền.

Các dung môi tương hợp:

- Nước cất pha tiêm.
- Dung dịch NaCl 0,9%.

Độ ổn định lý hóa của dung dịch tiêm hoặc tiêm truyền tĩnh mạch:

Dung dịch tiêm tĩnh mạch	**Độ ổn định ở 30°C**
Nước cất pha tiêm	1 giờ
Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch	**Độ ổn định ở 30°C**
Nước cất pha tiêm	0,5 giờ
Dung dịch NaCl 0,9%.	0,5 giờ

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

- Dung dịch thuốc sau khi pha có màu vàng nhạt đến vàng rơm.
- Trước khi sử dụng, cần kiểm tra cảm quan dung dịch thuốc. Chỉ sử dụng nếu dung dịch thuốc trong suốt và không có các tiểu phân nhìn thấy bằng mắt thường.
- Thuốc chỉ dùng một lần. Dung dịch thuốc còn thừa phải được loại bỏ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn 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*).
- Tiền sử quá mẫn tức thời nghiêm trọng (như sốc phản vệ) với thuốc kháng sinh khác thuộc nhóm beta-lactam (như cephalosporin, carbapenem hoặc monobactam).
- Tiền sử vàng da/ rối loạn chức năng gan do amoxicilin/ acid clavulanic (xem mục *Thành phần công thức thuốc*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

- Trước khi bắt đầu điều trị với amoxicilin/ acid clavulanic, nên điều tra kỹ tiền sử quá mẫn của bệnh nhân với kháng sinh nhóm penicilin, cephalosporin hoặc các beta-lactam khác (xem mục *Chống chỉ định* và *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).
- Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (bao gồm sốc phản vệ và các phản ứng nghiêm trọng trên da) và đôi khi gây tử vong đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị với kháng sinh nhóm penicilin. Những phản ứng này thường xảy ra ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với penicilin và các dị nguyên khác. Nếu phản ứng quá mẫn xảy ra, phải ngưng sử dụng phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic và lựa chọn liệu pháp điều trị khác thích hợp hơn.
- Trong quá trình điều trị, nếu đã xác định 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. Liều khuyến cáo tối đa 1000 mg amoxicilin/ 100 mg acid clavulanic mỗi 8 giờ không thích hợp để điều trị nhiễm khuẩn do *S. pneumoniae* đề kháng với penicilin. Để điều trị nhiễm khuẩn trên, ít nhất cần sử dụng liều 2000 mg amoxicilin/ 200 mg acid clavulanic mỗi 12 giờ.
- Co giật có thể xảy ra ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc dùng thuốc với liều cao (xem mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).
- 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 sởi khi sử dụng amoxicilin.
- Dùng allopurinol khi đang điều trị với amoxicilin có thể làm tăng nguy cơ quá mẫn da.
- Dùng thuốc kéo dài đôi khi gây 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 với amoxicilin/ acid clavulanic có thể là biểu hiện của hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (Acute generalised exanthemous pustulosis - AGEP) (xem mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Ngưng sử dụng thuốc nếu bệnh nhân 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 có dấu hiệu suy giảm chức năng gan (xem mục *Liều dùng - cách dùng*, *Chống chỉ định* và *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).
- Các tác dụng không mong muốn ở gan chủ yếu xảy ra ở bệnh nhân nam, người cao tuổi và có thể liên quan đến quá trình điều trị kéo dài, hiếm khi xảy ra ở trẻ em. 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 hồi phục. Tuy nhiên, một số trường hợp hiếm gặp các triệu chứng trên gan trở nên trầm trọng, có thể tử vong, chủ yếu ở những bệnh nhân bị bệnh hiếm nghèo hoặc dùng phối hợp với thuốc có nguy cơ gây ảnh hưởng đến gan (xem mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).
- Viêm đại tràng liên quan đến thuốc kháng sinh đã được báo cáo ở hầu hết các tác nhân kháng khuẩn bao gồm cả amoxicilin với mức độ từ nhẹ đến đe dọa tính mạng (xem mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). 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.
- Trong trường hợp điều trị kéo dài, khuyến cáo nên kiểm tra định kỳ chức năng của các hệ cơ quan như chức năng thận, gan và hệ thống tạo máu.
- Các trường hợp hiếm gặp đã được báo cáo gây kéo dài thời gian prothrombin khi điều trị với amoxicilin/ acid clavulanic. Nên theo dõi tình trạng bệnh nhân khi sử dụng đồng thời với thuốc chống đông máu. Điều chỉnh liều thuốc chống đông máu đường uống (nếu cần) để duy trì mức độ đông máu mong muốn (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc* và *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).
- Đối với bệnh nhân suy thận, liều dùng nên được điều chỉnh tùy theo mức độ suy thận (xem mục *Liều dùng - cách dùng*).
- Rất hiếm trường hợp quan sát thấy hiện tượng tinh thể niệu ở những bệnh nhân giảm bài tiết nước tiểu, chủ yếu xảy ra khi chỉ định đường tiêm. Khi dùng amoxicilin với liều cao, cần duy trì sự cân bằng giữa lượng dịch đưa vào và lượng nước tiểu bài xuất để giảm khả năng gây tinh thể amoxicilin niệu. Ở bệnh nhân có đặt ống thông tiểu, cần thường xuyên kiểm tra ống thông tiểu (xem mục *Quá liều và cách xử trí*).
- Trong thời gian điều trị với amoxicilin, nên sử dụng phương pháp enzym glucose oxidase khi xét nghiệm glucose trong nước tiểu vì các phương pháp khác 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 xét nghiệm Coombs.
- Đã ghi nhận kết quả dương tính giả ở xét nghiệm *Aspergillus Platelia* từ phòng xét nghiệm Bio-Rad ở những bệnh nhân sử dụng amoxicilin/ acid clavulanic mặc dù họ không bị nhiễm khuẩn bởi *Aspergillus*. Phản ứng chéo giữa polysaccharide và polyfuranose không phải là *Aspergillus* đã được ghi nhận khi sử dụng kỹ thuật ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) để thực hiện xét nghiệm *Aspergillus Platelia* từ phòng xét nghiệm Bio-Rad. Do đó, ở bệnh nhân đang dùng amoxicilin/ 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.
- Mỗi lọ **Claminat 1000 mg/ 100 mg** chứa khoảng 62,8 mg (khoảng 2,7 mmol) natri, tương đương với 3,1% lượng natri tối đa trong khẩu phần ăn hằng ngày của người lớn (2 g/ ngày) theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới (WHO).

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 thai/ bào thai, sự sinh nở hay sự phát triển sau khi sinh.
- Các dữ liệu hạn chế về việc sử dụng amoxicilin/ acid clavulanic ở phụ nữ mang thai cho thấy không làm gia tăng nguy cơ xuất hiện dị tật bẩm sinh ở trẻ. Một nghiên cứu đơn ở những phụ nữ sinh non do vỡ màng ối sớm cho thấy 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 bài tiết được qua 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 màng nhầy ở trẻ bú mẹ, do đó nên ngưng cho con bú để đảm bảo an toàn cho trẻ. Khả năng nhạy cảm của trẻ đối với thuốc nên được xem xét.
- Amoxicilin/ acid clavulanic chỉ sử dụng trong giai đoạn cho con bú sau khi được bác sĩ đánh giá 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 quá mẫn, chóng mặt, co giật... có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc của bệnh nhân (xem mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). 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 (International normalised ratio - 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 chỉ số INR khi thêm hoặc giảm liều amoxicilin. Có thể điều chỉnh liều thuốc chống đông máu khi cần thiết (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

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. Dùng đồng thời với probenecid có thể làm 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 rõ ràng qua sự 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 một thời gian ngắn sau khi ngừng điều trị với kháng sinh.

Tương kỵ của thuốc:
Không trộn lẫn thuốc với các sản phẩm từ máu, các dịch giàu protein như protein thủy phân hoặc nhũ dịch lipid.
Khi sử dụng phối hợp với aminoglycosid, hai kháng sinh không nên trộn lẫn với nhau, cần sử dụng dụng cụ tiêm truyền và thời gian chỉ định riêng biệt do amoxicilin làm bất hoạt tác dụng của aminoglycosid.
Amoxicilin/ acid clavulanic không nên trộn lẫn trong dung dịch glucose, dung dịch chứa dextran hoặc bicarbonat.
Không pha hoặc trộn lẫn **Claminat 1000 mg/ 100 mg** với các thuốc hoặc dung môi khác ngoại trừ các dung môi được đề cập trong mục *Liều dùng - cách dùng*.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

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	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng	Thường gặp	Nhiễm nấm *Candida* trên niêm mạc da.
	Chưa biết	Phát triển quá mức của các vi sinh vật không nhạy cảm với thuốc.
Rối loạn 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 [1].
Rối loạn hệ miễn dịch[2]	Chưa biết	Phù Quinck's, sốc phản vệ, hội chứng giống bệnh huyết thanh, viêm mạch quá mẫn.
Rối loạn hệ thần kinh	Hiếm gặp	Chóng mặt, nhức đầu.
	Chưa biết	Co giật [1], viêm màng não vô khuẩn.
Rối loạn mạch máu	Hiếm gặp	Viêm tĩnh mạch huyết khối [3].
Rối loạn hệ tiêu hóa	Thường gặp	Tiêu chảy.
	Hiếm gặp	Buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hóa.
	Chưa biết	Viêm đại tràng do kháng sinh [4].
Rối loạn gan mật	Hiếm gặp	Tăng AST và/ hoặc ALT [5].
	Chưa biết	Viêm gan[6], vàng da ứ mật[6].
Rối loạn da và tổ chức dưới da[7]	Hiếm gặp	Ban da, ngứa, mày đay, 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) [1], 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).
Rối loạn thận và tiết niệu	Chưa biết	Viêm thận kẽ, tinh thể niệu [8].

1: Xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.*
2: Xem mục *Chống chỉ định* và *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.*
3: Tại vị trí tiêm.
4: Bao gồm viêm đại tràng giả mạc và viêm đại tràng xuất huyết (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).*
5: 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.
6: Tác dụng 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).*
7: Ngưng điều trị với thuốc nếu phản ứng viêm da quá mẫn xảy ra.
8: Xem mục *Quá liều và cách xử trí.*

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

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 (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
- Co giật có thể xảy ra ở những bệnh nhân suy thận hoặc bệnh nhân dùng liều cao.
- Tinh thể amoxicilin cũng được tìm thấy trong các ống thông tiểu, đặc biệt sau khi sử dụng liều cao bằng đường tiêm. Do đó, nên định kỳ kiểm tra ống thông tiểu (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Cách xử trí:
- Ngưng 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/ acid clavulanic ra khỏi tuần hoàn bằng phương pháp thẩm phân máu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Phối hợp kháng sinh nhóm penicilin với chất ức chế men beta-lactamase.
Mã ATC: J01CR02.
Cơ chế hoạt động:
- Amoxicilin là kháng sinh bán tổng hợp thuộc nhóm penicilin (kháng sinh beta-lactam), ức chế một hoặc nhiều enzym (thường được gọi là protein gắn penicilin - PBP) của quá trình sinh tổng hợp peptidoglycan, là một thành phần của thành tế bào vi khuẩn. Sự ức chế tổng hợp peptidoglycan dẫn đến sự suy yếu của thành tế bào, vi khuẩn tự ly giải và làm chết tế bào. Amoxicilin dễ bị phá hủy bởi các enzym beta-lactamase và do đó 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 và do đó, ngăn ngừa sự bất hoạt đối với amoxicilin. Acid clavulanic đơn trị liệu không có tác dụng kháng khuẩn trên lâm sàng.

Mối liên quan dược động học/ dược lực học (PK/ PD): 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 với phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic:
  + Bất hoạt thuốc do 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:
- Các vi khuẩn thường nhạy cảm:
  + Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Enterococcus faecalis, Gardnerella vaginalis, Staphylococcus aureus* (nhạy cảm với methicilin)[1], *Staphylococcus* spp. âm tính với coagulase (nhạy cảm với methicillin), *Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae* [2], *Streptococcus pyogenes* và *Streptococcus* spp. tan máu nhóm β khác, nhóm *Streptococcus viridans.*
  + Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Capnocytophaga* spp., *Eikenella corrodens, Haemophilus influenzae*[3], *Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae*[4], *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*[5].
  + 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: *Chlamydia trachomatis, Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Coxiella burnetti, Mycoplasma pneumoniae.*

1: Tất cả *Staphylococcus* spp. đề kháng với methicilin đều đề kháng với phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic.
2: Phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic có thể không thích hợp để điều trị *Streptococcus pneumoniae* đề kháng với penicilin.
3: Đã ghi nhận một số chủng giảm độ nhạy cảm ở các nước thuộc Liên minh Châu Âu với tần suất ≥ 10%.
4: Tất cả các chủng đề kháng với amoxicilin theo cơ chế không qua trung gian các enzym beta-lactamase, đều đề kháng với phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic.
5: Tính nhạy cảm trung gian tự nhiên không có cơ chế đề kháng mắc phải.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu:
- Kết quả nghiên cứu dược động học khi sử dụng phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic liều 2000 mg/ 200 mg trên nhóm người tình nguyện khỏe mạnh bằng đường tiêm truyền tĩnh mạch trong 30 phút như sau:

Dược chất	Liều	Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh (µg/ mL)	$T_{1/2}$ (giờ)	AUC (giờ.mg/L)	Tỉ lệ thu hồi qua nước tiểu (%, 0 - 6 giờ)
Amoxicilin	2000 mg	108 ± 21	-	119 ± 10,6	74,7
Acid clavulanic	200 mg	13,9 ± 2,8	-	18,2 ± 3,0	51,4

Phân bố:
- Khoảng 25% acid clavulanic và 18% amoxicilin trong huyết tương liên kết với protein. Thể tích phân bố bề mặt của amoxicilin khoảng 0,3 - 0,4 L/ kg và acid clavulanic khoảng 0,2 L/ kg.
- 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 đáng kể các chất chuyển hóa của cả 2 thành phần amoxicilin/ acid clavulanic trong mô 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 cũng đã được phát hiện trong sữa mẹ (xem mục *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).
- Cả amoxicilin và acid clavulanic đều được chứng minh có thể đi qua hàng rào nhau thai (xem mục *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

Chuyển hóa:
- Khoảng 10 - 25% amoxicilin trong liều khởi đầu được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng acid peniciloic không có hoạt tính. 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 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. Khoảng 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 tiêm tĩnh mạch phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic với liều duy nhất 500 mg/ 100 mg hoặc 1000 mg/ 200 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.

Trẻ em:
- 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.

Người cao tuổi:
- Do 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.

Bệnh nhân 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.

Bệnh nhân suy gan:
- Cần dùng thuốc thận trọng và theo dõi chức năng gan định kỳ.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 01 lọ x 1,1 g amoxicilin và acid clavulanic;
Hộp 10 lọ x 1,1 g amoxicilin và acid clavulanic.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Không quá 30°C, tránh ẩm và ánh sáng.

HẠN DÙNG:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Tiêu chuẩn chất lượng: BP (Dược điển Anh)

TKS0061P-1/04

IMEXPHARM

Cơ sở sản xuất:
Chi nhánh 3 - CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM IMEXPHARM tại Bình Dương.
Số 22, đường số 2, KCN Việt Nam - Singapore II, phường Hòa Phú,
TP. Thủ Dầu Một, tỉnh Bình Dương.
Hotline: 1800 555 535 Email: imp@imexpharm.com