TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG: *(Nội dung gồm 11 trang)*

Rx

CLAMINAT® 1,2 g

GMP - EU

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 thuốc bột pha tiêm chứa:

Thành phần dược chất:

Bột vô khuẩn gồm amoxicilin natri và kali clavulanat tương đương với:

Amoxicilin ..... 1000 mg

Acid clavulanic ..... 200 mg

Thành phần tá dược: Không có.

DẠNG BÀO CHẾ:

Thuốc bột pha tiêm.

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

CHỈ ĐỊNH:

Claminat 1,2 g được chỉ định để điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm với thuốc gây ra, bao gồm:

- Các nhiễm khuẩn nặng ở tai, mũi và họng (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 (đã được chẩn đoán thích hợp).
- 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.
- Nhiễm khuẩn ổ bụng.
- Nhiễm khuẩn đường sinh dục ở nữ.

Claminat 1,2 g được chỉ định để dự phòng nhiễm khuẩn cho người lớn trong đại phẫu đường tiêu hóa, khoang xương chậu, đầu và cổ, đường mật.

LIỀU DÙNG – CÁCH DÙNG:

Liều dùng:

Việc lựa chọn liều của **Claminat 1,2 g** phụ thuộc vào các yếu tố sau:

- Loại vi khuẩn và khả năng nhạy cảm với chất kháng khuẩn.

- 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, **Claminat 1,2 g** được sử dụng không quá 3 lọ/ ngày. Nếu cần sử dụng amoxicilin liều cao hơn nên lựa chọn thuốc có tỉ lệ phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic khác 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.

Người lớn và trẻ em ≥ 40 kg:

- Điều trị nhiễm khuẩn: 1000 mg amoxicilin/ 200 mg acid clavulanic mỗi 8 giờ.
- Dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật:
  + *Phẫu thuật kéo dài không quá 1 giờ:* 1000 mg amoxicilin/ 200 mg acid clavulanic đến 2000 mg amoxicilin/ 200 mg acid clavulanic (đối với liều 2000 mg amoxicilin/ 200 mg acid clavulanic có thể sử dụng thuốc có tỉ lệ amoxicilin/ acid clavulanic khác thay thế) vào thời kỳ khởi mê.
  + *Phẫu thuật kéo dài trên 1 giờ:* 1000 mg amoxicilin/ 200 mg acid clavulanic đến 2000 mg amoxicilin/ 200 mg acid clavulanic vào thời kỳ khởi mê, tiêm lặp lại liều 1000 mg amoxicilin/ 200 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: 25 mg amoxicilin/ 5 mg acid clavulanic/ kg mỗi 8 giờ.
  + Trẻ em dưới 3 tháng tuổi hoặc nặng dưới 4 kg: 25 mg amoxicilin/ 5 mg acid clavulanic/ kg mỗi 12 giờ.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều.

Bệnh nhân suy thận:

Điều chỉnh liều **Claminat 1,2 g** dựa vào liều tối đa của amoxicilin.

Không cần chỉnh liều đối với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin > 30 ml/ phút.

- Người lớn và trẻ em ≥ 40 kg:

Độ thanh thải creatinin (ml/ phút)	Liều dùng
10 - 30	Liều khởi đầu: 1000 mg amoxicilin/ 200 mg acid clavulanic, sau đó 500 mg amoxicilin/ 100 mg acid clavulanic x 2 lần/ ngày.
< 10	Liều khởi đầu: 1000 mg amoxicilin/ 200 mg acid clavulanic, sau đó 500 mg amoxicilin/ 100 mg acid clavulanic x 1 lần/ ngày.
Thẩm phân máu	Liều khởi đầu: 1000 mg amoxicilin/ 200 mg acid clavulanic, sau đó 500 mg amoxicilin/ 100 mg acid clavulanic x 1 lần/ ngày và 500 mg amoxicilin/ 100 mg acid clavulanic sau mỗi lần thẩm phân (do nồng độ của amoxiclin và acid clavulanic trong huyết thanh giảm).

- Trẻ em < 40 kg:

Độ thanh thải creatinin (ml/ phút)	Liều dùng
10 - 30	25 mg amoxicilin/ 5 mg acid clavulanic/ kg x 2 lần/ ngày.
< 10	25 mg amoxicilin/ 5 mg acid clavulanic/ kg x 1 lần/ ngày.
Thẩm phân máu	25 mg amoxicilin/ 5 mg acid clavulanic/ kg x 1 lần/ ngày và 12,5 mg amoxicilin/ 2,5 mg acid clavulanic/ kg sau mỗi lần thẩm phân (do nồng độ của amoxiclin và acid clavulanic trong huyết thanh giảm).

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

Cách dùng:

- Thuốc bột pha tiêm **Claminat 1,2 g** chỉ dùng tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền tĩnh mạch, không dùng tiêm bắp.
- Tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 - 4 phút (có thể tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch hoặc qua ống nhỏ giọt) hoặc tiêm truyền tĩnh mạch trong khoảng 30 - 40 phút.
- Trẻ em dưới 3 tháng tuổi chỉ nên sử dụng thuốc bằng đường tiêm truyền tĩnh mạch.
- Việc điều trị bằng dạng phối hợp amoxicilin và acid clavulanic có thể bắt đầu với dạng tiêm và kết thúc bằng dạng uống sao cho phù hợp với tình trạng bệnh.
- Cách hoàn nguyên thuốc và pha loãng dung dịch thuốc bột pha tiêm **Claminat 1,2 g** sẽ được nêu chi tiết ở phần *Hướng dẫn cách pha thuốc tiêm.*

Hướng dẫn cách pha thuốc tiêm:

- Để tránh biến chứng nhiễm khuẩn khi tiêm, phải thực hiện thao tác vô trùng khi pha thuốc.
- Khi pha có thể thấy dung dịch có màu hồng thoáng qua, sau đó chuyển sang vàng nhạt hoặc hơi có ánh trắng sữa, điều này không ảnh hưởng đến hiệu lực của thuốc. Dung dịch thuốc sau khi pha phải trong suốt và không có tiểu phân lạ, cần kiểm tra bằng mắt trước khi tiêm.
- Các dung dịch tiêm tĩnh mạch, tiêm truyền tĩnh mạch nên được sử dụng ngay sau khi pha. 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.
- Thuốc chỉ dùng một lần. Dung dịch còn thừa phải được loại bỏ.
- **Pha dung dịch tiêm tĩnh mạch:** Hòa tan 1 lọ **Claminat 1,2 g** với 20 ml nước cất pha tiêm. Thời gian tối đa kể từ lúc pha cho đến khi tiêm xong là 15 phút.
- **Pha dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch:** Hòa tan 1 lọ **Claminat 1,2 g** với 20 ml nước cất pha tiêm hoặc dung dịch Natri clorid pha tiêm 0,9%, sau đó tiếp tục pha loãng với 100 ml dung môi pha tiêm tương hợp. Thời gian tối đa kể từ lúc pha cho đến khi tiêm truyền xong là 60 phút.
  Các dung môi tương hợp:
  + Nước cất pha tiêm.
  + Dung dịch Natri clorid truyền tĩnh mạch 0,9%.
  + Dung dịch Natri lactat truyền tĩnh mạch (M/6).
  + Dung dịch Ringer.
  + Dung dịch Ringer lactat (dung dịch Hartmann).
  + Dung dịch Kali clorid và Natri clorid tiêm truyền tĩnh mạch.

Độ ổn định lý hóa của dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch sau khi pha:

Dịch truyền tĩnh mạch	Độ ổn định ở 25°C
Nước cất pha tiêm	4 giờ
Dung dịch Natri clorid truyền tĩnh mạch 0,9%	4 giờ

Dịch truyền tĩnh mạch	Độ ổn định ở 25°C
Dung dịch Natri lactat truyền tĩnh mạch (M/6)	4 giờ
Dung dịch Ringer	3 giờ
Dung dịch Ringer lactat (dung dịch Hartmann)	3 giờ
Dung dịch Kali clorid và Natri clorid tiêm truyền tĩnh mạch	3 giờ

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

- Trước khi tiêm, cần kiểm tra dung dịch sau khi pha bằng mắt thường. Dung dịch thuốc sau khi pha phải trong suốt, không có tiểu phân lạ và không bị kết tủa.
- Thuốc chỉ dùng một lần. Dung dịch còn thừa phải được loại bỏ.
- Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Dị ứng với amoxicilin, acid clavulanic, các kháng sinh khác thuộc nhóm penicilin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Tiền sử dị ứng tức thời nghiêm trọng (như sốc phản vệ) với thuốc khác thuộc nhóm beta-lactam (như cephalosporin, carbapenem hoặc monobactam).
- Tiền sử vàng da hoặc suy gan do amoxicilin/ acid clavulanic (xem mục *Tác dụng không mong muốn của 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 dị ứng của bệnh nhân với penicilin, cephalosporin hoặc các thuốc beta-lactam khác (xem mục *Chống chỉ định* và *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).
- Phản ứng dị ứng nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong (như sốc phản vệ và các tác dụng không mong muốn trên da nghiêm trọng) đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị với các thuốc nhóm penicilin. Những 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 quá trình điều trị với **Claminat 1,2 g**, 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. Do chưa có dữ liệu cụ thể xác định phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic (5/1) dùng đường tiêm có T > MIC và các dữ liệu thu được từ các thuốc tương tự dùng đường uống cho thấy kết quả nằm ở mức biên, thuốc này (nếu không dùng kèm thêm amoxicilin) không thích hợp để điều trị các nhiễm khuẩn gây ra bởi *S. pneumonia* 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 (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 dị ứng 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 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 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 (xem mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).
- Viêm đại tràng liên quan đến thuốc kháng sinh đã được báo cáo với gần như tất cả các tác nhân kháng khuẩn bao gồm cả amoxicilin ở mức độ 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.
- Định kỳ kiểm tra chức năng của các hệ cơ quan như chức năng thận, gan, chỉ số huyết học trong suốt quá trình điều trị dài ngày.
- Kéo dài thời gian prothrombin đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với amoxicilin/ acid clavulanic, tuy nhiên rất hiếm xảy ra. 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 nồng độ thuốc chống đông máu như mong muốn (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc* và *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).
- Liều dùng cho bệnh nhân suy thận 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 ở những bệnh nhân dùng thuốc dưới dạng 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 với liều cao. 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 phi 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 trong xét 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/ 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 thành phần công thức thuốc: Mỗi lọ **thuốc bột pha tiêm Claminat 1,2 g** chứa khoảng 62,9 mg (2,7 mmol) natri và 39,3 mg (1,0 mmol) kali. Do đó, nên xem xét đến lượng natri và kali khi sử dụng cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc có chế độ ăn cần kiểm soát lượng natri hoặc kali.

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 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. 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 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 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 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, các tác dụng không mong muốn của thuốc như phản ứng dị ứng, 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, cần 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:

<u>Tương tác của thuốc:</u>

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 INR khi bắt đầu hoặc ngưng dùng **Claminat 1,2 g**. Có thể điều chỉnh liều thuốc chống đông máu nếu cần (xem mục *Cảnh báo và thận trong 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, vì vậy, làm tăng và kéo dài nồng độ amoxicilin trong máu nhưng không ảnh hưởng đến acid clavulanic.

Tương kỵ của thuốc:

- Không được pha thuốc với các dung dịch chứa glucose, natri bicarbonat hoặc dextran.
- Không trộn lẫn thuốc với các sản phẩm từ máu, huyết tương dịch thủy phân protein, nhũ dịch lipid, dịch chứa acid amin, hydrocortison succinat, hydroclorid neosynephrin, dung dịch manitol.
- Không nên trộn thuốc trong cùng bơm tiêm hoặc bình tiêm truyền với thuốc khác, nhất là corticoid hoặc aminoglycosid.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Các phản ứng phụ 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 (< 1/10.000), chưa biết (không thể ước lượng được tần suất từ dữ liệu sẵn có).

Hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng phụ
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng	Thường gặp	Nhiễm nấm *Candida* trên niêm mạc da.
	Chưa biết	Bội nhiễm 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 mạch thần kinh, sốc phản vệ, hội chứng giống bệnh huyết thanh, viêm mạch quá mẫn.
Rối loạn hệ thần kinh	Ít gặp	Chóng mặt, nhức đầu.
	Chưa biết	Co giật[3]
Rối loạn mạch máu	Hiếm gặp	Viêm tĩnh mạch huyết khối[4].
Rối loạn hệ tiêu hóa	Thường gặp	Tiêu chảy.
	Ít gặp	Buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hóa.
	Chưa biết	Viêm đại tràng do kháng sinh[5].
Rối loạn gan mật	Ít gặp	Tăng AST và/ hoặc ALT[6].
	Chưa biết	Viêm gan[7], vàng da ứ mật[7].

Hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng phụ
Rối loạn da và tổ chức dưới da[8]	Ít gặp	Ban da, ngứa, mày đay.
	Hiếm gặp	Hồng ban đa dạng.
	Chưa biết	Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì da nhiễm độc (Toxic epidermal necrolysis – TEN), viêm da bóng nước bong vẩy, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (Acute generalised exanthemous pustulosis - AGEP)[9].
Rối loạn thận và tiết niệu	Chưa biết	Viêm thận kẽ, tinh thể niệu[10].

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

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ 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.

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).

Amoxicilin có tác dụng diệt khuẩn do gắn vào một hoặc nhiều protein gắn penicilin của vi khuẩn (Penicillin-binding proteins - PBPs) để ức chế sinh tổng hợp peptidoglycan, là một thành phần của thành tế bào vi khuẩn. Cuối cùng, vi khuẩn tự phân hủy do các enzym tự hủy của thành tế bào vi khuẩn. 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 (Penicillin-binding proteins - 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], *Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae*[2], *Streptococcus pyogenes* và *Streptococcus* spp. tan máu nhóm beta khác, *Streptococcus viridans*.
  + Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Capnocytophaga* spp., *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*[3], *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*[4].
  + 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: 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.

4: 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 500 mg/ 100 mg hoặc 1000 mg/ 200 mg trên nhóm người tình nguyện khỏe mạnh bằng đường tiêm tĩnh mạch nhanh 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	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
Acid clavulanic	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8

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 trữ 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*).

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 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 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 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.

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:

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 01 lọ.

Hộp 10 lọ.

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: TCCS.

Cơ sở sản xuất:

Chi nhánh 3 - Công ty Cổ phần Dược phẩm Imexpharm tại Bình Dương

Số 22, đường số 2, khu công nghiệp Việt Nam - Singapore II, phường Hòa Phú, thành phố Thủ Dầu Một, tỉnh Bình Dương, Việt Nam.

Hotline: 1800 555 535 Email: imp@imexpharm.com