

**BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

Số: 11734/QLD-ĐK  
V/v thay đổi, bổ sung thuốc sản  
xuất trong nước đã được cấp số  
đăng ký lưu hành

Hà Nội, ngày 09 tháng 08 năm 2017

Kính gửi: Công ty TNHH MTV Dược phẩm DHG.  
Địa chỉ: Lô B2-B3, KCN Tân Phú Thạnh-giai đoạn 1, xã Tân Phú Thạnh,  
Huyện Châu Thành A, Tỉnh Hậu Giang.

Ngày 09/06/2017, Cục Quản lý Dược nhận được đơn đăng ký thay đổi kèm theo văn thư đề ngày 06/06/2017 của công ty (số tiếp nhận 753/BSTĐTN) về việc bổ sung hồ sơ theo yêu cầu tại công văn số 5486/QLD-ĐK ngày 24/04/2017 của Cục Quản lý Dược liên quan đến việc thay đổi quy trình sản xuất, tiêu chuẩn nguyên liệu, cách ghi địa chỉ, số điện thoại, số fax của cơ sở sản xuất và đăng ký thuốc, bổ sung bao bì trung gian, bổ sung nhà sản xuất Kali clavulanat và Avicel, thay đổi nhãn, hướng dẫn sử dụng đối với thuốc sản xuất trong nước đã được cấp số đăng ký lưu hành;

Căn cứ Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định việc đăng ký thuốc; Thông tư số 06/2016/TT-BYT ngày 08/03/2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định ghi nhãn thuốc;

Căn cứ Biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/bổ sung của công ty, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý để công ty được thay đổi quy trình sản xuất, tiêu chuẩn nguyên liệu, cách ghi địa chỉ, số điện thoại, số fax của cơ sở sản xuất và đăng ký thuốc (Công ty TNHH MTV Dược phẩm DHG), bổ sung bao bì trung gian (thay đổi quy cách đóng gói), bổ sung nhà sản xuất Kali clavulanat và Avicel, thay đổi nhãn, hướng dẫn sử dụng đối với thuốc Klamentin 875/125, số đăng ký: VD-24618-16

- Quy cách đóng gói đã duyệt: Hộp 2 vỉ x 7 viên
- Quy cách đóng gói thay đổi: Hộp 1 túi x 2 vỉ x 7 viên.

Mẫu nhãn, hướng dẫn sử dụng mới và bảng so sánh quy trình sản xuất, tiêu chuẩn nguyên liệu, địa chỉ, số điện thoại, số fax cơ sở sản xuất và đăng ký thuốc (Công ty TNHH MTV Dược phẩm DHG), nhà sản xuất Kali clavulanat và Avicel trước và sau khi thay đổi, bổ sung được đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược và đính kèm Công văn này.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với thuốc lưu hành trên thị trường, nội dung ghi trên nhãn thuốc, quy định về sở hữu trí tuệ liên quan đến nhãn hiệu hàng hoá của thuốc và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 03 tháng kể từ ngày ký công văn này, công ty không được sản xuất thuốc trên với nội dung cũ đã được thay đổi.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

**Nơi nhận:**

- Như trên;
- Lưu: VT, ĐK (Ng).

**KT. CỤC TRƯỞNG  
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



**Nguyễn Tất Đạt**

\* Nhãn trên vỉ 7 viên nén dài bao phim (cải tiến – góp ý lần 1):



Sản xuất tại: Công ty TNHH MTV Dược phẩm DHG

**Klimentin  $\frac{875}{125}$  Klimentin  $\frac{875}{125}$**

Amoxicilin (dưới dạng amoxicilin trihydrat) ..... 875 mg  
Acid clavulanic (dưới dạng kali clavulanat & avicel) ... 125 mg

**Klimentin  $\frac{875}{125}$  Klimentin  $\frac{875}{125}$**

Amoxicilin (dưới dạng amoxicilin trihydrat) ..... 875 mg  
Acid clavulanic (dưới dạng kali clavulanat & avicel) ... 125 mg

**Klimentin  $\frac{875}{125}$  Klimentin  $\frac{875}{125}$**

Amoxicilin (dưới dạng amoxicilin trihydrat) ..... 875 mg  
Acid clavulanic (dưới dạng kali clavulanat & avicel) ... 125 mg

**Klimentin  $\frac{875}{125}$  Klimentin  $\frac{875}{125}$**

Amoxicilin (dưới dạng amoxicilin trihydrat) ..... 875 mg  
Acid clavulanic (dưới dạng kali clavulanat & avicel) ... 125 mg

SỐ LÔ SX:                      HD:                      DHG PHARMA

\* Bao bì trung gian túi × 2 vỉ × 7 viên nén dài bao phim (cải tiến – góp ý lần 1):

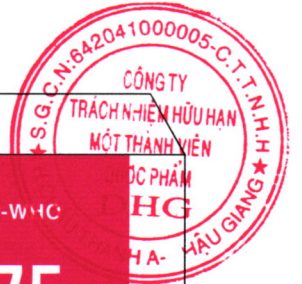
Túi nhôm (Mặt trước)



Túi nhôm (Mặt sau)



\* Nhãn trên hộp 1 túi x 2 vỉ x 7 viên nén dài bao phim (cải tiến – góp ý lần 1):



Size 80%

## NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁNH BỘ Y TẾ

### THÀNH PHẦN CẤU TẠO CỦA THUỐC:

Amoxicilin (dưới dạng amoxicilin trihydrat) ..... 875 mg  
 Acid clavulanic (dưới dạng kali clavulanat & aviclan) ..... 125 mg  
 Tá dược vừa đủ ..... 1 viên  
 (Colloidal silicon dioxide, polyplasdon XL, microcrystalline cellulose M112, magnesi stearat, sephilm LP914, titan dioxyd, talc)

**DẠNG BẢO CHẾ:** Viên nén dài bao phim

### ĐƯỢC LỰC HỌC:

Mã ATC: J01CR02

Amoxicilin là một kháng sinh bán tổng hợp thuộc họ beta - lactam có phổ diệt khuẩn rộng đối với nhiều vi khuẩn Gram dương và Gram âm do ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Nhưng vì amoxicilin dễ bị phá hủy bởi beta - lactamase, do đó amoxicilin không có tác dụng đối với những chủng vi khuẩn sản sinh ra các enzym này.

Acid clavulanic có cấu trúc beta - lactam gần giống với penicilin, có khả năng ức chế beta - lactamase do phần lớn các vi khuẩn Gram âm và *Staphylococcus* sinh ra. Đặc biệt, acid clavulanic có tác dụng ức chế mạnh các beta - lactamase truyền qua plasmid gây kháng các penicilin và các cephalosporin.

Sự kết hợp acid clavulanic và amoxicilin trong Klamenti giúp cho amoxicilin không bị beta - lactamase phá hủy, đồng thời mở rộng thêm phổ kháng khuẩn của amoxicilin một cách hiệu quả đối với nhiều vi khuẩn thông thường đã kháng lại amoxicilin, kháng các penicilin khác và các cephalosporin.

**Phổ diệt khuẩn của thuốc bao gồm:**

*Vi khuẩn Gram dương:*

Loại hiệu khí: *Streptococcus faecalis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus, Corynebacterium, Bacillus anthracis, Listeria monocytogenes.*

Loại yếu khí: Các loài *Clostridium, Peptococcus, Peptostreptococcus.*

*Vi khuẩn Gram âm:*

Loại hiệu khí: *Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, các loài Klebsiella, Salmonella, Shigella, Bordetella, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Vibrio cholerae, Pasteurella multocida.*

Loại yếu khí: Các loài *Bacteroides* kể cả *B. fragilis.*

### LƯU Ý TRONG HỌC:

**Hấp thu:** Amoxicilin và acid clavulanic đều hấp thu dễ dàng qua đường uống. Đạt nồng độ tối đa trong huyết thanh sau 1 - 2 giờ. Sự hấp thu của thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn và tốt nhất là uống ngay trước bữa ăn.

**Phân bố:** Sau khi uống, cả amoxicilin và acid clavulanic đều phân bố vào phổi, dịch màng phổi và dịch màng bụng, đi qua nhau thai. Amoxicilin được bài tiết vào sữa, không có số liệu cho thấy acid clavulanic có trong sữa của bà mẹ đang cho con bú. Sinh khả dụng đường uống của amoxicilin là 90% và của acid clavulanic là 75%. Thời gian bán thải của amoxicilin trong huyết thanh là 1 - 2 giờ và của acid clavulanic là khoảng 1 giờ. 55 - 73% amoxicilin và 25 - 45% acid clavulanic được thải qua nước tiểu dưới dạng hoạt động.

**Chuyển hóa:** Amoxicilin được chuyển hóa rất ít trong cơ thể thành acid penicilloic tương ứng. Acid clavulanic được chuyển hóa một phần thành chất chuyển hóa trong lượng phân tử thấp.

**Thải trừ:** Amoxicilin và acid clavulanic được bài tiết chủ yếu qua thận. Ở người suy thận, nồng độ huyết thanh của cả amoxicilin và acid clavulanic đều cao hơn cũng như nửa đời thải trừ cũng kéo dài hơn. Ở bệnh nhân với thanh thải creatinin 9 ml/ phút, nửa đời của amoxicilin và acid clavulanic lần lượt là 7,5 và 4,3 giờ. Cả amoxicilin và acid clavulanic đều bị loại bỏ khi thẩm phân máu. Khi thẩm phân màng bụng, acid clavulanic cũng bị loại bỏ trong khi chỉ một lượng rất nhỏ amoxicilin bị loại bỏ. Probenecid kéo dài thời gian đào thải của amoxicilin nhưng không ảnh hưởng đến sự đào thải của acid clavulanic.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 1 túi x 2 vỉ x 7 viên.

**CHỈ ĐỊNH:** Điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn ở người lớn và trẻ em như: Viêm xoang, viêm tai giữa cấp, 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 như mụn nhọt, nhiễm khuẩn vết thương. Nhiễm khuẩn xương và khớp như viêm tủy xương.

### LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

Liều dùng được tính theo amoxicilin. Uống thuốc ngay trước bữa ăn để giảm thiểu hiện tượng không dung nạp thuốc ở dạ dày - ruột. Nên nuốt cả viên và không được nhai viên, nếu cần có thể bẻ đôi viên thuốc rồi nuốt và không được nhai.

**Người lớn và trẻ em trên 40 kg:** Uống 1 viên x 2 lần/ngày.

**Trẻ em dưới 40 kg:** Không phù hợp với hàm lượng và dạng bào chế này.

**Người cao tuổi:** Không cần chỉnh liều.

**Người suy thận:**

Độ thanh thải creatinin lớn hơn 30 ml/ phút: Không cần điều chỉnh liều.

Không dùng Klamenti 875/125 ở người có mức lọc cầu thận dưới 30 ml/ phút.

**Người suy gan:** Không đủ dữ liệu để đưa ra liều khuyến cáo nên thận trọng đối với người suy gan và định kỳ nên kiểm tra chức năng gan.

Thời gian điều trị kéo dài từ 5 - 10 ngày. Điều trị không được vượt quá 14 ngày mà không khám lại.

Hoặc theo chỉ dẫn của Thấy thuốc.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Mẫn cảm với các penicilin, cephalosporin, acid clavulanic hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc. Tiền sử bị vàng da hay rối loạn chức năng gan liên quan đến amoxicilin/acid clavulanic.

### THẬN TRỌNG:

Nên hỏi kỹ tiền sử phản ứng quá mẫn với penicilin, cephalosporin hoặc các dị nguyên khác trước khi khởi đầu điều trị bằng amoxicilin/acid clavulanic.

Đã có báo cáo về các phản ứng quá mẫn (phản vệ) và đôi khi gây tử vong ở những bệnh nhân điều trị bằng penicilin. Các phản ứng này thường xảy ra hơn ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với penicilin.

Điều trị kéo dài có thể gây bội nhiễm do làm phát triển quá mức các vi khuẩn không nhạy cảm.

Chú ý đến người già, người bệnh có tiền sử vàng da/ rối loạn chức năng gan do dùng amoxicilin và kali clavulanat vì acid clavulanic gây tăng nguy cơ ứ mật trong gan. Các dấu hiệu và triệu chứng vàng da ứ mật tuy ít xảy ra khi dùng thuốc nhưng có thể nặng. Tuy nhiên những triệu chứng đó thường hồi phục được sau vài tuần ngừng điều trị.

Cần có chẩn đoán phân biệt để phát hiện các trường hợp tiêu chảy do *C. difficile* và viêm đại tràng có màng giả.

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

Đã có báo cáo kéo dài bất thường thời gian prothrombin (INR tăng) nhưng hiếm ở những bệnh nhân dùng amoxicilin/acid clavulanic và các thuốc chống đông máu dùng đường uống. Nên theo dõi thích hợp khi các thuốc chống đông máu được kê toa đồng thời. Có thể cần điều chỉnh liều các thuốc chống đông máu dùng đường uống để duy trì mức độ chống đông mong muốn.

Nên điều chỉnh liều amoxicilin/acid clavulanic ở bệnh nhân suy thận (xem Liều dùng và cách dùng).

Đã quan sát thấy tình thế niệu ở những bệnh nhân giảm bài tiết nước tiểu nhưng rất hiếm, chủ yếu gặp khi bệnh nhân dùng đường tiêm truyền. Nên khuyến bệnh nhân uống đủ nước để duy trì lượng nước tiểu đào thải trong thời gian dùng amoxicilin liều cao để làm giảm khả năng xuất hiện tình thế niệu amoxicilin niệu (xem Quá liều).

### Phụ nữ có thai và cho con bú:

Chưa có bằng chứng nào về tác dụng có hại cho thai nhi, tuy nhiên trong thời kỳ mang thai chỉ nên sử dụng khi thật cần thiết.

Nên thận trọng khi dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú vì thuốc được bài tiết một lượng rất ít vào sữa mẹ, chưa biết tác dụng bất lợi nào cho trẻ đang bú mẹ. Ngừng nuôi con bằng sữa mẹ nếu mẹ phải dùng thuốc.

### Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Thuốc có thể gây chóng mặt, đau đầu nên thận trọng khi vận hành máy móc, đang lái tàu xe, người làm việc trên cao và các trường hợp khác.

### TƯƠNG TÁC THUỐC:

Thuốc có thể gây kéo dài thời gian chảy máu và đông máu, vì vậy cần phải cẩn thận đối với những người bệnh đang điều trị bằng thuốc chống đông máu (warfarin).

Methotrexat: Làm tăng độc tính trên huyết học của methotrexat do bị kháng sinh nhóm penicilin ức chế bài tiết qua ống thận.

Probenecid làm giảm sự bài tiết amoxicilin ở ống thận, do đó làm gia tăng nồng độ amoxicilin trong máu.

Mycophenolate mofetil: Ở những bệnh nhân đang dùng mycophenolate mofetil, đã có báo cáo về sự giảm nồng độ trước liều của chất chuyển hóa có hoạt tính acid mycophenolic khoảng 50% sau khi bắt đầu dùng amoxicilin đường uống kết hợp acid clavulanic. Tuy nhiên, sự thay đổi nồng độ trước liều có thể không thể hiện chính xác những thay đổi về mức độ tiếp xúc tổng thể với acid mycophenolic. Không cần chỉnh liều mycophenolate mofetil khi chưa đủ bằng chứng về việc mất chức năng tạng ghép. Cần giám sát chặt chẽ về lâm sàng trong quá trình sử dụng thuốc này cùng với kháng sinh.

Thuốc có thể làm giảm tác động của thuốc ngừa thai bằng đường uống.

Sử dụng đồng thời allopurinol trong khi dùng amoxicilin có thể gây tăng khả năng xảy ra các phản ứng dị ứng trên da. Không có dữ liệu về việc sử dụng kết hợp amoxicilin/acid clavulanic với allopurinol.

Amoxicilin được thông báo là có ảnh hưởng đến xét nghiệm tìm glucose trong nước tiểu bằng phương pháp đồng sulfat (Clinitest), nhưng không ảnh hưởng đến xét nghiệm bằng phương glucose oxidase (Clinixit).

### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

**Thường gặp, ADR > 1/100:**

Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn, nôn.

Da: Ngoai ban, ngứa.

**Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100:**

Máu: Tăng bạch cầu ái toan.

Gan: Viêm gan, vàng da ứ mật, tăng transaminase. Có thể nặng và kéo dài trong vài tháng.

Khác: Viêm âm đạo do *Candida*, chóng mặt, đau đầu, sốt, mệt mỏi.

**Hiếm gặp, ADR < 1/1000:**

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, phù Quincke.

Máu: Giảm nhẹ tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu tan máu.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng giả mạc.

Da: Hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, viêm da bong, hoại tử biểu bì do ngộ độc. Thận: Viêm thận kẽ.

### Hướng dẫn cách xử trí ADR:

Nếu phản ứng dị ứng xảy ra như ban đỏ, phù Quincke, sốc phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson, phải ngừng liệu pháp amoxicilin 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 penicilin hoặc cephalosporin nữa.

Viêm đại tràng giả mạc: Nếu nhẹ, ngừng thuốc. Nếu nặng (khả năng do *Clostridium difficile*), bù nước và điện giải, dùng kháng sinh chống *Clostridium* (metronidazol, vancomycin).

### 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 tình thế amoxicilin niệu trong một số trường hợp dẫn đến suy thận.

Có giết có thể xảy ra ở những bệnh nhân có chức năng thận bị suy yếu hoặc dùng liều cao.

Xử trí:

Có thể điều trị triệu chứng biểu hiện trên đường tiêu hóa với lưu ý về cân bằng nước và điện giải.

Có thể dùng phương pháp thẩm phân máu để loại thuốc ra khỏi tuần hoàn.

### Độc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

**Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.**

**Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.**

**Lưu ý: Sử dụng trong vòng 30 ngày sau khi mở túi nhôm.**

### ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

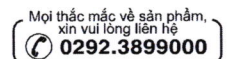
Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

**HẠN DÙNG:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:**

Sản xuất tại:

**CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM DHG**  
Lô B2 - B3, Khu công nghiệp Tân Phú Thạnh - giai đoạn 1,  
xã Tân Phú Thạnh, huyện Châu Thành A, tỉnh Hậu Giang  
ĐT: (0293) 3953454 • Fax: (0293) 3953555



E-mail: dhgpharma@dhgpharma.com.vn  
**www.dhgpharma.com.vn**

1. Tên thuốc: **TRIMETHOPRIM**  
2. Công dụng: **Thuốc kháng khuẩn**  
3. Thành phần: **Trimethoprim**  
4. Chỉ định: **Điều trị nhiễm khuẩn đường tiểu**  
5. Chống chỉ định: **Chống chỉ định cho bệnh nhân suy thận nặng**  
6. Tác dụng phụ: **Chống chỉ định cho bệnh nhân suy thận nặng**





### NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.  
Để xa tầm tay trẻ em.

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

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.  
Lưu ý: Sử dụng trong vòng 30 ngày sau khi mở túi nhôm.

#### THÀNH PHẦN, HÀM LƯỢNG CỦA THUỐC

Amoxicilin (dưới dạng amoxicilin trihydrat) ..... 875 mg  
Acid clavulanic (dưới dạng kali clavulanat & avicel) ..... 125 mg  
Tá dược vừa đủ ..... 1 viên  
(Colloidal silicon dioxide, polyplasdon XL, microcrystalline cellulose M112, magnesi stearat, sepihim LP914, titan dioxide, talc)

**MÔ TẢ SẢN PHẨM:** Viên nén bao phim dài, màu trắng hoặc trắng ngà, một mặt có vạch ngang, một mặt có hoa văn, cạnh và thành viên lạnh lán.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 1 túi x 2 vỉ x 7 viên.

#### THUỐC DÙNG CHO BỆNH GÌ:

Điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn ở người lớn và trẻ em như: Viêm xoang, viêm tai giữa cấp, 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 như mụn nhọt, nhiễm khuẩn vết thương. Nhiễm khuẩn xương và khớp như viêm tủy xương.

#### NÊN DÙNG THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO VÀ LIỀU LƯỢNG:

Liều dùng được tính theo amoxicilin. Uống thuốc ngay trước bữa ăn để giảm thiểu hiện tượng không dung nạp thuốc ở dạ dày - ruột. Nên nuốt cả viên và không được nhai viên, nếu cần có thể bẻ đôi viên thuốc rồi nuốt và không được nhai.

Người lớn và trẻ em trên 40 kg: Uống 1 viên x 2 lần/ ngày.

Trẻ em dưới 40 kg: Không phù hợp với hàm lượng và dạng bào chế này.

Người cao tuổi: Không cần chỉnh liều.

Người suy thận:

Độ thanh thải creatinin lớn hơn 30 ml/ phút: Không cần điều chỉnh liều.

Không dùng Klamenti<sup>n</sup> 875/125 ở người có mức lọc cầu thận dưới 30 ml/ phút.

Người suy gan: Không đủ dữ liệu để đưa ra liều khuyến cáo nên thận trọng đối với người suy gan và định kỳ nên kiểm tra chức năng gan.

Thời gian điều trị kéo dài từ 5 - 10 ngày. Điều trị không được vượt quá 14 ngày mà không khám lại.

Hoặc theo chỉ dẫn của Thầy thuốc.

#### KHI NÀO KHÔNG NÊN DÙNG THUỐC NÀY:

Mẫn cảm với các penicilin, cephalosporin, acid clavulanic hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Tiền sử bị vàng da hay rối loạn chức năng gan liên quan đến amoxicilin/acid clavulanic.

#### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Thường gặp, ADR > 1/100:

Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn, nôn.

Da: Ngoại ban, ngứa.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100:

Mẩn ngứa bạch cầu ái toan.

Gầy gan, vàng da ứ mật, tăng transaminase. Có thể nặng và kéo dài trong vài tháng.

Khác: Viêm âm đạo do *Candida*, chóng mặt, đau đầu, sốt, mệt mỏi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000:

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, phù Quincke.

Máu: Giảm nhẹ tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu tan máu.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng giả mạc.

Da: Hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, viêm da bong, hoại tử biểu bì do ngộ độc. Thận:

Viêm thận kẽ.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR:

Nếu phản ứng dị ứng xảy ra như ban đỏ, phù Quincke, sốc phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson, phải ngừng liệu pháp amoxicilin 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 penicilin hoặc cephalosporin nữa.

Viêm đại tràng giả mạc: Nếu nhẹ, ngừng thuốc. Nếu nặng (khả năng do *Clostridium difficile*), bù nước và điện giải, dùng kháng sinh chống *Clostridium* (metronidazol, vancomycin).

#### NÊN TRÁNH DÙNG NHỮNG THUỐC HOẶC THỰC PHẨM GÌ KHI ĐANG SỬ DỤNG THUỐC NÀY:

Thuốc có thể gây kéo dài thời gian chảy máu và đông máu, vì vậy cần phải cẩn thận đối với những người bệnh đang điều trị bằng thuốc chống đông máu (warfarin).

Methotrexat: Làm tăng độc tính trên huyết học của methotrexat do bị kháng sinh nhóm penicilin ức chế bài tiết qua ống thận.

Probenecid làm giảm sự bài tiết amoxicilin ở ống thận, do đó làm gia tăng nồng độ amoxicilin trong máu.

Mycophenolate mofetil: Ở những bệnh nhân đang dùng mycophenolate mofetil, đã có báo cáo về sự giảm nồng độ trước liều của chất chuyển hóa có hoạt tính acid mycophenolic khoảng 50% sau khi bắt đầu dùng amoxicilin đường uống kết hợp acid clavulanic. Tuy nhiên, sự thay đổi nồng độ trước liều có thể không thể hiện chính xác những thay đổi về mức độ tiếp xúc tổng thể với acid mycophenolic. Không cần chỉnh liều mycophenolate mofetil khi chưa đủ bằng chứng về việc mất chức năng tạng ghép. Cần giám sát chặt chẽ về lâm sàng trong quá trình sử dụng thuốc này cùng với kháng sinh. Thuốc có thể làm giảm tác động của thuốc ngừa thai bằng đường uống.

Sử dụng đồng thời allopurinol trong khi dùng amoxicilin có thể gây tăng khả năng xảy ra các phản ứng dị ứng trên da. Không có dữ liệu về việc sử dụng kết hợp amoxicilin/acid clavulanic với allopurinol.

Amoxicilin được thông báo là có ảnh hưởng đến xét nghiệm tìm glucose trong nước tiểu bằng phương pháp đồng sulfat (Clinitest), nhưng không ảnh hưởng đến xét nghiệm bằng phương pháp glucose oxidase (Clinistix).

#### CẦN LÀM GÌ KHI MỘT LẦN QUÊN KHÔNG DÙNG THUỐC:

Uống liều tiếp theo như hướng dẫn. Không sử dụng thêm thuốc để bù lại liều đã quên để tránh quá liều.

#### CẦN BẢO QUẢN THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO:

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

#### NHỮNG DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU:

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 tình trạng amoxicilin niệu trong một số trường hợp dẫn đến suy thận.

Có giết có thể xảy ra ở những bệnh nhân có chức năng thận bị suy yếu hoặc dùng liều cao.

#### CẦN PHẢI LÀM GÌ KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU KHUYẾN CÁO:

Xử trí:

Có thể điều trị triệu chứng biểu hiện trên đường tiêu hóa với lưu ý về cân bằng nước và điện giải.

Có thể dùng phương pháp thẩm phân máu để loại thuốc ra khỏi tuần hoàn.

#### NHỮNG ĐIỀU CẦN THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC NÀY:

Nên hỏi kỹ tiền sử phản ứng quá mẫn với penicilin, cephalosporin hoặc các dị nguyên khác trước khi khởi đầu điều trị bằng amoxicilin/acid clavulanic

Đã có báo cáo về các phản ứng quá mẫn (phản vệ) và đôi khi gây tử vong ở những bệnh nhân điều trị bằng penicilin. Các phản ứng này thường xảy ra hơn ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với penicilin.

Điều trị kéo dài có thể gây bội nhiễm do làm phát triển quá mức các vi khuẩn không nhạy cảm.

Chú ý đến người già, người bệnh có tiền sử vàng da/ rối loạn chức năng gan do dùng amoxicilin và kali clavulanat vì acid clavulanic gây tăng nguy cơ ứ mật trong gan. Các dấu hiệu và triệu chứng vàng da ứ mật tuy ít xảy ra khi dùng thuốc nhưng có thể nặng. Tuy nhiên những triệu chứng đó thường hồi phục được sau vài tuần ngừng điều trị.

Cần có chẩn đoán phân biệt để phát hiện các trường hợp tiêu chảy do *C. difficile* và viêm đại tràng có màng giả.

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

Đã có báo cáo kéo dài bất thường thời gian prothrombin (INR tăng) nhưng hiếm ở những bệnh nhân dùng amoxicilin/acid clavulanic và các thuốc chống đông máu dùng đường uống. Nên theo dõi thích hợp khi các thuốc chống đông máu được kê toa đồng thời. Có thể cần điều chỉnh liều các thuốc chống đông máu dùng đường uống để duy trì mức độ chống đông mong muốn.

Nên điều chỉnh liều amoxicilin/acid clavulanic ở bệnh nhân suy thận (xem Liều dùng và cách dùng).

Đã quan sát thấy tình thế niệu ở những bệnh nhân giảm bài tiết niệu nhưng rất hiếm, chủ yếu gặp khi bệnh nhân dùng đường tiêm truyền. Nên khuyên bệnh nhân uống đủ nước để duy trì lượng nước tiểu đào thải trong thời gian dùng amoxicilin liều cao để làm giảm khả năng xuất hiện tình thế amoxicilin niệu (xem Quá liều).

#### Phụ nữ có thai và cho con bú:

Chưa có bằng chứng nào về tác dụng có hại cho thai nhi, tuy nhiên trong thời kỳ mang thai chỉ nên sử dụng khi thật cần thiết.

Nên thận trọng khi dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú vì thuốc được bài tiết một lượng rất ít vào sữa mẹ, chưa biết tác dụng bất lợi nào cho trẻ đang bú mẹ. Ngừng nuôi con bằng sữa mẹ nếu mẹ phải dùng thuốc.

#### Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Thuốc có thể gây chóng mặt, đau đầu nên thận trọng khi vận hành máy móc, đang lái taxi xe, người làm việc trên cao và các trường hợp khác.

#### KHI NÀO CẦN THAM VẤN BÁC SĨ, DƯỢC SĨ:

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

**HẠN DÙNG CỦA THUỐC:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:**

Sản xuất tại:

**CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM DHG**

Lô B2 - B3, Khu công nghiệp Tân Phú Thạnh - giai đoạn 1, xã Tân Phú Thạnh, huyện Châu Thành A, tỉnh Hậu Giang  
ĐT: (0293) 3953454 • Fax: (0293) 3953555

Mọi thắc mắc về sản phẩm, xin vui lòng liên hệ  
**0292.3899000**

E-mail: dhgpharma@dhgpharma.com.vn  
[www.dhgpharma.com.vn](http://www.dhgpharma.com.vn)





BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

**BIÊN BẢN**  
**THẨM ĐỊNH HỒ SƠ THAY ĐỔI/ BỔ SUNG**  
**THUỐC TRONG NƯỚC ĐÃ CÓ SĐK**

**I. THÔNG TIN CHUNG**

- 1. Tên Công ty đăng ký: **Công ty TNHH MTV Dược phẩm DHG**  
Địa chỉ: KCN Tân Phú Thạnh, Huyện Châu Thành A, Tỉnh Hậu Giang
- 2. Tên Công ty sản xuất: Công ty TNHH MTV Dược phẩm DHG  
Địa chỉ: KCN Tân Phú Thạnh, Huyện Châu Thành A, Tỉnh Hậu Giang
- 3. Tên thuốc: **Klamentin 875/125**
- 4. Số đăng ký: **VD-24618-16**
- 5. Tuổi thọ thuốc: 24 tháng
- 6. Công thức: Amoxicilin (dưới dạng Amoxicilin trihydrat) 875 mg; Acid clavulanic (dưới dạng Clavulanat kali) 125 mg
- 7. Dạng bào chế, hàm lượng: Viên nén bao phim
- 8. Quy cách đóng gói: Hộp 2 vỉ x 7 viên
- 9. Công văn đến số: **1975**
- 10. Ngày đến: 06-12-2016
- 11. Ngày nhận hồ sơ từ văn thư phòng: 12-12-2016

→ kiểm tra lại địa chỉ đã đúng

**II. NỘI DUNG ĐỀ NGHỊ THAY ĐỔI/BỔ SUNG**

thay đổi quy trình sx, tiêu chuẩn nguyên liệu, cách ghi địa chỉ cơ sở sx và đăng ký thuốc, nhãn, tờ hsd TT6, bổ sung nguồn nguyên liệu,;

→ b/sung bao bì trung gian

(Chi tiết nội dung thay đổi);

Các nội dung khác đề nghị xem mục C - Đơn đăng ký)

Bổ sung lần	Số CVBS	Ngày đến

15 → 398

### III. NỘI DUNG VÀ KẾT QUẢ THẨM ĐỊNH PHẦN Ý KIẾN CHUYÊN GIA THẨM ĐỊNH TIỂU BAN PHÁP CHẾ

(Ngày đưa ra thẩm định: 14-12-2016)

- ĐK: +Dạng hoạt chất Acid clavulanic đã được duyệt (dưới dạng kali clavulanat) ≠ HS (dưới dạng kali clavulanat & avicel) ;  
 + Mục 6: đề nghị ghi rõ bao bì trung gian: Túi chứa 2 đ. ;  
 Chưa có tài liệu thẩm định QTSX mẫu → đề nghị tiểu ban báo chế' thẩm định  
 HS đã có CTB BC. cũng đã duyệt rồi? ;  
 - Chưa đề phê duyệt Đ.đ.đ. → đ.đ.đ. ghi đ.đ.đ. ;  
 - @CTĐ đã đ.đ.đ. duyệt c có bao bì trung gian. đ.đ.đ. số NĐTĐ đ.đ.đ. ;  
 ở' mục 6 đ.đ.đ. ký: BS@CTĐ hay TĐ mẫu nhân (HS có nộp mẫu hấp, vi' m.đ.đ.) ;

Ngày thẩm định	Tên chuyên gia	Chữ ký	Đề xuất của Tiểu ban		
			Đồng ý	Bổ sung	Không đồng ý
	Ng. Thu Hoàng		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nguyễn Trọng Nguyễn		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Đ.đ.đ.

Thẩm định hồ sơ bổ sung		Tên chuyên gia	Chữ ký	Đề xuất của Tiểu ban		
Lần	Ngày TĐ			Đồng ý	Bổ sung	Không đồng ý
1	30/07/17	Nguyễn Trọng Nguyễn		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Ý KIẾN PHÒNG ĐĂNG KÝ THUỐC

PHẦN Ý KIẾN CHUYÊN GIA THẨM ĐỊNH TIỂU BAN BÀO CHẾ, ĐỘ ỔN ĐỊNH  
(Ngày đưa ra thẩm định: 14-12-2016)

*At*

Ngày thẩm định	Tên chuyên gia	Chữ ký	Đề xuất của Tiểu ban		
			Đồng ý <input checked="" type="checkbox"/>	Bổ sung <input type="checkbox"/>	Không đồng ý <input type="checkbox"/>
22/3/17	<i>Ng Xuân Chiến</i>	<i>ML</i>			
22/3/18	<i>Đỗ Thu Thủy</i>	<i>Đỗ</i>			

Thẩm định hồ sơ bổ sung		Tên chuyên gia	Chữ ký	Đề xuất của Tiểu ban		
Lần	Ngày TĐ			Đồng ý	Bổ sung	Không đồng ý
1						
2						

Ý KIẾN PHÒNG ĐĂNG KÝ THUỐC

*ML*

1. PHẦN Ý KIẾN CHUYÊN GIA THẨM ĐỊNH TIỂU BAN DƯỢC LÝ  
(Ngày đưa ra thẩm định: 14-12-2016)

- Tổ HDSD: Chưa cập nhật theo TT 06
- CD/LD: đề nghị cập nhật TLTK chữ viết cho CD/LD đã viết
- Các nội dung: Thâm Bray; PNCT & CCB; TTT; TDKMM; quá trình; đề nghị cập nhật theo SPC Co-Amoxiclav 500mg/125 (EMC, UK)

Ngày thẩm định	Tên chuyên gia	Chữ ký	Đề xuất của Tiểu ban		
			Đồng ý <input type="checkbox"/>	Bổ sung <input checked="" type="checkbox"/>	Không đồng ý <input type="checkbox"/>
9/3/17	Đ <sup>S</sup> Thái Hải				
11/3/17	Nguyễn Thúy Đình				

Chấp nhận đề cập thêm b/s

Thẩm định hồ sơ bổ sung		Tên chuyên gia	Chữ ký	Đề xuất của Tiểu ban		
Lần	Ngày TD			Đồng ý	Bổ sung	Không đồng ý
1	19/11/17	Đ <sup>S</sup> Thái Hải		<input checked="" type="checkbox"/>		
2						

Ý KIẾN PHÒNG ĐĂNG KÝ THUỐC

PHẦN Ý KIẾN CHUYÊN GIA THẨM ĐỊNH TIỂU BAN TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG  
(Ngày đưa ra thẩm định: 14-12-2016)

- H/s thông tin về các chất chuẩn tạp theo TCCL dưới chất thay đổi vào §5 (SS) " (màu chất lượng)
- Bảng so sánh số liệu phân tích lô dưới chất: H/s một lần làm chấp nhận theo của TCCL DC.

Ngày thẩm định	Tên chuyên gia	Chữ ký	Đề xuất của Tiểu ban		
			Đồng ý <input type="checkbox"/>	Bổ sung <input checked="" type="checkbox"/>	Không đồng ý <input type="checkbox"/>
21.2.2017	Lao Thị Mai Phương	<i>(Signature)</i>		<input checked="" type="checkbox"/>	
02/10/2017	Đỗ Thị Thanh Thủy	<i>(Signature)</i>		<input type="checkbox"/>	

Ngày 10/07/2017: Đã k/s đạt yêu cầu  
*(Signature)*

Thẩm định hồ sơ bổ sung		Tên chuyên gia	Chữ ký	Đề xuất của Tiểu ban		
Lần	Ngày TĐ			Đồng ý	Bổ sung	Không đồng ý
1	10/07/2017	Đỗ Thị Thanh Thủy	<i>(Signature)</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ý KIẾN PHÒNG ĐĂNG KÝ THUỐC

16/3/2017. Đã đưa ra  
31/12/2017. *(Signature)*

11/11/2023

Handwritten text, mostly illegible due to fading and bleed-through. Some words like "Hàng ngày" and "chăm sóc" are faintly visible.

Handwritten text at the bottom of the page, possibly a signature or date.

**BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

Số: **5486** /QLD-ĐK

Hà Nội, ngày **24** tháng **4** năm 2017

V/v thay đổi quy trình sản xuất,  
tiêu chuẩn nguyên liệu, cách ghi  
địa chỉ cơ sở sản xuất và đăng  
ký thuốc, bổ sung bao bì trung  
gian, bổ sung nhà sản xuất Kali  
clavulanat và Avicel

Kính gửi: Công ty TNHH MTV Dược phẩm DHG.

Địa chỉ: Lô B2-B3, KCN Tân Phú Thạnh- giai đoạn 1, huyện Châu Thành  
A, tỉnh Hậu Giang.

Ngày 06/12/2016, Cục Quản lý Dược nhận được đơn đăng ký thay đổi đề  
ngày 28/11/2016 và các tài liệu có liên quan của công ty (số tiếp nhận  
1975/TĐTN) về việc thay đổi quy trình sản xuất, tiêu chuẩn nguyên liệu, cách  
ghi địa chỉ cơ sở sản xuất và đăng ký thuốc, bổ sung bao bì trung gian, bổ sung  
nhà sản xuất Kali clavulanat và Avicel đối với thuốc sản xuất trong nước đã  
được cấp số đăng ký lưu hành;

Căn cứ Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ trưởng Bộ  
Y tế quy định việc đăng ký thuốc; Thông tư số 06/2016/TT-BYT ngày  
08/03/2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định ghi nhãn thuốc;

Căn cứ Biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/bổ sung của công ty, Cục Quản  
lý Dược có ý kiến như sau:

Chưa đồng ý để công ty được thay đổi quy trình sản xuất, tiêu chuẩn  
nguyên liệu, cách ghi địa chỉ cơ sở sản xuất và đăng ký thuốc, bổ sung bao bì  
trung gian, bổ sung nhà sản xuất Kali clavulanat và Avicel đối với thuốc  
Klamenti 875/125, số đăng ký: VD-24618-16, lý do:

- Đơn đăng ký:

+ Mục B.1.3 và B.3: Dạng hoạt chất Acid clavulanic trên đơn đăng ký  
(dưới dạng kali clavulanat và avicel) khác thông tin đã được duyệt (dưới dạng  
kali clavulanat).

+ Mục A: Địa chỉ cơ sở đăng ký, sản xuất: Đề nghị ghi theo địa chỉ đã  
được phê duyệt.

+ Mục C, điểm 6: Quy cách đóng gói đã duyệt không có bao bì trung gian,  
đề nghị ghi rõ nội dung đề nghị thay đổi bổ sung: Bổ sung quy cách đóng gói  
hay thay đổi mẫu nhãn.

- Tờ hướng dẫn sử dụng:

+ Đề nghị cập nhật theo Thông tư số 06/2016/TT-BYT ngày 08/03/2016  
của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định ghi nhãn thuốc;

+ Chỉ định, liều dùng: Đề nghị cung cấp tài liệu tham khảo chính thống  
cho chỉ định, liều dùng đã nêu

+ Các nội dung: thận trọng, phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú, tương tác



thuốc, tác dụng không mong muốn, quá liều: Đề nghị cập nhật đầy đủ thông tin (tham khảo EMC, UK)

- Bổ sung thông tin về các chất chuẩn tạp theo tiêu chuẩn chất lượng dược chất thay đổi vào mục S.5

- Bảng so sánh số liệu phân tích lô dược chất: Bổ sung cột “giới hạn chấp nhận” (mức chất lượng) của tiêu chuẩn chất lượng dược chất.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

**Nơi nhận:**

- Như trên;
- Lưu: VT, ĐK (Ng).

**KT. CỤC TRƯỞNG  
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



**Nguyễn Tất Đạt**