

MẪU NHÃN HỘP:

GMP - EU



Rx Thuốc kê đơn

Biocemet® Tab

VIÊN NÉN BAO PHIM 500 mg / 62,5 mg

Amoxicilin 500 mg
Acid clavulanic 62,5 mg



14 Viên nén bao phim
(Hộp 1 túi x 2 vỉ x 7 viên nén bao phim)

NSX / Mfg. Date:
Số lô SX / Batch No.:
HD / Exp. Date:

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén bao phim chứa:
Amoxicilin (dạng Amoxicilin trihydrat compacted) 500 mg
Acid clavulanic (dạng Kali clavulanat - Avicel (1:1)) 62,5 mg
Tà được vữa đủ 1 viên nén bao phim.
CHỈ ĐỊNH, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:
Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.
THUỐC ĐẠT THEO TIÊU CHUẨN DƯỢC ĐIỆN MỸ.
SĐK/Visa No.: xxx-xxxx-xx

BẢO QUẢN KHÔNG QUÁ 30°C, TRÁNH ẨM VÀ ÁNH SÁNG.
ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.
Cơ sở sản xuất:
CHI NHÁNH CTY CP DƯỢC PHẨM IMEXPHARM
NHÀ MÁY KHÁNG SINH CÔNG NGHỆ CAO VINH LỘC
Lô B15/I - B16/I, Đường 2A, Khu công nghiệp Vinh Lộc,
Phường Bình Hưng Hòa B, Quận Bình Tân, TP. HCM, Việt Nam.

Rx
Biocemet® Tab
500 mg / 62,5 mg

14 Film-coated tablets
(Box of 1 bag x 2 blisters x 7 film-coated tablets)

Amoxicillin 500 mg
Clavulanic acid 62.5 mg



Biocemet® Tab

FILM-COATED TABLETS 500 mg / 62,5 mg

Rx Prescription only medicine



EU - GMP

COMPOSITION: Each film-coated tablet contains:
Amoxicillin (as Amoxicillin trihydrate compacted) 500 mg
Clavulanic acid (as Potassium clavulanate with Avicel (1:1)) 62,5 mg
Excipients q.s for one film-coated tablet.
INDICATIONS, CONTRA-INDICATIONS, DOSAGE AND OTHER INFORMATION: See enclosed leaflet.
SPECIFICATION: USP.
Manufacturer:
BRANCH OF IMEXPHARM CORPORATION
VINH LOC HI-TECH PHARMACEUTICAL ANTIBIOTIC PLANT
Lot B15/I - B16/I, Street 2A, Vinh Loc Industrial Park,
Bình Hưng Hòa B Ward, Bình Tân District, Ho Chi Minh City, Vietnam.



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG: (Nội dung gồm 10 trang)

BIOCEMET® Tab 500 mg/ 62,5 mg

GMP - EU

VIÊN NÉN BAO PHIM

- 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 viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất:


Amoxicilin (dưới dạng Amoxicilin trihydrat compacted) 500 mg

Acid clavulanic (dưới dạng Kali clavulanat - Avicel (1:1)) 62,5 mg

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể, Natri starch glycolat, Colloidal anhydrous silica, Magnesi stearat, Sepifilm.

DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén bao phim.

Viên nén dài, một mặt trơn, một mặt khắc , bao phim màu trắng, cạnh và thành viên nguyên vẹn.

CHỈ ĐỊNH:

Viên nén bao phim **Biocemet Tab 500 mg/ 62,5 mg** 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, bao gồm:

- 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 rõ theo liều của từng thành phần riêng lẻ.

Việc lựa chọn liều **Biocemet Tab 500 mg/ 62,5 mg** phụ thuộc vào các yếu tố sau:

- Loại vi khuẩn gây bệnh và khả năng nhạy cảm với chất kháng khuẩn.
- Mức độ và vị trí nhiễm khuẩn.
- Tuổi, cân nặng và chức năng thận của bệnh nhân.

Việc sử dụng thuốc khác thay thế **Biocemet Tab 500 mg/ 62,5 mg** (như khi cần amoxicilin liều



cao hơn và/ hoặc tỉ lệ khác của amoxicilin/ acid clavulanic) có thể xem xét khi cần thiết.

Đối với người lớn và trẻ em ≥ 40 kg, khi chỉ định theo khuyến cáo dưới đây, **Biocemet Tab 500 mg/ 62,5 mg** thường được sử dụng với tổng liều là 2000 mg amoxicilin/ 250 mg acid clavulanic, chia thành 2 lần/ ngày hoặc 3000 mg amoxicilin/ 375 mg acid clavulanic, chia thành 3 lần/ ngày.

Đối với trẻ em nặng < 40 kg, khi chỉ định theo khuyến cáo dưới đây, **Biocemet Tab 500 mg/ 62,5 mg** thường được sử dụng với liều tối đa là 1600 - 3000 mg amoxicilin/ 200 - 400 mg acid clavulanic/ 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 hoặc trẻ em nặng ≥ 40 kg:

- Liều thường dùng (đối với tất cả các chỉ định): 1000 mg/ 125 mg (2 viên/ lần) x 3 lần/ ngày.
- Có thể sử dụng liều thấp hơn (đặc biệt trong nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da, viêm xoang nhẹ đến trung bình): 1000 mg/ 125 mg (2 viên/ lần) x 2 lần/ ngày.

Trẻ em nặng < 40 kg:

Liều khuyến cáo tính theo cân nặng:

40 mg amoxicilin/ 5 mg acid clavulanic/ kg/ ngày đến 80 mg amoxicilin/ 10 mg acid clavulanic/ kg/ ngày (không quá 3000 mg amoxicilin/ 375 mg acid clavulanic/ ngày, tương ứng 6 viên/ ngày), chia thành ba lần uống, tùy theo mức độ nhiễm khuẩn.

Liều khuyến cáo tính theo dạng bào chế:

- Trẻ em nặng < 19 kg: hàm lượng amoxicilin/ acid clavulanic và dạng bào chế của thuốc không thích hợp để sử dụng cho các đối tượng này.
- Trẻ em nặng từ 19 kg đến dưới 38 kg: 1 viên/ lần x 3 lần/ ngày.
- Trẻ em nặng từ 38 kg đến dưới 40 kg: 2 viên/ lần x 3 lần/ ngày.

Người cao tuổi:

Không cần thiết phải điều chỉnh liều.

Bệnh nhân suy thận:

Độ thanh thải creatinin (Cl_{cr})	Khuyến cáo
$Cl_{cr} \geq 30$ ml/ phút	Không cần chỉnh liều
$Cl_{cr} < 30$ ml/ phút	Không nên dùng Biocemet Tab 500 mg/ 62,5 mg do chưa có khuyến cáo về điều chỉnh liều cho tỉ lệ amoxicilin/ acid clavulanic (8/1)

Bệnh nhân suy gan: Thận trọng khi dùng thuốc và định kỳ kiểm tra chức năng gan.

Cách dùng:

- Viên nén bao phim **Biocemet Tab 500 mg/ 62,5 mg** chỉ dùng qua đường uống.
- Thời điểm dùng thuốc: Nên uống vào đầu bữa ăn để giảm thiểu khả năng không dung nạp ở đường tiêu hóa và tăng khả năng hấp thu thuốc.
- Khi quên uống 1 liều thuốc: Cần uống một liều ngay khi nhớ ra. Dùng liều kế tiếp sau tối thiểu



4 giờ. Không tự ý dùng liều gấp đôi để bù vào liều đã quên.

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

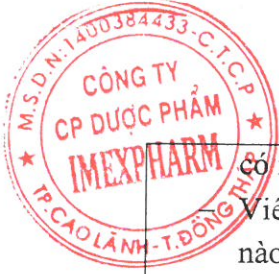
Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

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 mẫn cảm 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 rối loạn chức năng gan do amoxicilin và acid clavulanic.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

- Thuốc có thể gây ra các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, đôi khi dẫn đến tử vong (như sốc phản vệ và các phản ứng trên da nghiêm trọng), đặc biệt ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với penicilin hoặc các dị nguyên khác. Do đó, trước khi bắt đầu điều trị bằng **Biocemet Tab 500 mg/ 62,5 mg** phải điều tra kỹ tiền sử dị ứng với penicilin, cephalosporin hoặc các thuốc beta-lactam khác. Nếu phản ứng dị ứng xảy ra, phải ngưng ngay thuốc và có các biện pháp xử trí thích hợp
- Trong quá trình điều trị với **Biocemet Tab 500 mg/ 62,5 mg**, nếu đã xác định được vi khuẩn gây bệnh nhạy cảm với amoxicilin (qua kết quả kháng sinh đồ) nên chuyển sang dùng amoxicilin đơn trị liệu.
- **Biocemet Tab 500 mg/ 62,5 mg** 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
- Tránh dùng **Biocemet Tab 500 mg/ 62,5 mg** nếu nghi ngờ bệnh nhân bị tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn do amoxicilin trong thuốc có thể là yếu tố nguy cơ gây phát ban dạng sỏi.
- 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. Do đó, cần theo dõi cẩn thận và có biện pháp điều trị thích hợp nếu bội nhiễm xảy ra.
- 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). Nếu xuất hiện các biểu hiện này, nên cho bệnh nhân ngừng thuốc và chống chỉ định với bất kỳ thuốc nào có chứa amoxicilin.
- Thận trọng khi dùng **Biocemet Tab 500 mg/ 62,5 mg** cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan. Các tác dụng phụ của thuốc ở gan chủ yếu xảy ra ở bệnh nhân nam, người cao tuổi và bệnh nhân phải điều trị kéo dài, hiếm xảy ra ở trẻ em. Thông thường, các dấu hiệu và triệu chứng thường xảy ra trong suốt quá trình hay 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 do dùng thuốc kháng sinh có thể xảy ra khi dùng bất kỳ một thuốc kháng sinh nào ở mức độ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Do đó, cần tiến hành chẩn đoán bệnh này ở những bệnh nhân bị tiêu chảy trong hoặc sau khi điều trị với **Biocemet Tab 500 mg/ 62,5 mg**. Nếu viêm đại tràng do kháng sinh xảy ra, phải ngưng ngay thuốc và có liệu pháp điều trị thích hợp. Không dùng các thuốc ức chế nhu động ruột trong các trường hợp này.

- Trong các trường hợp phải điều trị kéo dài với thuốc, định kỳ đánh giá chức năng của các cơ quan, đặc biệt là chức năng gan, thận và hệ tạo máu.
- Kéo dài thời gian prothrombin hiếm khi xảy ra ở bệnh nhân sử dụng amoxicilin/ acid clavulanic. Cần theo dõi tình trạng bệnh nhân khi sử dụng đồng thời với thuốc chống đông máu. Có thể điều chỉnh liều thuốc chống đông máu dùng đường uống nếu cần.
- Liều dùng cho bệnh nhân suy thận nên được điều chỉnh tùy theo mức độ suy thận (xem mục *Liều dùng - cách dùng*).
- Đã quan sát thấy tinh thể niệu ở những bệnh nhân tiểu ít, nhưng rất hiếm, chủ yếu ở bệnh nhân dùng amoxicilin/ acid clavulanic dạng tiêm. Khi dùng thuốc liều cao, 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 niệu. Phải kiểm tra thường xuyên các ống thông bàng quang để tránh hiện tượng kết tủa gây tắc khi có nồng độ chế phẩm cao trong nước 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 phi enzym có thể cho kết quả dương tính giả.
- Acid clavulanic 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 nghiệm pháp 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.

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 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 màng nhầy ở



trẻ bú mẹ, do đó nên ngưng cho con bú 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 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 trên hệ thần kinh như đau đầu, chóng mặt, co giật...có thể ảnh hưởng đến khả năng tập trung và phản ứng 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 KỶ CỦA THUỐC:

Tương tác của thuốc:

- **Thuốc chống đông máu dạng uống:** Phối hợp của thuốc chống đông máu dạng uống và kháng sinh nhóm penicilin được sử dụng rộng rãi trong thực tế mà không có báo cáo về sự tương tác. Tuy nhiên, đã ghi nhận những trường hợp tăng INR ở bệnh nhân dùng đồng thời acenocoumarol hoặc warfarin với amoxicilin. Trong trường hợp cần dùng đồng thời, theo dõi cẩn thận thời gian prothrombin hoặc INR khi bắt đầu hoặc ngưng dùng **Biocemet Tab 500 mg/ 62,5 mg** và điều chỉnh liều thuốc chống đông khi cần.
- **Methotrexat:** Amoxicilin làm giảm bài tiết methotrexat, từ đó làm tăng độc tính trên đường tiêu hóa và hệ tạo máu.
- **Probenecid:** Probenecid làm giảm bài tiết amoxicilin qua ống thận. Sử dụng đồng thời với phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic có thể làm tăng và kéo dài nồng độ amoxicilin trong máu nhưng không ảnh hưởng đến acid clavulanic. Do đó, không khuyến cáo sử dụng đồng thời **Biocemet Tab 500 mg/ 62,5 mg** và probenecid.
- **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 bắt đầu điều trị với phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic. Sự thay đổi nồng độ 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 rối loạn chức năng 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, do đó cần thông báo trước cho bệnh nhân.
- **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.
- **Ảnh hưởng đến các xét nghiệm lâm sàng:**
 - + *Xét nghiệm glucose trong nước 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 phi enzym có thể cho kết quả dương tính giả.

Nghiệm pháp Coombs: Acid clavulanic 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 nghiệm pháp Coombs.

- + *Xét nghiệm Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA:* 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.

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:

Rất thường gặp (ADR \geq 1/10):

- Hệ tiêu hóa: tiêu chảy.

Thường gặp (1/100 \leq ADR < 1/10):

- Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng: nhiễm nấm *Candida* trên da và niêm mạc.
- Hệ tiêu hóa: buồn nôn, nôn.

Ít gặp (1/1.000 \leq ADR < 1/100):

- Hệ thần kinh: đau đầu, chóng mặt.
- Hệ tiêu hóa: khó tiêu.
- Gan - mật: tăng AST và/ hoặc ALT (tăng mức trung bình).
- Da và tổ chức dưới da: ban da, ngứa, mày đay.

Hiếm gặp (1/10.000 \leq ADR < 1/1.000):

- Máu và hệ bạch huyết: giảm bạch cầu có hồi phục (kể cả giảm bạch cầu trung tính) và giảm tiểu cầu.
- Da và tổ chức dưới da: hồng ban đa dạng.

Tần suất chưa xác định:

- Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng: bội nhiễm.
- Máu và hệ bạch huyết: mất bạch cầu hạt có hồi phục, thiếu máu tán huyết, kéo dài thời gian chảy máu và thời gian Quick.
- Hệ miễn dịch: phù mạch, sốc phản vệ, hội chứng giống bệnh huyết thanh, viêm mạch quá mẫn.
- Hệ thần kinh: chứng tăng động có hồi phục, co giật, viêm màng não vô khuẩn.
- Hệ tiêu hóa: viêm đại tràng do kháng sinh (kể cả viêm đại tràng giả mạc và viêm đại tràng xuất huyết), lưỡi xuất hiện lông màu đen (hội chứng lưỡi lông đen).
- Gan mật: Viêm gan và vàng da ứ mật.
- Da và tổ chức dưới da: hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì da nhiễm độc, viêm da bóng nước bong vẩy, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ưa acid và những triệu chứng toàn thân (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS).
- Thận và tiết niệu: viêm thận kẽ, tiểu tinh thể.



Hướng dẫn cách xử trí ADR:

Nếu xảy ra các phản ứng dị ứng nghiêm trọng như ban đỏ, phù mạch, sốc phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson, phải ngừng thuốc và 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 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 (như đau bụng, nôn, tiêu chảy...) và rối loạn cân bằng nước, điện giải có thể là biểu hiện của quá liều.
- Một số người bệnh bị phát ban, tăng kích động hoặc ngủ lơ mơ.
- Tiêu ra tinh thể, viêm thận kẽ dẫn đến suy thận đã xảy ra ở một số người bệnh dùng quá liều amoxicilin. Tinh thể của amoxicilin cũng đã được tìm thấy trong các ống thông bàng quang, đặc biệt khi sử dụng phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic dưới dạng tiêm.
- Co giật có thể xảy ra ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc dùng thuốc với liều cao.

Cách xử trí:

- Ngừng sử dụng thuốc, điều trị triệu chứng và dùng các biện pháp hỗ trợ nếu cần.
- Nếu quá liều xảy ra sớm và không có chống chỉ định, có thể gây nôn hoặc rửa dạ dày.
- Chú ý cân bằng nước và điện giải để duy trì bài niệu và giảm nguy cơ tiêu ra tinh thể. Ở các bệnh nhân có đặt ống thông bàng quang cần kiểm tra thường xuyên các ống này.
- Tổn thương thận thường hồi phục sau khi ngừng điều trị.
- 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 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 (PBP) 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.



Amoxicilin và acid clavulanic là một phối hợp có tác dụng diệt khuẩn. Sự phối hợp này không làm thay đổi cơ chế tác dụng của amoxicilin mà có tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn, mở rộng phổ tác dụng của amoxicilin chống lại nhiều vi khuẩn tạo ra beta-lactamase trước đây kháng amoxicilin đơn trị liệu, do acid clavulanic có ái lực cao và gắn vào beta-lactamase của vi khuẩn để ức chế.

Cơ chế đề kháng:

- Hai cơ chế chính của vi khuẩn đề kháng amoxicilin phối hợp với 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:

- **Vi khuẩn thường nhạy cảm:**
 - + Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus* (nhạy cảm với methicilin), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* và *Streptococcus* spp. tan máu nhóm β khác, *Streptococcus viridans*.
 - + Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Capnocytophaga* spp., *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*.
 - + Vi khuẩn kỵ khí: *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella* spp.
- **Vi khuẩn có thể có vấn đề về sự kháng thuốc (kháng thuốc mắc phải > 10%):**
 - + Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Enterococcus faecium*.
 - + Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*.
- **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*.

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. Sự hấp thu của amoxicilin/ acid clavulanic được cải thiện khi dùng thuốc 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 (Tmax) của mỗi thành phần là khoảng 1 giờ.
- Các kết quả dược động học trong một nghiên cứu mà amoxicilin/ acid clavulanic (thuốc bột



pha hỗn dịch uống hàm lượng 1000 mg/ 125 mg, 3 lần/ngày) được uống khi đang đói ở những tình nguyện viên khỏe mạnh như sau:

Các thông số dược động học trung bình (\pm SD)					
Dược chất được uống	Liều lượng	C_{max}	T_{max}^*	AUC (0 - 24h)	$T_{1/2}$
	(mg)	(μ g/ml)	(giờ)	(μ g.giờ/ml)	(giờ)
Amoxicilin					
AMX/ CA 1000 mg/ 125 mg	1000	14,4 \pm 3,1	1,5 (0,75 - 2,0)	38,2 \pm 8,0	1,1 \pm 0,2
Acid clavulanic					
AMX/ CA 1000 mg/ 125 mg	125	3,2 \pm 0,85	1,0 (0,75 - 1,0)	6,3 \pm 1,8	0,91 \pm 0,09
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. Cả amoxicilin và acid clavulanic đều qua được hàng rào nhau thai và phân bố vào trong sữa mẹ.

Chuyển hóa:

- Khoảng 10 - 25% amoxicilin trong liều khởi đầu được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng acid penicilic 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 thân trung bình khoảng 25 L/ h 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 một liều đơn 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. Lượng acid clavulanic 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 đáng đến dược động học của cả amoxicilin và acid clavulanic.

Suy thận:

- Độ thanh thải huyết thanh toàn thân 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 túi x 2 vỉ x 7 viên nén bao phim.

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:

Thuốc đạt theo tiêu chuẩn Dược điển Mỹ.



**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, TP.HCM, Việt Nam

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



**TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG**
Chu Quốc Thịnh