



# MEDOCLAV® 625mg

## Viên nén bao phim

### Amoxicilin và acid clavulanic

#### MEDOCLAV 625mg

Viên nén bao phim  
Amoxicilin và acid clavulanic

#### THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim chứa amoxicilin trihydrat tương đương 500 mg amoxicilin và clavulanat kali tương đương 125 mg acid clavulanic.  
*Tá dược:* Cellulose vi tinh thể, tinh bột natri glycolat, colloidal silica khan, magnesi stearat, hydroxypropylmethyl cellulose, propylen glycol, polyethylen glycol 6000, talc, titan dioxide.

#### DƯỢC LỰC HỌC

Amoxicilin là một kháng sinh beta-lactam nhóm penicilin bán tổng hợp, có khả năng ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn (thường gắn với PBPs). Amoxicilin rất dễ bị phá hủy bởi  $\beta$ -lactamase, do đó 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, giúp cho amoxicilin không bị  $\beta$ -lactamase phá hủy. Bản thân acid clavulanic có tác dụng kháng khuẩn rất yếu.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

##### Hấp thu

- Amoxicilin và acid clavulanic hòa tan hoàn toàn trong dung dịch nước ở pH sinh lý. Cả hai đều hấp thu dễ dàng và nhanh chóng qua đường uống.
- Thuốc được hấp thu tốt nhất khi uống ngay trước bữa ăn. Khả dụng sinh học của thuốc đạt được khoảng 70% sau khi uống. Nồng độ trong huyết thanh của hai hoạt chất gần giống nhau và nồng độ đỉnh đạt được sau 1 giờ.
- Các thông số dược động học khi dùng amoxicilin/acid clavulanic (500 mg/125 mg viên nén, 3 lần một ngày) lúc bụng đói ở những người tình nguyện khỏe mạnh như sau:

Các thông số dược động học trung bình ( $\pm$ SD)					
Hoạt chất	Liều	Cmax	Tmax trung bình	AUC (0-24h)	T 1/2
	(mg)	( $\mu$ g/ml)	(h)	( $\mu$ g.h/ml)	(h)
Amoxicilin					
AMX/CA 500 mg /125 mg	500	7,19 $\pm$ 2,26	1,5(1,0-2,5)	53,5 $\pm$ 8,87	1,15 $\pm$ 0,20
Acid clavulanic					
AMX/CA 500 mg /125 mg	125	2,40 $\pm$ 0,83	1,5(1,0-2,0)	15,72 $\pm$ 3,86	0,98 $\pm$ 0,12
AMX – Amoxicilin, CA – acid clavulanic					

Nồng độ amoxicilin và acid clavulanic trong huyết thanh gần giống nhau khi sử dụng cùng liều amoxicilin/acid clavulanic ở dạng đơn chất và dạng phối hợp.

##### Phân bố

Khoảng 25% acid clavulanic và 18% amoxicilin trong huyết thanh gắn kết với protein. 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 phân bố ở túi mật, các mô trong ổ bụng, da, mỡ, mô cơ, hoạt dịch và dịch màng bụng, mật và mủ. Amoxicilin không phân bố vào dịch não tủy. Cả amoxicilin và acid clavulanic đều qua được hàng rào máu não.

##### Chuyển hóa và đào thải

Amoxicilin và acid clavulanic có thời gian bán thải trung bình khoảng 1 giờ. Khoảng 60 – 70% lượng amoxicilin và khoảng 40 – 65% lượng acid clavulanic đào thải dưới dạng không đổi qua nước tiểu trong vòng 6 giờ sau khi dùng một liều MEDOCLAV 250 mg/125 mg hoặc 500 mg/125 mg.

Khoảng 50 – 85% lượng amoxicilin và 27 – 60% lượng acid clavulanic tìm thấy trong nước tiểu sau 24 giờ. Một lượng lớn acid clavulanic được tìm thấy trong nước tiểu sau 2 giờ dùng thuốc.

Dùng thuốc phối hợp với probenecid làm giảm lượng đào thải amoxicilin nhưng không ảnh hưởng đến lượng đào thải acid clavulanic.

Amoxicilin được đào thải chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng acid penicilloic bất hoạt chiếm khoảng 10 – 25% so với liều ban đầu. Acid clavulanic chuyển hóa mạnh trong cơ thể và đào thải qua phân, nước tiểu và dưới dạng CO<sub>2</sub>, khi thở ra trong quá trình hô hấp.

#### CHỈ ĐỊNH

MEDOCLAV được chỉ định điều trị ở người lớn và trẻ em trong các trường hợp nhiễm khuẩn sau:

- Viêm xoang cấp tính có mủ do vi khuẩn.
- Viêm tai giữa cấp tính.
- Các đợt kịch phát của viêm phế quản mạn.
- Viêm phổi cộng đồng.
- Viêm bàng quang.
- Viêm thận.
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm nhất là các trường hợp viêm mô tế bào, vết cắn súc vật, những áp-xe nặng trong nha khoa.
- Nhiễm khuẩn xương khớp, nhất là các trường hợp viêm xương tủy.

#### LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

##### Liều lượng

Liều lượng dưới đây được biểu thị theo tỉ lệ hàm lượng amoxicilin/ acid clavulanic, trừ những trường hợp có nêu rõ là biểu thị dưới dạng một đơn chất. Những yếu tố sau trong các trường hợp nhiễm khuẩn nên được xem xét trước khi dùng MEDOCLAV:

- Khả năng nhạy cảm của vi khuẩn đối với kháng sinh.
- Vị trí và mức độ nhiễm khuẩn.
- Độ tuổi, cân nặng và chức năng thận của bệnh nhân.

Nếu cần thiết nên xem xét lựa chọn các dạng chế phẩm khác nhau của MEDOCLAV (khác nhau về hàm lượng amoxicilin và/hoặc khác nhau về tỉ lệ amoxicilin/acid clavulanic).

Đối với người lớn và trẻ em  $\geq$  40 kg, theo chỉ dẫn dưới đây, tổng liều hàng ngày là 1500 mg amoxicilin và 375 mg acid clavulanic.

Đối với trẻ em < 40 kg, theo chỉ dẫn dưới đây, liều tối đa hàng ngày là 2400 mg amoxicilin và 600 mg acid clavulanic. Nếu phải dùng lượng amoxicilin cao hơn, nên dùng dạng chế phẩm khác của MEDOCLAV để tránh phải sử dụng liều cao acid clavulanic một cách không cần thiết.

Thời gian mỗi đợt điều trị nên tùy thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân. Một vài trường hợp nhiễm khuẩn (như viêm xương tủy) cần thời gian điều trị lâu hơn. Đợt điều trị không nên vượt quá 14 ngày mà không khám lại.

*Người lớn và trẻ em  $\geq$  40 kg:* Một viên MEDOCLAV 625mg x 3 lần mỗi ngày.

*Trẻ em < 40 kg*

- MEDOCLAV 625mg viên nén bao phim: 20 mg/5 mg/kg/ngày đến 60 mg/15 mg/kg/ngày chia làm 3 liều. Trẻ em có thể dùng MEDOCLAV dạng viên nén, hỗn dịch hoặc dạng thuốc gói. Trẻ em dưới 6 tuổi nên dùng MEDOCLAV dạng hỗn dịch hoặc thuốc gói.
- Không có tài liệu lâm sàng về sử dụng amoxicilin/ acid clavulanic tỉ lệ 4:1 liều cao hơn 40 mg/10 mg/kg/ngày cho trẻ em dưới 2 tuổi.

*Người già:* Không cần điều chỉnh liều.

*Bệnh nhân suy thận:* Liều dùng được điều chỉnh theo lượng amoxicilin. Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CrCl) cao hơn 30ml/phút.

*Người lớn và trẻ em  $\geq$  40 kg*

CrCl: 10 – 30 ml/phút	500 mg/125 mg hai lần mỗi ngày
CrCl: < 10 ml/phút	500 mg/125 mg một lần mỗi ngày
Thẩm tách máu	500 mg/125 mg mỗi 24 giờ, dùng thêm 500mg/125mg trong quá trình thẩm tách, lặp lại một lần vào cuối đợt thẩm tách (đo nồng độ huyết thanh của cả amoxicilin và acid clavulanic giảm).

*Trẻ em < 40 kg*

CrCl: 10 – 30 ml/phút	15 mg/3,75 mg/kg hai lần mỗi ngày (tối đa 500 mg/125 mg hai lần mỗi ngày).
CrCl: < 10 ml/phút	15 mg/3,75 mg/kg một lần mỗi ngày (tối đa 500 mg/125 mg).
Thẩm tách máu	15 mg/3,75 mg/kg một lần mỗi ngày. Trước đợt thẩm tách dùng 15 mg/3,75 mg/kg. Để duy trì nồng độ thuốc trong máu, dùng 15 mg/3,75 mg/kg cuối đợt thẩm tách.

*Suy gan:* Sử dụng thận trọng và định kỳ kiểm tra chức năng gan.

##### Cách dùng

Viên nén dùng đường uống.

Uống thuốc ngay trước bữa ăn để giảm thiểu hiện tượng không dung nạp thuốc ở dạ dày-ruột và để thuốc được hấp thu tối đa.

Đợt điều trị có thể bắt đầu bằng chế phẩm dùng đường tiêm và tiếp tục bằng chế phẩm dùng đường uống.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Tiền sử dị ứng nặng (như sốc phản vệ) với các thuốc khác thuộc nhóm beta-lactam (như cephalosporin, carbapenem hoặc monobactam).

Tiền sử bị vàng da/suy gan do amoxicilin/acid clavulanic.

#### THẬN TRỌNG

Trước khi bắt đầu điều trị với amoxicilin/ acid clavulanic, cần xem xét tiền sử trước đó bị dị ứng với penicilin, cephalosporin hoặc các kháng sinh beta-lactam khác.

Các phản ứng dị ứng nghiêm trọng và đôi khi đe dọa tính mạng (phản ứng phản vệ) đã được ghi nhận trên bệnh nhân điều trị với penicilin. Các phản ứng này thường xảy ra trên người có tiền sử nhạy cảm với penicilin và người có cơ địa dị ứng. Nếu dị ứng xảy ra, amoxicilin/ acid clavulanic phải được ngưng sử dụng và thay thế bằng liệu pháp khác thích hợp.

Chỉ khi xác định được chủng vi khuẩn gây bệnh có nhạy cảm với amoxicilin, mới cần nhắc đến việc chuyển từ amoxicilin/ acid clavulanic sang amoxicilin theo các tài liệu hướng dẫn phù hợp.

Không nên chỉ định MEDOCLAV khi có nguy cơ cao rằng chủng vi khuẩn gây bệnh bị giảm nhạy cảm hoặc đề kháng với acid clavulanic là tác nhân ức chế beta-lactamase. Không nên chỉ định dạng bào chế này của MEDOCLAV để điều trị chủng vi khuẩn *S. pneumoniae* đề kháng penicilin.

Cơ giết có thể xảy ra trên bệnh nhân suy thận hoặc khi dùng liều cao. Tránh dùng amoxicilin/ acid clavulanic nếu nghi ngờ bệnh nhân bị bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn vì có thể kéo theo bệnh ban sởi sau khi dùng amoxicilin.

Dùng đồng thời allopurinol khi đang điều trị bằng amoxicilin có thể làm tăng tỷ lệ phản ứng dị ứng da.

Dùng thuốc kéo dài đôi khi có thể gây phát triển quá mức các chủng vi khuẩn không nhạy cảm.

Khi mới bắt đầu điều trị bằng MEDOCLAV, sốt ban đỏ toàn thân kèm mẩn ngứa có thể là một triệu chứng của ngoại ban mẩn ngứa toàn thân cấp tính (AGEP). Nếu xảy ra phản ứng này, cần ngưng dùng MEDOCLAV và không được sử dụng các thuốc có chứa amoxicilin.

Nên dùng thận trọng amoxicilin/ acid clavulanic nếu có bằng chứng bệnh nhân bị suy gan.

Các phản ứng trên gan thường được báo cáo gặp ở nam giới và người lớn tuổi, có thể xảy ra khi liệu trình điều trị kéo dài. Ít có báo cáo về các phản

mg này ở trẻ em. Các dấu hiệu và triệu chứng thường xảy ra trong hay một thời gian ngắn sau khi điều trị, nhưng trong một vài trường hợp có thể không biểu hiện rõ ràng cho đến vài tuần sau khi ngưng điều trị. Các phản ứng này thường là có hồi phục. Các phản ứng trên gan có thể trầm trọng và rất hiếm khi gây tử vong. Các trường hợp này hầu hết là do bệnh nhân đã bị bệnh nặng trước đó hoặc dùng đồng thời với các loại thuốc được biết có gây ảnh hưởng trên gan.

Viêm ruột kết do dùng kháng sinh đã được ghi nhận đối với gan như tất cả kháng sinh và có thể xảy ra từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Khi xảy ra viêm ruột kết do dùng kháng sinh, nên ngưng sử dụng amoxicilin/ acid clavulanic ngay, hỏi ý kiến thầy thuốc để có thể thay thế bằng liệu pháp thích hợp. Thuốc làm giảm nhu động ruột không được dùng trong trường hợp này.

Nên kiểm tra định kỳ chức năng của thận, gan và chức năng hệ tạo máu khi điều trị kéo dài.

Ở bệnh nhân sử dụng amoxicilin/ acid clavulanic, kéo dài thời gian prothrombin đã được ghi nhận dù hiếm gặp. Bệnh nhân nên được kiểm tra thường xuyên nếu được chỉ định dùng MEDOCLAV đồng thời với thuốc chống đông máu. Liều lượng của thuốc chống đông máu đường uống có thể cần phải điều chỉnh để duy trì nồng độ trị liệu mong muốn của thuốc này.

Đối với bệnh nhân suy thận, liều lượng có thể được điều chỉnh tùy theo mức độ suy thận.

Ở bệnh nhân giảm lượng nước tiểu, đã quan sát thấy cận tinh thể trong nước tiểu dù hiếm gặp, chủ yếu là ở bệnh nhân điều trị bằng đường tiêm. Trong suốt thời gian điều trị với amoxicilin liều cao, nên duy trì sự cân bằng giữa lượng nước uống vào và số lần đi tiểu để giảm tỷ lệ hình thành cận tinh thể amoxicilin. Ở bệnh nhân phải dùng ống thông tiểu, phải thường xuyên kiểm tra độ thông của ống.

Khi đang điều trị với amoxicilin, nghiệm pháp glucose oxidase nên được áp dụng nếu cần xác định glucose trong nước tiểu vì có thể xảy ra phản ứng dương tính giả với phương pháp không dùng enzym.

Sự hiện diện của acid clavulanic trong chế phẩm MEDOCLAV có thể gây gắn kết không chuyên biệt IgG và albumin lên màng tế bào hồng cầu dẫn đến kết quả dương tính giả của thử nghiệm Coombs.

Đã có báo cáo về kết quả dương tính của phương pháp thử Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA ở bệnh nhân đang dùng amoxicilin/ acid clavulanic mà sau đó bệnh nhân này được xác định là không nhiễm *Aspergillus*. Do đó, ở bệnh nhân đang dùng amoxicilin/ acid clavulanic, nên thận trọng khi đọc kết quả nếu có kết quả dương tính khi xét nghiệm bằng phương pháp này và nên xác định lại bằng phương pháp chẩn đoán khác.

**TƯƠNG TÁC THUỐC**

**Thuốc chống đông máu dùng đường uống:** Thuốc chống đông máu dùng đường uống và kháng sinh nhóm penicilin đã được sử dụng phối hợp rộng rãi mà không ghi nhận được tương tác nào. Tuy nhiên, cũng ghi nhận được những trường hợp tăng chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) khi dùng chung acenocoumarol hoặc warfarin với amoxicilin. Nếu sử dụng đồng thời, nên theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin (PT) và chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR). Giảm liều thuốc chống đông máu nếu cần thiết.

**Methotrexat:** Penicilin có thể làm giảm đào thải do đó làm tăng nguy cơ gây độc của methotrexat.

**Probenecid:** Không nên dùng đồng thời probenecid và MEDOCLAV. Probenecid làm giảm bài tiết amoxicilin qua tiểu quản ống thận, do đó có thể làm tăng và kéo dài nồng độ amoxicilin trong huyết thanh, nhưng không làm tăng nồng độ acid clavulanic.

Chưa có nghiên cứu về các tác động của thuốc trên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

**PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ**

**Phụ nữ mang thai:** Các thí nghiệm ở động vật không cho thấy bằng chứng gây độc tính, tuy nhiên kết quả của các nghiên cứu này không tiên đoán được khả năng xảy ra ở người. Trong một nghiên cứu ở phụ nữ ở độ sớm cho thấy điều trị dự phòng bằng MEDOCLAV có thể làm tăng nguy cơ viêm ruột hoại tử ở trẻ sơ sinh. Không nên dùng thuốc cho phụ nữ mang thai, trừ trường hợp cần thiết do thấy thuốc chỉ định.

**Phụ nữ cho con bú:** Cả hai hoạt chất đều bài tiết qua sữa (chưa được biết tác hại của acid clavulanic trên trẻ bú mẹ). Nên ngưng dùng thuốc nếu trẻ bú mẹ bị tiêu chảy hoặc nhiễm nấm màng nhầy. Chỉ dùng amoxicilin/ acid clavulanic cho phụ nữ cho con bú trừ trường hợp cần thiết do thấy thuốc chỉ định.

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là tiêu chảy, buồn nôn và nôn. Tác dụng không mong muốn của MEDOCLAV trong những nghiên cứu lâm sàng và những báo cáo hậu mãi được liệt kê dưới đây:

- Rất hay gặp (≥1/10)
- Thường gặp (≥1/100 to <1/10)
- Ít gặp (≥1/1.000 to <1/100)
- Hiếm gặp (≥1/10.000 to <1/1.000)
- Rất hiếm gặp (<1/10.000)
- Chưa thiết lập (chưa thiết lập được mối quan hệ với thuốc từ các số liệu thu được)

<i>Nhiễm khuẩn và các ký sinh trùng khác</i>	
Candida niêm mạc miệng	Thường gặp
Tăng sinh các cơ quan không nhạy cảm	Chưa thiết lập
<i>Máu và hệ bạch huyết</i>	
Giảm bạch cầu có hồi phục (bao gồm cả giảm bạch cầu trung tính)	Hiếm gặp
Giảm tiểu cầu	Hiếm gặp
Mất bạch cầu hạt có hồi phục	Chưa thiết lập
Thiếu máu tán huyết	Chưa thiết lập
Kéo dài thời gian chảy máu và thời gian prothrombin <sup>1</sup>	Chưa thiết lập
<i>Hệ miễn dịch<sup>10</sup></i>	
Phù mạch thần kinh ở đường thở	Chưa thiết lập

Sốc phản vệ	Chưa thiết lập
Triệu chứng giống bệnh huyết thanh	Chưa thiết lập
Viêm mao mạch tăng nhạy cảm	Chưa thiết lập
<i>Thần kinh</i>	
Chóng mặt	Ít gặp
Đau đầu	Ít gặp
Tăng động có hồi phục	Chưa thiết lập
Co giật <sup>2</sup>	Chưa thiết lập
<i>Dạ dày ruột</i>	
Tiêu chảy	Rất hay gặp
Buồn nôn <sup>3</sup>	Thường gặp
Ói	Thường gặp
Không tiêu	Ít gặp
Viêm đại tràng giả mạc liên quan đến kháng sinh <sup>4</sup>	Chưa thiết lập
Lưỡi mọc lông	Chưa thiết lập
<i>Gan mật</i>	
Tăng men AST và/hoặc ALT <sup>5</sup>	Ít gặp
Viêm gan <sup>6</sup>	Chưa thiết lập
Vàng da ứ mật <sup>6</sup>	Chưa thiết lập
<i>Da và các mô dưới da<sup>7</sup></i>	
Ban da	Ít gặp
Ngứa	Ít gặp
Ban mề đay	Ít gặp
Ban đỏ đa dạng	Hiếm gặp
Hội chứng Stevens-Johnson	Chưa thiết lập
Hoại tử thượng bì nhiễm độc	Chưa thiết lập
Viêm da tróc vảy	Chưa thiết lập
Ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) <sup>9</sup>	Chưa thiết lập
<i>Niệu sinh dục</i>	
Viêm thận kẽ	Chưa thiết lập
Tinh thể niệu <sup>8</sup>	Chưa thiết lập

<sup>1</sup> Xem phần Thận trọng.  
<sup>2</sup> Xem phần Thận trọng.  
<sup>3</sup> Buồn nôn thường xảy ra khi dùng liều cao. Có thể dùng thuốc ngay trước bữa ăn để giảm thiểu các tác dụng không mong muốn ở dạ dày ruột.  
<sup>4</sup> Bao gồm viêm đại tràng giả mạc và viêm đại tràng xuất huyết (xem phần Thận trọng).  
<sup>5</sup> Tăng nhẹ men gan AST và/hoặc ALT đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng thuốc nhóm beta-lactam, nhưng ý nghĩa lâm sàng chưa được biết rõ.  
<sup>6</sup> Tác dụng không mong muốn này cũng được ghi nhận ở các penicilin và cephalosporin khác (xem phần Thận trọng).  
<sup>7</sup> Nếu gặp phải các phản ứng nhạy cảm ở da, nên ngưng điều trị (xem phần Thận trọng).  
<sup>8</sup> Xem phần Quá Liều.  
<sup>9</sup> Xem phần Thận trọng.  
<sup>10</sup> Xem phần Chống chỉ định và Thận trọng.

**Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.**

**QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ**

Biểu hiện của quá liều có thể là các triệu chứng của đường tiêu hoá và rối loạn cân bằng nước và điện giải. Đã quan sát thấy tình thể amoxicilin niệu, đã có một vài báo cáo dẫn đến suy thận. Co giật có thể xảy ra ở bệnh nhân suy thận hoặc bệnh nhân dùng quá liều. Đã có ghi nhận amoxicilin kết tủa ở ống thông tiểu, chủ yếu ở bệnh nhân dùng liều cao bằng đường tiêm tĩnh mạch.

**Xử lý:** Các biểu hiện quá liều ở dạ dày ruột có thể điều trị triệu chứng, với chú ý cân bằng nước điện giải. Có thể dùng phương pháp thẩm phân máu để loại thuốc ra khỏi tuần hoàn.

**BẢO QUẢN:** Giữ thuốc ở nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ẩm và ánh sáng.  
**DẠNG TRÌNH BÀY:** Hộp 4 vi x 4 viên nén bao phim.  
**HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**Không dùng thuốc khi đã quá hạn sử dụng.  
 Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.  
 Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.  
 Để xa tầm tay trẻ em.**

**Sản xuất bởi: MEDOCHEMIE LTD – FACTORY B**  
 Địa chỉ: 48 Iapetou Street, Agios Athanassios Industrial Area, 4101 Agios Athanassios, Limassol, Cộng hòa Síp.