

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 24/...07/...2019

Rx Prescription only

Fugentin[®]
Amoxicillin-Clavulanic acid

1000 mg

Amoxicillin trihydrate eqv. to
Amoxicillin 875 mg
Clavulanate potassium eqv. to
Clavulanic acid 125 mg

12 sachets

Powder for oral suspension



LOT: XXXXXX
MFG: MM-YYYY
EXP: MM-YYYY

Barcode

COMPOSITION

Each sachet contains:
Amoxicillin trihydrate equivalent to
Amoxicillin 875 mg and Clavulanate
potassium equivalent to Clavulanic
acid 125 mg.

Quality specification: In house

FOR ORAL USE.

Instruction for use: Dissolve the
content of 1 sachet in a small quantity
of water, stir well and use immediately.

Store below 30°C.

Keep out of the reach of children.

**Carefully read the package insert
before use.**

Manufacturer:
ELPEN Pharmaceutical Co., Inc
Marathonos Ave. 95, Pikermi Attiki,
19009, Greece.

1000 mg

Fugentin[®]
Amoxicillin-Clavulanic acid

Rx Prescription only

Fugentin[®]
Amoxicillin-Clavulanic acid

1000 mg

Amoxicillin trihydrate eqv. to
Amoxicillin 875 mg
Clavulanate potassium eqv. to
Clavulanic acid 125 mg

12 sachets

Powder for oral suspension



Rx Thuốc kê đơn. Bột pha hỗn
dịch uống **Fugentin**[®]. Hộp 12 gói
bột pha hỗn dịch uống. Mỗi gói bột
pha hỗn dịch uống có chứa
amoxicillin trihydrat tương đương
với amoxicillin 875 mg và kali
clavulanat tương đương với acid
clavulanic 125 mg. SDK:
XX-XXX-XX. Chỉ định, cách
dùng, chống chỉ định và các thông
tin khác: xem trong tờ hướng dẫn
sử dụng thuốc kèm theo. Số lô SX,
NSX, HD, xem "LOT", "MFG",
"EXP" trên bao bì. Ngày hết hạn là
ngày cuối cùng của tháng hết hạn
in trên bao bì. Tiêu chuẩn chất
lượng: Nhà sản xuất. Bảo quản
thuốc ở nhiệt độ dưới 30°C. **Để xa
tầm tay của trẻ em. Đọc kỹ
hướng dẫn sử dụng trước khi
dùng.** Sản xuất tại Hy Lạp bởi:
ELPEN Pharmaceutical Co., Inc,
Marathonos Ave. 95, Pikermi
Attiki, 19009, Hy Lạp.
DNNK:.....



NVA

<p>LXXXXX EMM-YYYY</p> <p>Fugentin® Amoxicillin-Clavulanic acid</p> <p>1000 mg</p> <p>Rx Thuốc kê đơn. Bột pha hỗn dịch uống Fugentin®.</p> <p>THÀNH PHẦN: Mỗi gói bột pha hỗn dịch uống có chứa amoxicillin trihydrat tương đương với amoxicillin 875 mg và kali clavulanat tương đương với acid clavulanic 125 mg.</p> <p>CÁCH DÙNG: Pha lượng bột trong gói với một ít nước, khuấy đều và uống ngay.</p> <p> ELPEN ELPEN Pharmaceutical Co., Inc Hy Lạp</p>	<p>LXXXXX EMM-YYYY</p> <p>Fugentin® Amoxicillin-Clavulanic acid</p> <p>1000 mg</p> <p>Rx Thuốc kê đơn. Bột pha hỗn dịch uống Fugentin®.</p> <p>THÀNH PHẦN: Mỗi gói bột pha hỗn dịch uống có chứa amoxicillin trihydrat tương đương với amoxicillin 875 mg và kali clavulanat tương đương với acid clavulanic 125 mg.</p> <p>CÁCH DÙNG: Pha lượng bột trong gói với một ít nước, khuấy đều và uống ngay.</p> <p> ELPEN ELPEN Pharmaceutical Co., Inc Hy Lạp</p>
<p>ELPEN ELPEN Pharmaceutical Co., Inc Greece</p> <p>Powder for oral suspension</p> <p>Each sachet contains: Amoxicillin trihydrate eqv. to Amoxicillin 875 mg Clavulanate potassium eqv. to Clavulanic acid 125 mg</p> <p>1 sachet</p> <p>1000 mg</p> <p>Fugentin® Amoxicillin-Clavulanic acid</p>	<p>ELPEN ELPEN Pharmaceutical Co., Inc Greece</p> <p>Powder for oral suspension</p> <p>Each sachet contains: Amoxicillin trihydrate eqv. to Amoxicillin 875 mg Clavulanate potassium eqv. to Clavulanic acid 125 mg</p> <p>1 sachet</p> <p>1000 mg</p> <p>Fugentin® Amoxicillin-Clavulanic acid</p>



Số lô, Hạn dùng sẽ được dập nổi trên gói
(Lot number and Expiry date will be embossed on the sachet)

Handwritten signature

Rx

FUGENTIN

(Mỗi gói bột pha hỗn dịch uống có chứa amoxicilin trihydrat tương đương với amoxicilin 875 mg và kali clavulanat tương đương với acid clavulanic 125 mg)

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc. Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

1. Tên thuốc: Fugentin

2. Thành phần: Mỗi gói bột pha hỗn dịch uống có chứa:

- *Thành phần hoạt chất:* Amoxicilin trihydrat tương đương với amoxicilin 875 mg và kali clavulanat tương đương với acid clavulanic 125 mg.
- *Thành phần tá dược:* Aspartam, silica khan dạng keo, hương vị cam.

3. Dạng bào chế: Bột pha hỗn dịch uống

- *Mô tả sản phẩm:* Mỗi gói có chứa bột pha hỗn dịch uống màu trắng đến hơi trắng.

4. Chỉ định

Các chế phẩm amoxicilin + clavulanat được dùng để điều trị trong thời gian ngắn (dưới 14 ngày) các trường hợp nhiễm khuẩn gây ra bởi các chủng sản sinh ra beta-lactamase không đáp ứng với điều trị bằng các aminopenicilin đơn độc:

Nhiễm khuẩn nặng đường hô hấp trên: Viêm amidan, viêm xoang, viêm tai giữa đã được điều trị bằng các kháng sinh thông thường nhưng không đỡ.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới bởi các chủng *H. influenzae* và *Moraxella catarrhalis* (tên trước đây: *Branhamella catarrhalis*) sản sinh beta - lactamase: Viêm phế quản cấp và mạn, viêm phổi - phế quản.

Nhiễm khuẩn nặng đường tiết niệu - sinh dục bởi các chủng *E.coli*, *Klebsiella* và *Enterobacter* sản sinh beta - lactamase nhạy cảm: Viêm bàng quang, viêm niệu đạo, viêm bể thận (nhiễm khuẩn đường sinh dục nữ).

Nhiễm khuẩn da và mô mềm: Mụn nhọt, côn trùng đốt, áp xe, nhiễm khuẩn vết thương, viêm mô tế bào.

Nhiễm khuẩn xương và khớp: Viêm tủy xương.

Nhiễm khuẩn nha khoa: Áp xe ổ răng.

Nhiễm khuẩn khác: Nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm, nhiễm khuẩn sản khoa (nhiễm khuẩn do nạo thai, nhiễm khuẩn máu sản khoa, nhiễm khuẩn do sảy thai), nhiễm khuẩn trong ổ bụng (tiêm tĩnh mạch trong nhiễm khuẩn máu, viêm phúc mạc, đề phòng nhiễm khuẩn trong khi mổ dạ dày - ruột, tử cung, đầu và cổ, tim, thận, thay khớp và đường mật).

5. Liều dùng, cách dùng

Liều dùng

Khi lựa chọn liều dùng của amoxicilin/ acid clavulanic để điều trị nhiễm khuẩn ở từng người bệnh phải lưu ý đến:

- Tác nhân dự đoán gây bệnh và mức độ nhạy cảm của chúng với các thuốc kháng sinh.
- Mức độ nghiêm trọng và vị trí bị nhiễm khuẩn.
- Tuổi, cân nặng và chức năng thận của bệnh nhân.

Xem xét chuyển sang dùng các chế phẩm khác cung cấp mức liều amoxicilin cao hơn hay có các tỉ lệ khác giữa amoxicilin và acid clavulanic nếu cần thiết.

Với người lớn và trẻ nhỏ ≥ 40 kg dùng bột pha hỗn dịch Fugentin sẽ cung cấp tổng liều mỗi ngày là 1750 mg amoxicilin/ 250 mg acid clavulanic khi dùng 2 gói mỗi ngày và 2625 mg amoxicilin/375 mg acid clavulanic khi dùng 3 gói mỗi ngày như khuyến cáo dưới đây. Với trẻ em < 40 kg dùng bột pha hỗn dịch Fugentin sẽ cung cấp liều mỗi ngày lớn nhất là 1000-2800 mg amoxicilin/143-400 mg acid clavulanic khi dùng như khuyến cáo dưới đây. Nếu cân nhắc cần thiết phải dùng liều amoxicilin mỗi ngày cao hơn, khuyến cáo nên chuyển sang dùng chế phẩm có chứa amoxicilin/clavulanic khác để tránh dùng liều cao mỗi ngày không cần thiết của acid clavulanic.

Thời gian điều trị phụ thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân. Với một số bệnh nhiễm khuẩn yêu cầu thời gian điều trị dài hơn (ví dụ viêm tủy xương). Không dùng thuốc quá 14 ngày mà không kiểm tra xem xét lại cách điều trị.

Người lớn và trẻ em ≥ 40 kg

Liều khuyến cáo:

- Liều chuẩn: (cho tất cả các chỉ định) 1 gói/ lần x 2 lần/ngày;
- Liều cao hơn - (đặc biệt cho các bệnh nhiễm khuẩn như viêm tai giữa, viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới và nhiễm khuẩn đường tiết niệu): 1 gói/ lần x 3 lần/ngày;

Trẻ em < 40 kg

Liều khuyến cáo:

- 25 mg/3,6 mg/kg/ngày đến 45 mg/6,4 mg/kg/ngày chia làm 2 lần mỗi ngày.
- Có thể xem xét dùng liều lên đến 70 mg/10 mg/kg/ngày chia làm 2 lần mỗi ngày khi điều trị một số bệnh nhiễm khuẩn (ví dụ viêm tai giữa, viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới).

Chưa có dữ liệu lâm sàng khi dùng amoxicilin/ acid clavulanic 7:1 với mức liều lớn hơn 45 mg/6,4 mg/kg/ngày ở trẻ nhỏ dưới 2 tuổi.

Chưa có dữ liệu lâm sàng khi dùng amoxicilin/ acid clavulanic 7:1 cho trẻ dưới 2 tháng tuổi, do đó chưa thể thiết lập liều khuyến cáo cho đối tượng bệnh nhi này.

Người già

Không cần thiết phải điều chỉnh liều ở người già.

Bệnh nhân suy thận

Không cần thiết phải điều chỉnh liều ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin > 30 ml/phút.

Không khuyến cáo sử dụng amoxicilin/ acid clavulanic 7:1 ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút do chưa có khuyến cáo điều chỉnh liều cho những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy gan và phải theo dõi chức năng gan định kỳ.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Dùng thuốc ngay trước khi ăn để giảm thiểu nguy cơ không dung nạp thuốc ở dạ dày - ruột và tối ưu hóa sự hấp thu của thuốc.

Pha lượng bột trong mỗi gói với một ít nước, khuấy đều và uống ngay.
Nếu bệnh nhân quên uống một liều thuốc, thì nên uống liều thuốc đã quên ngay khi nhớ ra.
Nếu gần tới thời gian uống liều tiếp theo, hãy bỏ qua liều quên dùng, và uống liều tiếp theo như bình thường. Không uống cùng lúc 2 liều.
Không có yêu cầu gì đặc biệt về việc xử lý thuốc sau khi sử dụng.

6. Chống chỉ định

Mẫn cảm với hoạt chất, bất kì penicilin nào hay với bất kì thành phần nào có trong thuốc.
Có tiền sử bị các phản ứng quá mẫn tức khắc nghiêm trọng (ví dụ phản vệ) với bất kì thuốc kháng sinh thuộc nhóm beta-lactam nào (ví dụ cephalosporin, carbapenem hoặc monobactam).
Có tiền sử bị vàng da/ suy gan liên quan đến amoxicilin/ acid clavulanic.

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Phải hỏi kĩ tiền sử phản ứng quá mẫn với penicilin, cephalosporin hoặc các kháng sinh nhóm beta-lactam khác trước khi bắt đầu điều trị với amoxicilin/ acid clavulanic.

Đã có báo cáo về các phản ứng quá mẫn nặng và đôi khi gây tử vong (dạng phản vệ) 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 và có tiền sử dị ứng. Nếu các phản ứng dị ứng này xuất hiện, phải ngừng điều trị với amoxicilin/clavulanic và chuyển sang liệu pháp điều trị thay thế thích hợp khác.

Trong trường hợp nhiễm khuẩn được chứng minh là do các vi khuẩn nhạy cảm với amoxicilin nên xem xét chuyển điều trị từ amoxicilin/ acid clavulanic sang amoxicilin theo các hướng dẫn điều trị chính thức.

Dạng bào chế này của hỗn hợp amoxicilin/ acid clavulanic là không phù hợp nếu nghi ngờ có nguy cơ cao bệnh nhân bị nhiễm các chủng vi khuẩn đã giảm nhạy cảm hoặc đề kháng với các kháng sinh thuộc nhóm beta-lactam và không thông qua trung gian nhạy cảm với các betalactamase dẫn tới tác dụng ức chế của acid clavulanic. Không dùng thuốc để điều trị các bệnh gây bởi phế cầu đã kháng với penicilin.

Chúng co giật có thể xuất hiện ở những bệnh nhân bị suy thận hoặc dùng thuốc ở liều cao.

Tránh điều trị với amoxicilin/ acid clavulanic trong trường hợp nghi ngờ tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn do sự xuất hiện của ban dạng sởi liên quan đến tình trạng này sau khi dùng amoxicilin.

Dùng đồng thời allopurinol khi điều trị với amoxicilin có thể làm tăng khả năng gặp các phản ứng dị ứng da.

Kéo dài thời gian dùng thuốc đôi khi có thể dẫn đến sự phát triển quá mức của các vi khuẩn không nhạy cảm với thuốc.

Xuất hiện ban đỏ toàn thân và sốt kèm theo mụn mủ khi bắt đầu điều trị có thể là triệu chứng của hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), và khi đó bắt buộc phải ngừng điều trị với amoxicilin/ acid clavulanic và chống chỉ định dùng amoxicilin sau này.

Phải thận trọng khi dùng amoxicilin/ acid clavulanic ở những bệnh nhân bị suy gan.

Các biến cố gan thường được báo cáo ở nữ giới và người già và có thể liên quan tới việc kéo dài thời gian dùng thuốc. Các biến cố này rất hiếm được báo cáo ở trẻ em. Ở tất cả các đối tượng bệnh nhân, các dấu hiệu và triệu chứng thường xuất hiện trong hoặc ngay sau khi điều

trị nhưng trong một số trường hợp thì phải cho đến vài tuần sau khi ngừng điều trị mới được biểu hiện rõ ràng. Các biến cố này thường hồi phục được. Các biến cố gan có thể nghiêm trọng và rất hiếm các trường hợp tử vong được báo cáo. Các biến cố này thường chủ yếu xuất hiện ở những bệnh nhân có các bệnh lý sẵn có nghiêm trọng hoặc đang dùng đồng thời với các thuốc đã biết có nguy cơ ảnh hưởng tới gan.

Viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh đã được báo cáo khi dùng gần như tất cả các kháng sinh, bao gồm cả amoxicilin với mức độ nghiêm trọng từ nhẹ đến đe dọa đến tính mạng. Do đó, cân nhắc chẩn đoán này thường rất quan trọng ở những bệnh nhân xuất hiện tiêu chảy trong hoặc sau khi dùng bất cứ thuốc kháng sinh nào. Nếu xuất hiện viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh, phải ngừng điều trị với amoxicilin/ acid clavulanic ngay lập tức, hỏi ý kiến bác sĩ và chuyển sang liệu pháp điều trị thích hợp. Chống chỉ định dùng các thuốc làm giảm nhu động trong trường hợp này.

Khuyến cáo kiểm tra định kỳ chức năng các cơ quan, bao gồm chức năng gan, thận và chức năng tạo máu trong khi điều trị kéo dài.

Đã có báo cáo bệnh nhân bị kéo dài thời gian prothrombin nhưng hiếm khi điều trị với amoxicilin/ acid clavulanic. Phải theo dõi thích hợp khi bệnh nhân được kê đơn đồng thời với các thuốc chống đông máu. Có thể điều chỉnh liều của các thuốc chống đông máu đường uống nếu cần thiết để duy trì nồng độ thuốc chống đông máu mong muốn.

Ở những bệnh nhân bị suy gan, phải điều chỉnh liều theo mức độ suy gan.

Đã có báo cáo xuất hiện tinh thể niệu nhưng rất hiếm ở những bệnh nhân bị thiếu niệu, chủ yếu là dùng đường tiêm. Khi dùng liều cao amoxicilin, khuyến cáo bệnh nhân nên uống đủ nước và duy trì lượng nước tiểu dào thải để giảm nguy cơ xuất hiện các tinh thể niệu amoxicilin. Ở những bệnh nhân dùng ống thông tiểu, phải thường xuyên kiểm tra để chắc rằng ống thông tiểu không bị tắc.

Trong quá trình điều trị với amoxicilin, phải sử dụng phương pháp enzym glucose oxidase nếu muốn xét nghiệm tìm glucose trong nước tiểu do các phương pháp không sử dụng enzym có thể cho kết quả dương tính sai.

Do trong thuốc có acid clavulanic có thể làm IgG and albumin gắn không đặc hiệu vào màng tế bào hồng cầu dẫn tới xét nghiệm Coombs cho kết quả dương tính sai.

Đã có báo cáo về kết quả xét nghiệm dương tính khi sử dụng xét nghiệm Platelia *Aspergillus* EIA của công ty Bio-Rad Laboratories ở những bệnh nhân điều trị với amoxicilin/ acid clavulanic, mặc dù các bệnh nhân này cuối cùng được xác định là không bị nhiễm *Aspergillus*. Đã có những báo cáo về phản ứng chéo giữa polysaccharid của các loài không thuộc *Aspergillus* với polyfuranose trong thuốc thử xét nghiệm của Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Vì thế kết quả xét nghiệm dương tính ở các bệnh nhân đang được điều trị với amoxicilin/ acid clavulanic cần được biện giải thận trọng và phải được khẳng định dựa trên các xét nghiệm chẩn đoán bổ sung khác.

Bột pha hỗn dịch Fugentin có chứa 12,5 mg aspartam, là một nguồn của phenylalanin, do đó nên thận trọng khi sử dụng cho những bệnh nhân bị phenylketon niệu.

8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Thời kì mang thai:

Những nghiên cứu trên động vật khi dùng amoxicilin/ acid clavulanic không cho thấy những tác dụng có hại trực tiếp hay gián tiếp lên quá trình mang thai, sự phát triển của phôi thai/ thai

nhi, sự phát triển trước hoặc sau sinh. Có rất ít các dữ liệu về việc sử dụng amoxicilin/ acid clavulanic trong giai đoạn mang thai ở người, và các dữ liệu này cũng không cho thấy thuốc làm tăng nguy cơ gây dị tật bẩm sinh. Trong một nghiên cứu đơn ở những phụ nữ sinh non do vỡ màng ối sớm, đã có báo cáo về việc điều trị dự phòng với amoxicilin/ acid clavulanic có thể liên quan đến tăng nguy cơ viêm ruột hoại tử ở trẻ sơ sinh. Tránh sử dụng thuốc trong giai đoạn mang thai, trừ khi bác sĩ cho là cần thiết.

Thời kì cho con bú:

Cả 2 hoạt chất có trong thuốc đều được bài tiết vào sữa mẹ (chưa biết rõ về ảnh hưởng của acid clavulanic lên trẻ nhỏ đang bú sữa mẹ). Hậu quả có thể làm trẻ bú sữa mẹ bị nhiễm nấm ở niêm mạc và bị tiêu chảy, do đó có thể phải ngừng cho trẻ bú sữa mẹ. Cũng phải lưu ý đến nguy cơ trẻ bị mẫn cảm với thuốc. Chỉ dùng với amoxicilin/ acid clavulanic trong giai đoạn cho con bú sau khi đã được cân nhắc về lợi ích/ nguy cơ bởi bác sĩ chuyên khoa.

9. Ảnh hưởng lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Thuốc có thể gây chóng mặt, đau đầu nên cần thận trọng khi dùng thuốc cho người đang lái xe và vận hành máy móc.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

- Tương tác

Các thuốc chống đông máu đường uống

Các thuốc chống đông máu đường uống và các kháng sinh penicilin đã được sử dụng rộng rãi mà không thấy có báo cáo gặp phải tương tác thuốc. Tuy nhiên, đã có báo cáo một số trường hợp tăng tỉ lệ thường hóa quốc tế (INR) ở những bệnh nhân dùng acenocoumarol hoặc warfarin và được kê đơn cùng với amoxicilin. Nếu sự phối hợp này là cần thiết, phải theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin hoặc tỉ lệ thường hóa quốc tế khi tăng liều hoặc ngừng dùng amoxicilin. Tuy nhiên, có thể cần thiết phải điều chỉnh liều của các thuốc chống đông máu đường uống.

Methotrexat

Các penicilin làm giảm sự thải trừ của methotrexat do đó làm tăng nguy cơ gây độc.

Probenecid

Không khuyến cáo dùng thuốc đồng thời với probenecid. Probenecid làm giảm sự thải trừ ở ống thận của amoxicilin. Dùng đồng thời với probenecid có thể làm tăng và kéo dài nồng độ amoxicilin trong máu nhưng không ảnh hưởng đến acid clavulanic.

Mycophenolatmofetil

Ở những bệnh nhân đang điều trị với mycophenolat mofetil, đã có báo cáo về sự giảm nồng độ trước liều của chất chuyển hóa có hoạt tính acid mycophenolic (MPA) khoảng 50% sau khi bắt đầu dùng amoxicilin đường uống kết hợp với acid clavulanic. Sự thay đổi nồng độ trước liều có thể không thể hiện chính xác những thay đổi về mức phơi nhiễm MPA tổng thể. Do đó, sự thay đổi liều mycophenolat mofetil là không cần thiết khi không có các bằng chứng lâm sàng cho thấy rối loạn chức năng sau khi cấy ghép. Tuy nhiên, cần theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng trong và ngay sau khi phối hợp điều trị với thuốc kháng sinh.

- Tương kỵ: do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

11. Tác dụng không mong muốn

Phần lớn các tác dụng không mong muốn được báo cáo là tiêu chảy, buồn nôn và nôn.

Các tác dụng không mong muốn khi điều trị với amoxicilin/ acid clavulanic thu được từ các thử nghiệm lâm sàng và các dữ liệu hậu mãi được sắp xếp theo tần suất xuất hiện dưới đây:

rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1,000$ đến $< 1/100$), hiếm ($\geq 1/10,000$ đến $< 1/1,000$), rất hiếm ($< 1/10,000$), chưa rõ (chưa đánh giá được từ các dữ liệu sẵn có).

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	
Nhiễm nấm candida trên da và niêm mạc	Thường gặp
Phát triển quá mức các vi khuẩn không nhạy cảm với thuốc	Chưa rõ
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Giảm bạch cầu có hồi phục (bao gồm cả giảm bạch cầu trung tính), giảm tiểu cầu	Hiếm
Mất bạch cầu hạt có hồi phục, thiếu máu tan máu, kéo dài thời gian chảy máu và thời gian prothrombin ¹	Chưa rõ
Rối loạn hệ thống miễn dịch¹⁰	
Phù mạch thần kinh, phản vệ, hội chứng giống bệnh huyết thanh, viêm mạch quá mẫn	Chưa rõ
Rối loạn hệ thống thần kinh	
Chóng mặt, đau đầu	Ít gặp
Chứng tăng động có hồi phục, co giật ² , viêm màng não vô khuẩn	Chưa rõ
Rối loạn dạ dày - ruột	
Tiêu chảy, buồn nôn ³ , nôn	Thường gặp
Khó tiêu	Ít gặp
Viêm đại tràng do kháng sinh ⁴ , lưỡi lông đen, thay đổi màu răng ¹¹	Chưa rõ
Rối loạn gan mật	
Tăng AST và/hoặc ALT ⁵	Ít gặp
Viêm gan ⁶ , vàng da ứ mật ⁶	Chưa rõ
Rối loạn da và các mô dưới da⁷	
Ban da, ngứa, mề đay	Ít gặp
Ban đỏ đa hình	Hiếm
Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, viêm da bóng nước bong vảy và ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) ⁹	Chưa rõ
Rối loạn thận và tiết niệu	
Viêm thận kẽ, tinh thể niệu ⁸	Chưa rõ

¹ Xem mục Cảnh báo và thận trọng

² Xem mục cảnh báo và thận trọng

³ Buồn nôn thường liên quan đến việc uống thuốc liều cao. Nếu các phản ứng ở dạ dày - ruột là rõ ràng, các triệu chứng này có thể giảm khi dùng kèm amoxicilin/ acid clavulanic với thức ăn.

⁴ Bao gồm viêm đại tràng giả mạc và viêm đại tràng xuất huyết.

⁵ Đã có báo cáo tăng vừa AST và/hoặc ALT ở những bệnh nhân điều trị với các thuốc kháng sinh nhóm beta-lactam, nhưng hiện vẫn chưa biết rõ ý nghĩa sự tăng này.

⁶ Các tác dụng không mong muốn này đã được báo cáo khi dùng các penicilin khác và cephalosporin.

⁷ Nếu xuất hiện bất cứ phản ứng viêm da quá mẫn nào, phải ngừng điều trị với thuốc.

⁸ Xem mục Quá liều

⁹ Xem mục Cảnh báo và thận trọng

¹⁰ Xem mục Chống chỉ định và mục Cảnh báo và thận trọng

¹¹ Biến màu bề mặt răng đã được báo cáo ở trẻ em nhưng rất hiếm. Đảm bảo vệ sinh răng miệng có thể giúp phòng ngừa màu răng bị biến màu nhờ hoạt động chải răng.

12. Quá liều và cách xử trí

- Triệu chứng: Đau bụng, nôn và tiêu chảy. Một số ít người bệnh bị phát ban, tăng kích động hoặc ngủ lơ mơ.

- Xử trí: Cần ngừng thuốc ngay. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ nếu cần. Nếu quá liều xảy ra sớm và không có chống chỉ định, có thể gây nôn hoặc rửa dạ dày. Quá liều dưới 250 mg/kg không gây triệu chứng gì đặc biệt và không cần làm sạch dạ dày. Viêm thận kẽ dẫn đến suy thận thiếu niệu đã xảy ra ở một số ít người bệnh dùng quá liều amoxicilin. Đái ra tinh thể trong một số trường hợp dẫn đến suy thận đã được báo cáo sau quá liều amoxicilin ở người lớn và trẻ em. Cần cung cấp đủ nước và điện giải cho cơ thể để duy trì bài niệu và giảm nguy cơ đái ra tinh thể.

Tổn thương thận thường phục hồi sau khi ngừng thuốc. Tăng huyết áp có thể xảy ra ngay ở người có chức năng thận tổn thương do giảm đào thải cả amoxicilin và acid clavulanic. Có thể dùng phương pháp thẩm phân máu để loại bỏ cả amoxicilin và acid clavulanic ra khỏi tuần hoàn.

13. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Các penicilin phối hợp, có chứa các chất ức chế beta-lactamase.

Mã ATC: J01CR02.

Cơ chế tác dụng:

Amoxicilin là một penicilin bán tổng hợp (kháng sinh nhóm beta-lactam), có tác dụng ức chế một hoặc nhiều hơn các enzym (thường được gọi là các protein gắn với penicilin, PBPs) tham gia vào quá trình sinh tổng hợp peptidoglycan là thành phần thiết yếu cấu tạo nên vách tế bào của vi khuẩn. Ức chế quá trình sinh tổng hợp peptidoglycan làm vách tế bào trở nên yếu hơn, sau đó thường dẫn đến tế bào bị ly giải và chết.

Amoxicilin dễ bị phá hủy bởi các beta-lactamase được tạo ra bởi các chủng vi khuẩn kháng thuốc và do đó các chủng vi khuẩn này không nhạy cảm với amoxicilin khi chỉ dùng riêng amoxicilin.

Acid clavulanic là một beta lactam có liên quan về mặt cấu trúc với penicilin, có tác dụng làm bất hoạt một số enzym beta-lactamase, do đó ngăn amoxicilin bị bất hoạt. Khi chỉ dùng riêng, acid clavulanic không có tác dụng tiêu diệt vi khuẩn trên lâm sàng.

Mối quan hệ dược động học/ dược lực học

Thời gian nồng độ thuốc duy trì ở mức cận trên của nồng độ ức chế tối thiểu ($T > MIC$) được coi là yếu tố chính quyết định tác dụng của amoxicilin.

Cơ chế kháng thuốc

Hai cơ chế kháng thuốc chính với amoxicilin/acid clavulanic là:

- Bị bất hoạt bởi một số beta-lactamase của vi khuẩn không bị acid clavulanic ức chế, bao gồm các nhóm B, C và D.
- Các protein gắn với penicilin, PBPs bị thay đổi, dẫn đến làm giảm tính liên kết của thuốc kháng sinh với đích tác dụng.

Cơ chế không thấm qua màng của vi khuẩn hoặc cơ chế bơm đẩy có thể là nguyên nhân gây ra hay đóng góp vào sự kháng thuốc của vi khuẩn, đặc biệt là ở các vi khuẩn Gram âm.

Phổ kháng khuẩn:

<u>Những vi khuẩn thường nhạy cảm</u>
<u>Vi khuẩn Gram dương hiếu khí</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (nhạy cảm với methicillin) £ Tụ cầu không có men coagulase (nhạy cảm với methicilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> Phế cầu ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> và các liên cầu khuẩn tan máu nhóm beta khác Các liên cầu khuẩn tan máu nhóm alpha
<u>Vi khuẩn Gram âm hiếu khí</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Các vi khuẩn kỵ khí</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Các vi khuẩn có thể có cơ chế kháng thuốc thu được
<u>Vi khuẩn Gram dương hiếu khí</u> <i>Enterococcus faecium</i> \$
<u>Vi khuẩn Gram âm hiếu khí</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>

<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
Các vi khuẩn vốn kháng thuốc
<u>Vi khuẩn Gram âm hiếu khí</u>
<i>Acinetobacter</i> sp.
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter</i> sp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Providencia</i> spp.
<i>Pseudomonas</i> sp.
<i>Serratia</i> sp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Khác</u>
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
<i>Chlamydomphila psittaci</i>
<i>Coxiella burnetti</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
\$ Nhạy cảm ở mức trung bình tự nhiên, không có cơ chế kháng thuốc thu được.
£ Tất cả các tụ cầu kháng methicilin đều kháng với amoxicilin/acid clavulanic.
¹ Phế cầu đã kháng với penicilin thì không nên điều trị với amoxicilin/acid clavulanic.
² Các chủng giảm nhạy cảm đã được báo cáo ở một số nước Châu Âu với tần suất cao hơn 10%.

14. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Amoxicilin và acid clavulanic đều hòa tan hoàn toàn trong dung dịch lỏng ở pH sinh lý. Cả 2 thành phần đều được hấp thu tốt và nhanh chóng khi dùng đường uống. Amoxicilin/ acid clavulanic được hấp thu tốt nhất nếu dùng ngay trước bữa ăn. Sau khi dùng đường uống, sinh khả dụng của amoxicilin và acid clavulanic khoảng 70%. Đặc tính trong huyết tương của amoxicilin và acid clavulanic là tương tự nhau và thời gian để thu được nồng độ đỉnh trong huyết tương của amoxicilin và acid clavulanic (Tmax) khoảng 1 giờ.

Khi dùng dạng kết hợp amoxicilin/ acid clavulanic thì nồng độ của amoxicilin và acid clavulanic thu được trong huyết thanh là tương tự như khi dùng đường uống amoxicilin hoặc acid clavulanic riêng rẽ.

Phân bố

Khoảng 25% tổng lượng acid clavulanic và 18% tổng lượng amoxicilin trong huyết tương gắn với protein. Thể tích phân bố của amoxicilin khoảng 0,3-0,4 l/kg và khoảng 0,2 l/kg cho acid clavulanic.

Trong các nghiên cứu trên động vật, không cho thấy bằng chứng nào về việc các chất chuyển hóa của amoxicilin hoặc acid clavulanic bị lưu giữ nhiều ở các mô. Giống như phần lớn các

penicilin, amoxicilin cũng được tìm thấy trong sữa mẹ. Cũng đã phát hiện thấy dạng vết của acid clavulanic trong sữa mẹ.

Cả amoxicilin và acid clavulanic đều đi qua được hàng rào nhau thai.

Chuyển hóa sinh học

Amoxicilin một phần được bài tiết vào nước tiểu dưới dạng acid peniciloic không có hoạt tính, tương đương 10-25% liều dùng ban đầu. Acid clavulanic được chuyển hóa mạnh ở người, được thải trừ qua nước tiểu, phân và qua hơi thở dưới dạng carbon dioxide.

Thải trừ

Con đường thải trừ chính của amoxicilin là qua thận, trong khi acid clavulanic được thải trừ bởi cả qua thận và cả cơ chế không qua thận.

Nhiều nghiên cứu đã cho thấy khoảng 50-85% amoxicilin và khoảng 27-60% acid clavulanic được thải trừ qua nước tiểu sau 24 giờ. Đối với acid clavulanic, thuốc được thải trừ nhiều nhất trong 2 giờ đầu sau khi dùng thuốc.

Dùng đồng thời với probenecid làm chậm sự thải trừ của amoxicilin nhưng không làm ảnh hưởng đến sự thải trừ của acid clavulanic qua thận.

Tuổi

Thời gian bán thải của amoxicilin ở trẻ nhỏ từ khoảng 3 tháng tuổi đến 2 tuổi, trẻ lớn hơn và ở người lớn là tương tự nhau. Với những trẻ rất nhỏ (bao gồm cả trẻ mới sinh), trong tuần đầu mới sinh không được dùng thuốc quá 2 lần mỗi ngày do con đường thải trừ qua thận chưa được phát triển hoàn thiện. Ở những bệnh nhân cao tuổi, chức năng thận rất dễ bị suy giảm, do đó phải thận trọng khi lựa chọn liều dùng, tốt hơn nếu bệnh nhân được theo dõi chức năng thận.

Giới tính

Sau khi dùng đường uống amoxicilin/ acid clavulanic ở nam giới và nữ giới khỏe mạnh cho thấy giới tính không có ảnh hưởng đáng kể lên dược động học của amoxicilin hoặc acid clavulanic.

Bệnh nhân suy thận

Độ thanh thải toàn phần trong huyết thanh của amoxicilin/ acid clavulanic giảm tỉ lệ thuận với sự suy giảm chức năng thận. Độ thanh thải của amoxicilin giảm rõ rệt hơn so với acid clavulanic do amoxicilin được thải trừ qua thận nhiều hơn. Do đó, ở những bệnh nhân suy thận phải lựa chọn liều dùng sao cho amoxicilin không bị tích lũy trong cơ thể trong khi vẫn duy trì nồng độ điều trị đầy đủ của acid clavulanic.

Bệnh nhân suy gan

Phải thận trọng khi lựa chọn liều cho bệnh nhân suy gan và phải theo dõi chức năng gan định kỳ.

15. Quy cách đóng gói

Hộp 12 gói bột pha hỗn dịch uống.

16. Điều kiện bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 30°C.

17. Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

18. Tiêu chuẩn chất lượng

Nhà sản xuất.

19. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

ELPEN Pharmaceutical Co., Inc

Marathonos Ave. 95, Pikermi Attiki, 19009, Hy Lạp.



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh

Phạm Thị Vân Hạnh