

- PT 3282C
- PT 151C
- PT Cool Gray 3C
- PT 426C

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 23/10/2019

Rx

THUỐC KÊ ĐƠN

AUGMEX DUO Viên nén bao phim

Amoxicillin 875 mg (dưới dạng Amoxicillin Trihydrat)
Acid Clavulanic 125 mg (dưới dạng Kali Clavulanat, Diluted)

20 Viên nén bao phim (2 Vỉ x 10 Viên)

"ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG"
"ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM"



KOREA UNITED PHARM. INC.

[COMPOSITION] Each film-coated tablet contains
Amoxicillin (as Amoxicillin trihydrate) ----- 875 mg
Clavulanic Acid (as Potassium clavulanate, diluted) ----- 125 mg
[DESCRIPTION] White to off-white, oblong, film-coated tablets,
engraved with "AU" on both sides
[INDICATION] Refer prescribing information enclosed.
[DOSAGE & ADMINISTRATION]
Refer prescribing information enclosed.
[CONTRA-INDICATION & SIDE-EFFECT]
Refer prescribing information enclosed.

[SPECIFICATION] In-house specification.
[STORAGE] Preserve in tight containers, protected from light
and moisture. Store at room temperature not exceeding 30°C.
[PACKAGE] 10 Tabs./ Blister/ Al-foil bag x 2 Al-foil bags/ Box.

For full prescribing information, please see enclosed leaflet.

Manufactured by
KOREA UNITED PHARM. INC.
25-23, Nojanggongdan-gil, Jeondong-myeon, Sejong-si, Korea

PT 3282C
PT 151C
PT Cool Gray 3C
PT 426C

AUGMEX DUO
Film-coated
Tablets

KOREA UNITED PHARM. INC.



"KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN."
"READ INSERT PAPER CAREFULLY BEFORE USING"

20 Film-coated Tabs. (2 Blisters x 10 Tabs.)

Amoxicillin 875 mg (as Amoxicillin Trihydrate)
Clavulanic Acid 125 mg (as Potassium Clavulanate, Diluted)

AUGMEX DUO
Film-coated
Tablets

PRESCRIPTION DRUG

Rx

LOT NO./ SỐ LÔ SX :
MFG. DATE/ NSX :
EXP. DATE/ HD :
USA NO./ SDK :

[THÀNH PHẦN] Mỗi viên nén bao phim chứa
Amoxicillin (dưới dạng Amoxicillin trihydrat)----- 875 mg
Acid clavulanic (dưới dạng Kali clavulanat, diluted)---125 mg
[MÔ TẢ] Viên nén bao phim hình thuẫn dài, màu trắng đến
trắng nhạt, hai mặt có khắc chữ "AU".
[CHỈ ĐỊNH] Xin đọc kỹ hướng dẫn sử dụng.
[LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG]
Xin đọc kỹ hướng dẫn sử dụng.
[CHỐNG CHỈ ĐỊNH & TÁC DỤNG PHỤ]
Xin đọc kỹ hướng dẫn sử dụng.

[TIÊU CHUẨN] TCCS.
[BẢO QUẢN] Trong bao bì kín, tránh ánh sáng và tránh ẩm,
ở nhiệt độ phòng không quá 30°C.
[ĐÓNG GÓI] 10 Viên/ Vỉ/ Túi nhôm x 2 Túi nhôm/ Hộp.

Các thông tin khác, xin xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
Nhà nhập khẩu:
Sản xuất tại

KOREA UNITED PHARM. INC.
25-23, Nojanggongdan-gil, Jeondong-myeon, Sejong-si, Hàn Quốc



Kim, Ki-Han
Chief Representative Vietnam

Blister design of Augmex Duo 1 g

PT 1665C

Amoxicillin
Clavulanic Acid

KOREA UNITED PHARM. INC.

AUGMEX DUO Film-coated Tabs

Amoxicillin 875 mg (as Amoxicillin Trihydrate)
Clavulanic Acid 125 mg (as Potassium Clavulanate, Diluted)

VISA NO.: KOREA

Lot No.

Exp. date

KOREA UNITED PHARM. INC.

AUGMEX DUO Film-coated Tabs

Amoxicillin 875 mg (as Amoxicillin Trihydrate)
Clavulanic Acid 125 mg (as Potassium Clavulanate, Diluted)

VISA NO.: KOREA

AUGMEX DUO Film-coated Tabs

Amoxicillin 875 mg (as Amoxicillin Trihydrate)
Clavulanic Acid 125 mg (as Potassium Clavulanate, Diluted)

VISA NO.: KOREA

KOREA UNITED PHARM. INC.

AUGMEX DUO Film-coated Tabs

Amoxicillin 875 mg (as Amoxicillin Trihydrate)
Clavulanic Acid 125 mg (as Potassium Clavulanate, Diluted)

VISA NO.: KOREA

KOREA UNITED PHARM. INC.

AUGMEX DUO Film-coated Tabs

Amoxicillin 875 mg (as Amoxicillin Trihydrate)
Clavulanic Acid 125 mg (as Potassium Clavulanate, Diluted)

VISA NO.: KOREA

KOREA UNITED PHARM. INC.

VÂN PHÒNG
ĐẠI DIỆN
KOREA UNITED PHARM. INC.
TẠI THÀNH PHỐ
HỒ CHÍ MINH

Kim, Ki-Han
Chief Representative Vietnam

Augmex Duo 1g_ Foil Bag fin.

- PT 1665C
- White



[Handwritten signature]



Kim, Ki-Han
Chief Representative Vietnam

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

AUGMEX DUO Viên nén bao phim

(Amoxicillin và acid clavulanic)



Để xa tầm tay của trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

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

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Amoxicillin (dưới dạng amoxicillin trihydrat).....875 mg

Acid clavulanic (dưới dạng kali clavulanat, diluted)..... 125 mg

Tá dược: Cellulose vi tinh thể, colloidal silicon dioxyd, tinh bột natri glycolate, magnesi stearat, opadry white OY- C- 7000A, polyethylen glycol 6000, sáp carnauba.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

Viên nén bao phim hình thuôn dài, màu trắng đến trắng nhạt, hai mặt có khắc chữ “AU”

CHỈ ĐỊNH

Augmex Duo được chỉ định để điều trị những nhiễm khuẩn ở người lớn và trẻ em bao gồm:

- Viêm xoang cấp do vi khuẩn (phải được chuẩn đoán đầy đủ)
- Viêm tai giữa cấp
- Đợt cấp của viêm phổi mạn tính (phải được chuẩn đoán đầy đủ)
- Viêm phổi cộng đồng
- Viêm bàng quang
- Viêm thận - bể thận
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm ở một số bệnh viêm mô bào, động vật cắn, áp xe răng nghiêm trọng làm viêm mô bào lan tỏa
- Nhiễm khuẩn xương và khớp, đặc biệt là viêm tủy xương

Nên tham khảo những hướng dẫn chính thống về việc sử dụng một cách thích hợp các thuốc kháng khuẩn.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng

Augmex Duo dùng đường uống.

Nên uống thuốc khi no để hạn chế tối đa khả năng không dung nạp thuốc ở đường tiêu hóa.

Liều dùng

Liều được biểu thị dưới dạng hàm lượng amoxicillin/acid clavulanic trừ khi liều được tính theo từng hoạt chất riêng.

Chọn liều cho thuốc Augmex Duo để điều trị từng trường hợp nhiễm khuẩn nên xét đến các yếu tố:

- Tác nhân nghi ngờ gây bệnh và khả năng nhạy cảm với các thuốc kháng khuẩn
- Mức độ nghiêm trọng và vị trí nhiễm khuẩn
- Tuổi, cân nặng và chức năng thận của bệnh nhân được trình bày bên dưới

Đối với người lớn và trẻ em ≥ 40 kg, tổng liều dùng hàng ngày của Augmex Duo là 1750 mg amoxicillin/250 mg acid clavulanic khi dùng hai lần mỗi ngày và 2625 mg amoxicillin/375 mg acid clavulanic khi dùng ba lần mỗi ngày. Đối với trẻ < 40 kg, liều dùng tối đa hàng ngày của Augmex Duo là 1000-2800 mg amoxicillin/143-400 mg acid clavulanic.

Thời gian điều trị nên được quyết định tùy vào đáp ứng của bệnh nhân. Một số nhiễm khuẩn (như viêm tủy xương) cần phải điều trị dài ngày hơn. Không nên kéo dài điều trị quá 14 ngày mà không đánh giá lại lợi ích và nguy cơ của việc điều trị này.

Người lớn và trẻ em ≥ 40 kg

Liều tiêu chuẩn (cho tất cả các chỉ định): 875 mg/125 mg hai lần mỗi ngày;

Liều cao hơn (đặc biệt cho những bệnh nhiễm khuẩn như viêm tai giữa, viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới và nhiễm khuẩn đường tiết niệu): 875 mg/125 mg ba lần mỗi ngày.

Trẻ em < 40 kg

25 mg/3,6 mg/kg/ngày đến 45 mg/6,4 mg/kg/ngày chia làm 2 lần trong ngày.

Lên đến 70 mg/10 mg/kg/ngày chia làm 2 lần mỗi ngày có thể được cân nhắc với một số nhiễm khuẩn (như viêm tai giữa, viêm xoang và nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới).

Vì không thể chia nhỏ viên thuốc, trẻ em cân nặng dưới 25 kg không nên dùng thuốc Augmex Duo dạng viên.

Bảng bên dưới liệt kê liều hấp thu (mg/kg cân nặng cơ thể) trên trẻ em cân nặng 25 kg đến 40 kg khi sử dụng duy nhất 1 viên 875mg/125 mg.

Cân nặng cơ thể [kg]	40	35	30	25	Liều thuốc cho một lần uống theo khuyến cáo [mg/kg cân nặng cơ thể]
Amoxicillin hấp thu [mg/kg cân nặng cơ thể] trên mỗi liều dùng (1 viên nén bao phim)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 - 22,5 (tối đa 35)
Acid clavulanic hấp thu [mg/kg cân nặng cơ thể] trên mỗi liều dùng (1 viên nén bao phim)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 - 3,2 (tối đa 5)

Trẻ em dưới 6 tuổi hay cân nặng thấp hơn 25 kg nên được điều trị bằng thuốc kháng sinh dạng hỗn dịch hay bột pha uống.

Người cao tuổi

Không cần thiết phải chỉnh liều.

Suy giảm chức năng thận

Không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CrCl) lớn hơn 30 ml/phút.

Đối với bệnh nhân có mức thải trừ creatinin thấp hơn 30 ml/phút, không nên dùng Augmex Duo.

Suy giảm chức năng gan

Thận trọng khi cho liều thuốc và nên kiểm tra chức năng gan định kỳ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với hoạt chất, các thuốc nhóm penicillin hay bất kì thành phần tá dược nào.

Tiền sử mẫn cảm nghiêm trọng xảy ra tức thời (như sốc phản vệ) với các thuốc nhóm beta-lactam khác (như cephalosporin, carbapenem hay monobactam).

Tiền sử vàng da/ suy giảm chức năng gan do amoxicillin/acid clavulanic.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Trước khi bắt đầu điều trị với amoxicillin/acid clavulanic, nên hỏi kỹ bệnh nhân về tiền sử dị ứng với các penicillin, cephalosporin hay các thuốc nhóm beta-lactam khác.

Đã có báo cáo về các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong (sốc phản vệ) ở những bệnh nhân điều trị bằng penicillin. Những phản ứng này thường xảy ra hơn ở những bệnh

nhân có tiền sử mẫn cảm với penicillin và những người có cơ địa dị ứng. Nếu phản ứng dị ứng xảy ra, nên ngưng dùng amoxicillin/acid clavulanic và thay thế bằng kháng sinh khác.

Trong trường hợp chắc chắn rằng vi khuẩn nhạy cảm với amoxicillin, nên cân nhắc chuyển từ amoxicillin/acid clavulanic sang amoxicillin theo như các nguồn khuyến cáo chính thống.

Không nên dùng Augmex Duo khi có nguy cơ cao cho thấy vi khuẩn đã giảm nhạy cảm hoặc đề kháng với các thuốc nhóm beta-lactam không qua trung gian beta-lactamase nhạy cảm với ức chế của acid clavulanic. Không nên dùng thuốc này để điều trị nhiễm khuẩn do *S.pneumoniae* đề kháng penicillin.

Thuốc có thể gây co giật ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận hay bệnh nhân dùng liều cao.

Tránh dùng amoxicillin/acid clavulanic nếu nghi ngờ bị tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm do có sự xuất hiện của ban dạng sởi liên quan đến tình trạng này khi dùng amoxicillin.

Dùng đồng thời allopurinol trong khi điều trị với amoxicillin có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các phản ứng dị ứng trên da.

Dùng trong thời gian dài đôi khi có thể gây tăng sinh các chủng vi khuẩn không nhạy cảm.

Việc xuất hiện vết ban đỏ toàn thân có sốt kèm mụn mủ khi bắt đầu điều trị có thể là dấu hiệu của hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP). Phải ngưng dùng Augmex Duo và chống chỉ định dùng amoxicillin sau đó.

Nên thận trọng khi sử dụng amoxicillin/acid clavulanic trên những bệnh nhân có biểu hiện suy gan.

Đã có báo cáo về tác hại trên gan chủ yếu xảy ra ở nam giới và người lớn tuổi và có liên quan đến việc điều trị trong thời gian dài. Rất hiếm khi có báo cáo tác hại trên gan ở trẻ em. Ở tất cả các đối tượng bệnh nhân, dấu hiệu và triệu chứng thường xảy ra trong khi điều trị hay ngay sau khi kết thúc điều trị nhưng trong một số trường hợp không có biểu hiện rõ ràng đến vài tuần sau khi kết thúc điều trị. Tình trạng gan có thể hồi phục sau đó. Tác hại trên gan có thể nghiêm trọng và cực kì hiếm có báo cáo về ca tử vong. Các tác hại này thường xảy ra trên những bệnh nhân đang có bệnh nặng hoặc đang dùng đồng thời các thuốc được biết là có tác động có hại trên gan.

Viêm ruột có liên quan đến việc dùng kháng sinh đã được báo cáo trên hầu hết các kháng sinh bao gồm cả amoxicillin và mức độ nghiêm trọng từ nhẹ đến nguy cơ đe dọa tính mạng. Vì vậy, cần phải chuẩn đoán trên những bệnh nhân bị tiêu chảy trong hoặc sau khi điều trị. Nếu viêm ruột xảy ra, nên ngưng sử dụng amoxicillin/acid clavulanic ngay lập tức, nên tham khảo ý kiến bác sĩ để tiến hành liệu pháp điều trị thích hợp. Chống chỉ định thuốc làm giảm nhu động ruột trong trường hợp này.

Khi điều trị kéo dài, phải đánh giá định kỳ chức năng các cơ quan bao gồm chức năng gan, thận và chức năng tạo máu.

Hiếm khi có báo cáo về việc kéo dài thời gian prothrombin ở bệnh nhân dùng amoxicillin/acid clavulanic. Nên theo dõi thích hợp khi dùng chung với các thuốc chống đông máu. Có thể cần phải điều chỉnh liều các thuốc chống đông máu dùng đường uống để duy trì mức chống đông mong muốn.

Đã quan sát thấy tinh thể niệu ở những bệnh nhân giảm bài tiết nước tiểu nhưng rất hiếm, chủ yếu xảy ra ở những bệnh nhân điều trị bằng đường tiêm truyền. Khi dùng liều cao amoxicillin, cần duy trì đủ lượng nước đưa vào và lượng nước tiểu đào thải để làm giảm khả năng gây ra tinh thể amoxicillin niệu. Đối với bệnh nhân đặt ống thông bàng quang, nên thường xuyên kiểm tra tình trạng thông suốt của ống.

Trong khi điều trị với amoxicillin, nên dùng phương pháp enzym glucose oxidase để xét nghiệm tìm glucose trong nước tiểu bởi vì kết quả dương tính giả có thể xảy ra với phương pháp không dùng enzym.

Acid clavulanic trong Augmex Duo có thể gây ra việc gắn kết không đặc hiệu của màng tế bào hồng cầu với IgG và albumin, gây ra kết quả dương tính giả cho xét nghiệm Coomb's.

Đã có báo cáo về kết quả dương tính khi dùng xét nghiệm Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA trên những bệnh nhân dùng amoxicillin/acid clavulanic nhưng sau đó được khẳng định là không bị nhiễm Aspergillus. Đã có báo cáo về phản ứng chéo các polyfuranoses và polysaccharides không phải của nấm Aspergillus với xét nghiệm Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA. Vì vậy kết quả dương tính trên những bệnh nhân dùng amoxicillin/acid clavulanic nên được khẳng định bằng các phương pháp chuẩn đoán khác.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp đến quá trình mang thai, sự phát triển của phôi thai/bào thai, sự sinh nở hay sự phát triển của con non sau khi sinh. Dữ liệu hạn chế của việc sử dụng amoxicillin/acid clavulanic trong thời kỳ mang thai trên người không cho thấy nguy cơ dị tật bẩm sinh. Trong một nghiên cứu trên những phụ nữ sinh non do vỡ màng ối trước kỳ, có báo cáo rằng việc dùng amoxicillin/acid clavulanic để phòng nhiễm khuẩn có thể liên quan với việc tăng nguy cơ viêm ruột hoại tử ở trẻ sơ sinh. Do đó nên tránh dùng thuốc trong thời kỳ mang thai, trừ trường hợp bác sĩ cho là cần thiết.

Phụ nữ cho con bú

Cả hai hoạt chất đều tiết vào sữa mẹ (không rõ tác động của acid clavulanic trên trẻ bú sữa mẹ). Kết quả là tiêu chảy và nhiễm nấm màng nhầy có thể xảy ra trên trẻ bú sữa mẹ, do đó có thể phải ngưng cho trẻ bú. Cũng cần xem xét nguy cơ nhạy cảm với thuốc. Chỉ nên dùng amoxicillin/acid clavulanic khi đang cho con bú sau khi đã cân nhắc lợi ích và nguy cơ của việc điều trị.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có các nghiên cứu về tác động của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, tác dụng không mong muốn (như phản ứng quá mẫn, chóng mặt, co giật) có thể xảy ra làm ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Thuốc chống đông máu đường uống

Các thuốc chống đông đường uống và kháng sinh nhóm penicillin được sử dụng rộng rãi trong thực tế mà chưa có các báo cáo về tương tác thuốc. Tuy nhiên, đã có những bài báo về những trường hợp tăng chỉ số bình thường hóa quốc tế INR ở những bệnh nhân điều trị duy trì với acenocoumarol hay warfarin và trải qua một đợt điều trị với amoxicillin. Nếu phải dùng chung 2 loại thuốc này, cần phải theo dõi cẩn thận thời gian prothrombin hay chỉ số bình thường hóa quốc tế khi bắt đầu dùng thêm hay ngưng dùng amoxicillin. Ngoài ra, có thể cần thiết phải điều chỉnh liều của thuốc chống đông máu đường uống.

Methotrexat

Các penicillin có thể giảm bài tiết methotrexat làm tăng nguy cơ ngộ độc thuốc.

Probenecid

Không khuyến cáo dùng thuốc chung với probenecid. Probenecid làm giảm đào thải amoxicillin tại ống thận. Dùng chung với probenecid có thể làm tăng cao và kéo dài mức nồng độ amoxicillin nhưng không ảnh hưởng đến acid clavulanic.

Mycophenolat mofetil

Ở những bệnh nhân dùng mycophenolat mofetil, đã có báo cáo về việc giảm khoảng 50% nồng độ trước liều tiếp theo của chất chuyển hóa có hoạt tính mycophenolic acid (MPA) sau khi bắt đầu dùng amoxicillin và acid clavulanic đường uống. Sự thay đổi mức nồng độ trước liều tiếp theo có thể không phản ánh chính xác lượng thuốc MPA tác động trên cơ thể. Vì vậy, không cần thiết phải chỉnh liều mycophenolat mofetil nếu không xảy ra bất thường chức năng mô ghép. Tuy nhiên, cần phải theo dõi lâm sàng trong quá trình điều trị kết hợp và thời gian ngắn sau khi ngưng điều trị kháng sinh.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Rất thường gặp, $ADR \geq 1/10$

Rối loạn đường tiêu hóa: Tiêu chảy.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng: Nhiễm nấm Candida niêm mạc da.

Rối loạn đường tiêu hóa: Buồn nôn (Buồn nôn thường xảy ra khi uống những liều cao hơn. Nếu phản ứng đường tiêu hóa xảy ra, có thể giảm bớt triệu chứng bằng cách uống thuốc trong bữa ăn), nôn.

Ít gặp, $1/1000 \leq ADR < 1/100$

Rối loạn hệ thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt.

Rối loạn đường tiêu hóa: Khó tiêu.

Rối loạn gan mật: Tăng AST và/hoặc ALT (Đã ghi nhận mức tăng vừa phải nồng độ AST và/hoặc ALT ở những bệnh nhân điều trị với kháng sinh nhóm beta-lactam, nhưng chưa rõ ý nghĩa của hiện tượng này).

Rối loạn da và mô dưới da: Ban trên da, ngứa, mề đay.

Hiếm gặp, $1/10000 \leq ADR < 1/1000$

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Giảm tế bào máu có hồi phục (bao gồm giảm bạch cầu), giảm tiểu cầu.

Rối loạn da và mô dưới da: Hồng ban đa dạng.

Chưa rõ tần suất (không thể ước lượng dựa trên các dữ liệu có sẵn)

Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng: Tăng sinh của các chủng không nhạy cảm.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Mất bạch cầu hạt có hồi phục, thiếu máu tan huyết, kéo dài thời gian chảy máu và thời gian prothrombin.

Rối loạn hệ miễn dịch: Phù do thần kinh mạch máu, sốc phản vệ, hội chứng giống bệnh huyết thanh, viêm mạch máu do quá mẫn.

Rối loạn hệ thần kinh: Tăng động có hồi phục, co giật, viêm màng não vô khuẩn.

Rối loạn đường tiêu hóa: Viêm ruột liên quan đến kháng sinh (bao gồm viêm ruột màng giả và viêm ruột xuất huyết), lưỡi lông đen.

Rối loạn gan mật: Viêm gan, vàng da ứ mật (Đã ghi nhận với các loại penicillin và cephalosporin khác).

Rối loạn da và mô dưới da: Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử mô biểu bì do nhiễm độc, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), viêm tróc da có bọt nước.

Rối loạn thận và tiết niệu: Viêm thận mô kẽ, tinh thể niệu.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng và dấu hiệu của quá liều

Các triệu chứng trên đường tiêu hóa và rối loạn cân bằng nước điện giải có thể là biểu hiện của quá liều. Đã quan sát thấy tinh thể amoxicillin niệu, và trong vài trường hợp dẫn đến suy thận.

Co giật có thể xảy ra ở bệnh nhân suy thận hoặc dùng thuốc liều cao.

Đã có báo cáo amoxicillin kết tinh trong ống thông bàng quang, chủ yếu sau khi tiêm truyền tĩnh mạch liều cao. Nên thường xuyên kiểm tra tình trạng ống thông bàng quang.

Điều trị

Điều trị các triệu chứng trên đường tiêu hóa với lưu ý về cân bằng nước và điện giải.

Amoxicillin/acid clavulanic có thể được loại khỏi hệ tuần hoàn bằng thẩm phân máu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Cơ chế tác động

Amoxicillin là kháng sinh penicillin bán tổng hợp (kháng sinh nhóm beta-lactam) có tác dụng ức

chế một hoặc nhiều enzym (thường được biết đến như các protein gắn với penicillin, PBPs) trong quá trình sinh tổng hợp peptidoglycan của vi khuẩn, đây là một thành phần cấu trúc trong màng tế bào vi khuẩn. Ức chế tổng hợp peptidoglycan làm yếu màng tế bào, kết quả là tế bào vi khuẩn bị ly giải và chết.

Amoxicillin dễ bị phân hủy bởi các enzym beta-lactamase sản sinh bởi những vi khuẩn đề kháng và do đó phổ tác động của amoxicillin riêng lẻ không bao gồm các vi khuẩn sản sinh ra các enzym này.

Acid clavulanic có cấu trúc beta-lactam gần giống với penicillin. Nó bất hoạt các enzym beta-lactamase nên ngăn chặn việc mất hoạt tính của amoxicillin. Acid clavulanic riêng lẻ không có tác động kháng khuẩn có ý nghĩa lâm sàng.

Mối liên hệ được động/được lực

Thời gian trên khoảng nồng độ ức chế tối thiểu ($T > MIC$) được cho là yếu tố quyết định hiệu quả của amoxicillin.

Cơ chế đề kháng

Hai cơ chế đề kháng chính đối với amoxicillin/acid clavulanic là:

- Bất hoạt bởi những enzym beta-lactamase của vi khuẩn không bị ức chế bởi acid clavulanic, bao gồm enzym nhóm B, C và D.
- Thay đổi cấu trúc PBPs, làm giảm ái lực của tác nhân diệt khuẩn với mục tiêu.

Giảm tính thấm của vi khuẩn hay cơ chế bơm thoát dòng có thể gây ra hay góp phần làm vi khuẩn đề kháng, đặc biệt ở những vi khuẩn gram âm.

Điểm ngắt

Điểm ngắt của nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) cho amoxicillin/acid clavulanic theo khuyến cáo từ Ủy ban châu Âu về thử nghiệm kháng sinh đồ (EUCAST).

Vi khuẩn	Điểm ngắt nhạy cảm ($\mu\text{g/ml}$)		
	Nhạy cảm	Nhạy cảm trung bình	Đề kháng
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Staphylococci coagulase âm tính ²	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	$\leq 0,5$	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Vi khuẩn kị khí gram âm ¹	≤ 4	8	> 8
Vi khuẩn kị khí gram dương ¹	≤ 4	8	> 8
Điểm ngắt của các chủng không phân loại ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Giá trị báo cáo là cho nồng độ amoxicillin. Với mục đích đánh giá mức độ nhạy cảm, nồng độ của acid clavulanic được cố định là 2 mg/l.

² Giá trị báo cáo theo nồng độ oxacillin.

³ Giá trị trong bảng dựa trên điểm ngắt của ampicillin.

⁴ Điểm ngắt đề kháng $R > 8$ mg/l đảm bảo rằng tất cả các chủng phân lập với các cơ chế đề kháng được báo cáo là không nhạy cảm.

⁵ Giá trị điểm ngắt trong bảng dựa trên điểm ngắt của benzylpenicillin.

Tần suất đề kháng có thể thay đổi theo vị trí địa lý và theo thời gian cho mỗi chủng vi khuẩn, cần tham khảo thêm thông tin về mức đề kháng tại địa phương, đặc biệt khi điều trị những nhiễm khuẩn nghiêm trọng.

<u>Những chủng 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)£ Coagulase-negative staphylococci (nhạy cảm với methicillin) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> và các chủng beta-haemolytic streptococci khác Nhóm <i>Streptococcus viridans</i>
<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>Những chủng vi khuẩn kỵ khí</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Những chủng có thể đề kháng</u>
<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>
<u>Những chủng đề kháng tự nhiên</u>
<u>Những chủng 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>Những chủng vi khuẩn khác</u> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
\$ Nhạy cảm trung bình nếu không đề kháng. £ Tất cả các chủng staphylococci đề kháng methicillin đều đề kháng với amoxicillin/acid clavulanic

¹ *Streptococcus pneumoniae* đề kháng với penicillin không nên điều trị bằng amoxicillin/acid clavulanic.

² Những chủng giảm nhạy cảm đã được báo cáo ở một số nước châu Âu với tần suất lớn hơn 10%.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Amoxicillin và acid clavulanic bị phân ly hoàn toàn trong dung dịch nước ở pH sinh lý. Cả hai hoạt chất đều được hấp thu tốt và nhanh chóng qua đường uống. Sau khi uống, amoxicillin và acid clavulanic có sinh khả dụng khoảng 70%. Đặc tính của cả hai hoạt chất trong huyết tương là như nhau và thời gian để đạt được mức nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max}) của mỗi chất là khoảng 1 giờ.

Các kết quả nghiên cứu dược động học trên những người tình nguyện khỏe mạnh, trong đó amoxicillin/acid clavulanic (500mg/125mg dùng ba lần mỗi ngày) được uống khi đói được trình bày trong bảng dưới đây.

Các thông số dược động trung bình (\pm SD)					
Hoạt chất	Liều	C_{max}	T_{max} *	AUC _(0-24h)	$T_{1/2}$
	(mg)	(μ g/ml)	(h)	(μ g.h/ml)	(h)
Amoxicillin					
AMX/AC 500/125 mg	500	7,9 \pm 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 \pm 8,87	1,15 \pm 0,20
Acid Clavulanic					
AMX/AC 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 – amoxicillin, AC – Acid clavulanic					
* Trung bình (khoảng)					

Nồng độ huyết thanh của amoxicillin và acid clavulanic khi uống phối hợp amoxicillin/acid clavulanic là tương tự như khi uống amoxicillin và acid clavulanic riêng lẻ ở cùng mức liều.

Phân bố

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

Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch, cả amoxicillin và acid clavulanic được tìm thấy trong mật, bàng quang, mô bụng, da, mỡ, mô cơ, hoạt dịch và dịch màng bụng, mật và mủ. Amoxicillin không phân bố nhiều vào dịch não tủy.

Từ những nghiên cứu trên động vật, không thấy có bằng chứng về sự tồn lưu của những dẫn chất của thuốc đối với cả hai hoạt chất. Cũng như hầu hết các penicillin, amoxicillin có thể được tìm thấy trong sữa mẹ. Lượng nhỏ acid clavulanic cũng được tìm thấy trong sữa mẹ.

Cả amoxicillin và acid clavulanic đều có thể đi qua hàng rào nhau thai.

Chuyển hóa

Amoxicillin một phần được tiết vào nước tiểu dưới dạng chất không có hoạt tính acid penicilloic với lượng khoảng 10 đến 25% liều ban đầu. Phần lớn acid clavulanic được chuyển hóa và thải trừ qua nước tiểu và phân, và qua đường thở dưới dạng khí carbon dioxyd.

Thải trừ

Đường thải trừ chính của amoxicillin là qua thận, trong khi acid clavulanic được thải trừ qua thận và ngoài thận.

Amoxicillin/acid clavulanic có thời gian bán thải trung bình khoảng một giờ và độ thanh thải toàn phần trung bình khoảng 25 l/h ở những người khỏe mạnh. Khoảng 60 đến 70% amoxicillin và khoảng 40 đến 65% acid clavulanic thải trừ dưới dạng không đổi qua đường nước tiểu suốt 6 giờ đầu tiên sau khi uống 1 liều đơn viên 500mg/125mg. Các nghiên cứu khác nhau tìm thấy lượng thải trừ qua đường nước tiểu là khoảng 50-85% đối với amoxicillin và 27-60% đối với acid clavulanic trong vòng 24 tiếng. Trong trường hợp acid clavulanic, phần lớn lượng thuốc được thải trừ trong 2 giờ đầu sau khi dùng thuốc.

Dùng chung với probenecid làm chậm thải trừ amoxicillin nhưng không làm chậm thải trừ acid clavulanic qua thận.

Tuổi

Thời gian bán thải của amoxicillin ở trẻ từ 3 tháng đến 2 tuổi là tương tự với trẻ lớn hơn và người trưởng thành. Đối với trẻ nhỏ (bao gồm cả trẻ sinh thiếu tháng) mới sinh trong vòng một tuần, không nên cho dùng quá 2 lần một ngày bởi vì sự thải trừ qua thận còn chưa hoàn chỉnh. Bởi vì người lớn tuổi thường có chức năng thận suy giảm, nên thận trọng khi lựa chọn liều theo dõi chức năng thận nếu cần thiết.

Giới tính

Sau khi uống amoxicillin/acid clavulanic ở những người nam và nữ khỏe mạnh, giới tính không ảnh hưởng đáng kể lên dược động học của amoxicillin hay acid clavulanic.

Suy thận

Độ thanh thải toàn phần của amoxicillin/acid clavulanic trong huyết thanh giảm tương ứng với mức suy giảm chức năng thận. Sự suy giảm mức thải trừ thuốc của amoxicillin rõ rệt hơn so với acid clavulanic, bởi vì amoxicillin thải trừ qua thận nhiều hơn. Do đó liều ở bệnh nhân suy thận phải ngăn ngừa sự tích lũy quá mức amoxicillin trong khi vẫn duy trì mức acid clavulanic phù hợp.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

10 Viên/ Vi/ Túi nhôm x 2 Túi nhôm/ Hộp.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng và tránh ẩm.
Ở nhiệt độ phòng không quá 30°C.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc quá hạn dùng ghi trên hộp.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

TCCS.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Sản xuất tại

KOREA UNITED PHARM. INC.

25-23, Nojanggondan-gil, Jeondong-Myeon, Sejongsi, Hàn Quốc.

KOREA UNITED PHARM. INC
ĐẠI DIỆN
TAI THÀNH PHỐ
HỒ CHÍ MINH

Kim, Ki-Han

Chief Representative Vietnam

Trang 9/9

TU QU CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh