

BIOCOMET® DT 500 mg/ 62,5 mg

GMP - EU

VIÊN NÉN PHÂN TÁN

Độc 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 phân tán chứa:
Thành phần dược chất:
Amoxicillin (dưới dạng Amoxicillin trihydrat compacted) 500 mg
Acid clavulanic (dưới dạng Kali clavulanat - Avicel (1:1)) 62,5 mg
Thành phần tá dược: Natri saccharin, Bột mù tạt (fruit), Magnesii stearat, Colloidal anhydrous silica, FD&C yellow 5 alum lake, Indigo carmin lake, Croscopolidon.

DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén phân tán.
Viên nén hình bầu dục, màu xanh lá cây nhạt, một mặt trơn, một mặt khắc vạch ngang, cạnh và thành viên nguyên vẹn.
(Vạch khắc không dùng để phân liều).

CHỈ ĐỊNH:

Điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm với thuốc gây ra ở người lớn và trẻ em như:

- 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, còn trùng cắn đốt, áp xe ổ nang 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 amoxicillin/ acid clavulanic trừ khi được nêu rõ theo liều của từng thành phần riêng rẽ.
Vệ sinh tay sạch trước và sau khi dùng thuốc.
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 sản phẩm thay thế cho **Biocomet DT 500 mg/ 62,5 mg** (khi cần amoxicillin liều cao hơn và/ hoặc tỉ lệ khác của amoxicillin với acid clavulanic) có thể xem xét khi cần thiết.

Người lớn và trẻ em > 40 kg, tổng liều hàng ngày của **Biocomet DT 500 mg/ 62,5 mg** là 2000 mg amoxicillin/ 250 mg acid clavulanic, chia thành 2 lần/ ngày và 3000 mg amoxicillin/ 375 mg acid clavulanic, chia thành 3 lần/ ngày.

Đối với trẻ em < 40 kg, khi sử dụng theo khuyến cáo, công thức của **Biocomet DT 500 mg/ 62,5 mg** cũng cấp liều tối đa hàng ngày là 1.600 - 3.000 mg amoxicillin/ 200 - 400 mg acid clavulanic. Nếu cần liều dùng amoxicillin hàng ngày cao hơn nên lựa chọn sản phẩm có tỉ lệ phối hợp amoxicillin/ acid clavulanic khác để tránh sử dụng acid clavulanic liều cao không cần thiết.

Thời gian điều trị nên được xem xét tùy theo sự đáp ứng của bệnh nhân. Một số nhiễm khuẩn (như viêm tủy xương) cần phải điều trị thời gian dài hơn. Không nên kéo dài thời gian điều trị quá 14 ngày mà không đánh giá lại tình trạng của bệnh nhân.

Người lớn và trẻ em cân nặng < 40 kg:
• Hầu hết các nhiễm khuẩn: 1000 mg/ 125 mg (tương ứng 2 viên **Biocomet DT 500 mg/ 62,5 mg**/ lần) x 3 lần/ ngày.

• Liều thấp hơn có thể được dùng trong các nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da, viêm xoang nhẹ: 1000 mg/ 125 mg (tương ứng 2 viên **Biocomet DT 500 mg/ 62,5 mg**/ lần) x 2 lần/ ngày.

Trẻ em cân nặng < 40 kg:
• Liều khuyến cáo: (tính theo mg/kg cân nặng)
- 40 mg/ 5 mg/kg/ ngày đến 80 mg/ 10 mg/kg/ ngày, chia thành 3 lần/ ngày, phụ thuộc vào mức độ nặng của nhiễm khuẩn. Liều dùng thông niên vượt quá 3000 mg/ 375 mg/ ngày.

• Hoặc liều khuyến cáo được tính theo dạng bào chế:

Cân nặng	Liều tính theo dạng bào chế Biocomet DT 500 mg / 62.5 mg
20 kg đến < 30 kg	1 viên/ lần, 3 lần/ ngày
30 kg đến < 40 kg	1 - 2 viên/ lần, 3 lần/ ngày

Người cao tuổi:
Không cần thiết phải điều chỉnh liều.
Bệnh nhân suy thận:

• **Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CrCl) lớn hơn 30 mL/phút:** không cần chỉnh liều.

• **Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CrCl) dưới 30 mL/phút:** không khuyến cáo sử dụng phối hợp amoxicillin/ acid clavulanic với tỉ lệ 8:1, vì vậy, chưa có dữ liệu về việc điều chỉnh liều.

Bệnh nhân suy gan: thận trọng khi sử dụng và định kỳ kiểm tra chức năng gan trong quá trình sử dụng thuốc.

Cách dùng:

Viên nén phân tán **Biocomet DT 500 mg/ 62,5 mg** được dùng bằng đường uống. Hòa viên thuốc vào một ít nước, khuấy đều và uống ngay. Có thể đặt viên thuốc vào miệng cho tan rã, sau đó nuốt và uống ngay với nhiều nước.

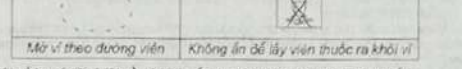
Thời điểm dùng thuốc: Nên uống vào đầu bữa ăn để giảm thiểu khả năng không dung nạp ở đường tiêu hóa và uống với nhiều nước để tránh khả năng tạo tinh thể niệu.

Khi uống xong một liều thuốc, cần uống một liều ngay khi nhớ ra. Dùng sữa sẽ tiếp sau tối thiểu 4 giờ. Không dùng rượu gấp đôi để bù cho liều đã quên.

Hướng dẫn cách mở bao bì:
Dùng tay hoặc dụng cụ sắc nhọn khoét mở theo đường viền trên vì dễ lấy viên. Không bằm, ấn để lấy viên thuốc ra khỏi vỉ để tránh viên bị gãy hoặc vỡ. (xem hình bên dưới)

Nếu hình dạng viên thuốc không còn nguyên vẹn, vẫn tiến hành pha thuốc vào nước và sử dụng theo hướng dẫn.

Sử dụng viên ngay sau khi lấy ra khỏi vỉ.



Một số lưu ý đặc biệt về sử dụng thuốc trước và sau khi sử dụng thuốc:
Không có yêu cầu đặc biệt về sử dụng thuốc sau khi sử dụng thuốc.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Bệnh nhân dị ứng với amoxicillin, acid clavulanic, các kháng sinh khác thuộc nhóm penicillin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc (xem mục **Thành phần thuốc**).

Bệnh nhân có tiền sử dị ứng 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 suy gan do amoxicillin và acid clavulanic.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

• Trước khi bắt đầu điều trị bằng **Biocomet DT 500 mg/ 62,5 mg** phải đưa ra kỹ tiền sử dị ứng của bệnh nhân với penicillin, cephalosporin hoặc các thuốc beta-lactam khác.

• Phản ứng dị ứng nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong (như sốc phản vệ) đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị với các thuốc nhóm penicillin. Những phản ứng này thường xảy ra ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với penicillin và các dị nguyên khác. Nếu phản ứng dị ứng xảy ra, phải ngưng sử dụng phối hợp amoxicillin/ acid clavulanic và lựa chọn liệu pháp điều trị khác thích hợp hơn.

• Thuốc này 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 enzyme 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 penicillin.

• Có giết có thể xảy ra ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc dùng thuốc với liều cao.

• Tránh dùng thuốc cho những bệnh nhân nghi ngờ có tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn do các bệnh nhân này có nguy cơ bị phát ban dạng sởi khi sử dụng amoxicillin.

• Dùng allopinolol khi đang điều trị với amoxicillin có thể làm tăng nguy cơ dị ứng da.

• Dùng thuốc kéo dài đôi khi gây phát triển quá mức các vi khuẩn không nhạy cảm với thuốc.

• 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 Generalized Exanthematous Pustulosis - AGEP). Ngừng sử dụng thuốc nếu xuất hiện các biểu hiện này và chống chỉ định với bất kỳ thuốc nào có chứa amoxicillin.

• Thận trọng khi dùng phối hợp amoxicillin/ acid clavulanic cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan.

• Các tác dụng không mong muốn ở gan chủ yếu xảy ra ở bệnh nhân nam, người cao tuổi và bệnh nhân phải điều trị kéo dài, hiếm khi xảy ra ở trẻ em. Thông thường, các dấu hiệu và triệu chứng thường xảy ra trong 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 liên quan đến thuốc kháng sinh đã được báo cáo với gần như tất cả các tác nhân kháng khuẩn, bao gồm cả amoxicillin ở mức độ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Do đó, cần thận trọng chẩn đoán ở những bệnh nhân có biểu hiện tiêu chảy trong hoặc sau khi dùng thuốc. Nếu viêm đại tràng liên quan kháng sinh xảy ra, cần ngưng sử dụng phối hợp amoxicillin/ acid clavulanic ngay lập tức, thông

báo với bác sĩ để có phương pháp điều trị thích hợp. Chống chỉ định thuốc ức chế nhu động ruột trong trường hợp này.

• Định kỳ kiểm tra chức năng của các hệ cơ quan như chức năng thận, gan, chỉ số huyết học trong suốt quá trình điều trị dài ngày.

• Kéo dài thời gian prothrombin đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với amoxicillin/ acid clavulanic, tuy nhiên rất hiếm khi xảy ra. Nên theo dõi tình trạng của bệnh nhân khi sử dụng đồng thời với thuốc chống đông máu. Có thể điều chỉnh liều thuốc chống đông máu đường uống nếu cần để duy trì nồng độ của thuốc chống đông máu như muốn.

• Liều thuốc cho bệnh nhân suy thận nên được điều chỉnh tùy theo mức độ suy thận (xem mục **Liều dùng - cách dùng**).

• Rất hiếm trường hợp quan sát thấy hiện tượng tinh thể niệu ở những bệnh nhân giảm bài tiết nước tiểu, chủ yếu ở những bệnh nhân dùng thuốc dưới dạng tiêm. Bệnh nhân nên duy trì cân bằng lượng dịch uống vào và lượng nước tiểu bài xuất để giảm khả năng gây tinh thể amoxicillin niệu, đặc biệt khi dùng thuốc với liều cao. Ở bệnh nhân có đặt ống thông tiểu, cần thường xuyên kiểm tra ống thông tiểu.

• Trong thời gian điều trị với amoxicillin, 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 trong thuốc có thể gây suy giảm kết quả xét nghiệm của IgG và albumin liên màng tế bào hồng cầu dẫn đến kết quả dương tính giả của thử nghiệm Coombs.

• Thuốc có thể gây dương tính giả xét nghiệm Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA do phản ứng chéo với các polysaccharid và polyurazose không phải là Aspergillus. Do đó, ở bệnh nhân đang dùng amoxicillin và acid clavulanic, thận trọng nếu xét nghiệm bằng phương pháp này cho kết quả dương tính và nên xác định thêm bằng phương pháp phân đoán khác.

• Các thông tin liên quan đến thành phần tá dược của thuốc: Thuốc có chứa các tá dược màu FD&C yellow 5 alum lake và Indigo carmin lake nên cần thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân có cơ địa dị ứng.

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 sự phát triển sau khi sinh.

Các dữ liệu về việc sử dụng amoxicillin/ 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. Mọi nghiên cứu đơn ở những phụ nữ sinh non có vẻ mâu thuẫn so với kết quả thấy điều trị dự phòng với amoxicillin/ 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:

Amoxicillin 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 miệng nặng ở trẻ bú mẹ, do đó nên ngưng cho con bú để đảm bảo an toàn cho trẻ. Không nên nhạy cảm của trẻ đối với thuốc nên được xem xét.

• Amoxicillin/ acid clavulanic chỉ sử dụng trong giai đoạn cho con bú sau khi được bác sĩ đánh giá giữa lợi ích sử dụng và nguy cơ tiềm ẩn.

ANH 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 như phản ứng dị ứng, chóng mặt, co giật, có thể ảnh hưởng đến khả năng tập trung và phản ứng của bệnh nhân. Vì vậy, thận trọng khi sử dụng thuốc cho các đối tượng này. Nếu bệnh nhân gặp các tác dụng không mong muốn kể trên thì không nên lái xe hoặc vận hành máy móc.

TUANG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Tương tác của thuốc:

Thuốc chống đông máu dạng uống:
Chưa ghi nhận bất kỳ tương tác nào do thuốc chống đông máu đường uống và các kháng sinh nhóm penicillin đã được sử dụng rộng rãi trong thực tế. Tuy nhiên, trong các vận có để cấp dẫn việc tăng chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) ở những bệnh nhân dùng acenocoumarol hoặc warfarin đồng thời với amoxicillin. Nếu cần thiết phải dùng đồng thời, nên theo dõi cẩn thận thời gian prothrombin hoặc INR thì bắt đầu hoặc ngưng dùng **Biocomet DT 500 mg/ 62,5 mg**. Có thể điều chỉnh liều thuốc chống đông máu nếu cần.

Methotrexat:
Các kháng sinh nhóm penicillin làm giảm bài tiết methotrexat, do đó, làm tăng độc tính của methotrexat.

Probenecid:
Tránh dùng đồng thời với probenecid. Probenecid làm giảm bài tiết amoxicillin ở ống thận, vì vậy, làm tăng và kéo dài nồng độ amoxicillin trong máu nhưng không ảnh hưởng đến acid clavulanic.

Tương kỵ của thuốc:
Do không 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:

Các phản ứng phụ của thuốc (Adverse drug reactions - ADRs) thường gặp nhất là tiêu chảy, buồn nôn và nôn.

ADR đã được ghi nhận từ các nghiên cứu lâm sàng và trong quá trình lưu hành thuốc.
 Tần suất được xác định như sau:
 Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1.000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000), rất hiếm gặp (< 1/10.000), chưa biết (không thể ước lượng được tần suất từ dữ liệu sẵn có)

Hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng phụ
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng	Thường gặp	Nhiễm nấm <i>Candida</i> trên niêm mạc da.
	Chưa biết	Bởi nhiễm các vi sinh vật không nhạy cảm với thuốc.
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Hiếm gặp	Giảm bạch cầu có hồi phục (kể cả giảm bạch cầu trung tính), giảm tiểu cầu.
	Chưa biết	Mất bạch cầu hạt có hồi phục, thiếu máu tán huyết, kéo dài thời gian chảy máu và thời gian prothrombin ¹ .
Rối loạn hệ miễn dịch ²	Chưa biết	Phù mạch thần kinh, sốc phản vệ, hội chứng giống bệnh huyết thanh, viêm mạch quá mẫn.
	ít gặp	Chóng mặt, nhức đầu.
Rối loạn hệ thần kinh	Chưa biết	Hội chứng thái quạ có hồi phục, co giật ³ .
	Thường gặp	Tiêu chảy, buồn nôn ⁴ , nôn.
Rối loạn hệ tiêu hóa	ít gặp	Rối loạn tiêu hóa.
	Chưa biết	Viêm đại tràng do kháng sinh ⁵ , lưỡi mọc lông đen, đổi màu răng ⁶ .
Rối loạn gan mật	ít gặp	Tăng AST và/hoặc ALT.
	Chưa biết	Viêm gan ⁷ , vàng da ở mủ ⁸ .
Rối loạn da và lỗ chức dưới da ⁹	ít gặp	Ban da, ngứa, mẩn ngứa.
	Hiếm gặp	Hồng ban đa dạng.
Rối loạn thận và sỏi niệu	Chưa biết	Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì do nhiễm độc, viêm da bóng nước bong vẩy, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) ¹⁰ .
	Chưa biết	Viêm thận cấp, tinh thể niệu ¹¹ .

- Xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.
- Xem mục Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.
- Xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.
- Thường xảy ra khi dùng thuốc với liều cao, có thể uống thuốc vào đầu bữa ăn để giảm thiểu các ảnh hưởng trên đường tiêu hóa.
- Bao gồm viêm đại tràng giả mạc và viêm đại tràng xuất huyết (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
- Đôi mắt mẩn ngứa đã được báo cáo ở trẻ, tuy nhiên rất hiếm khi xảy ra. Vệ sinh răng miệng tốt có thể phòng tránh vì triệu chứng này có thể bị loại bỏ bằng cách đánh răng.
- Tăng trung bình AST và/hoặc ALT đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị với kháng sinh nhóm beta-lactam, tuy nhiên, ý nghĩa của những phát hiện này chưa được biết đến.
- Tác dụng không mong muốn này đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị với kháng sinh nhóm cephalosporin và các thuốc khác nhóm penicilin (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
- Ngưng điều trị với thuốc nếu phản ứng viêm da qua mẩn xảy ra (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
- Xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.
- Xem mục Quá liều và cách xử trí.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ 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 và rối loạn cân bằng nước, điện giải có thể là biểu hiện của quá liều. Đã quan sát thấy tình trạng amoxicilin niệu, trong một số trường hợp dẫn đến suy thận.
 Có giết có thể xảy ra trên những bệnh nhân suy thận hoặc bệnh nhân dùng thuốc liều cao.
 Tình trạng amoxicilin cũng đã được tìm thấy trong các ống thông tiểu, đặc biệt sau khi sử dụng liều cao qua đường tiêm. Do đó, cần định kỳ kiểm tra các ống thông tiểu.

Cách xử trí:
 Ngưng sử dụng thuốc, điều trị các triệu chứng trên đường tiêu hóa và theo dõi cân bằng nước, điện giải.
 Có thể loại bỏ amoxicilin/ 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 beta-lactamase.

MÃ TẮC: 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)s 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.

Mối liên quan được động học/ dược lực học: Thời gian nồng độ kháng sinh duy trì ở mức cao hơn nồng độ ức chế tối thiểu (T_{1/2} > MIC) là thông số chính thể hiện tác dụng của amoxicilin.

Cơ chế đề kháng:

Hai cơ chế chính của vi khuẩn đề kháng đối với phối hợp amoxicilin/ 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 tinh 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:

Các vi khuẩn thường nhạy cảm:
 - Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus* (nhạy cảm với methicilin)¹, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*², *Streptococcus pyogenes* và *Streptococcus spp.* tan máu nhóm β khác, *Streptococcus viridans*.
 - Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Capnocytophaga spp.*, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*³, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*.
 - Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella spp.*
 Các vi khuẩn có thể có vấn đề về sự kháng thuốc mặc phải:
 - Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Enterococcus faecium*⁴.
 - Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*.
 Các vi khuẩn vốn đề kháng thuốc:

- Vi khuẩn gram âm hiếu khí: *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.*, *Legionella pneumophila*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.*, *Sternotrophomonas maltophilia*.
- Khác: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*.
- Tất cả *Staphylococcus spp.* đề kháng với methicilin đều đề kháng với phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic.
- Phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic có thể không thích hợp để điều trị *Streptococcus pneumoniae* đề kháng với penicilin.
- Đã có báo cáo về các chủng giảm tinh nhạy cảm ở một số nước trong Liên minh châu Âu (EU) với tần suất cao hơn 10%.
- Tính nhạy cảm trung gian tự nhiên không có cơ chế đề kháng mặc phải.

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 amoxicilin/ acid clavulanic được cải thiện khi uống vào đầu bữa ăn. Sau khi uống, sinh khối dung của amoxicilin và acid clavulanic khoảng 70%. Độ dính trong huyết tương (T_{max}) của mỗi thành phần là không đồng nhất và thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max}) của mỗi thành phần là khoảng 1 giờ.
 Kết quả nghiên cứu dược động học khi sử dụng phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic (thuốc bột pha hỗn dịch uống 1000 mg/ 125 mg được dùng 3 lần/ ngày) trên nhóm tình nguyện viên khỏe mạnh lúc đói được trình bày dưới đây:

Dược chất được uống	Các thông số dược động học trung bình (± SD)				
	Liều lượng (mg)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} * (giờ)	AUC (0-∞) (µg.giờ/mL)	T _{1/2} (giờ)
Amoxicilin					
AMX/ CA 1000 mg/ 125 mg	1000	14,4 ± 3,1	1,5 (0,75 - 2,0)	38,2 ± 8,0	1,1 ± 0,2
Acid clavulanic					
AMX/ CA 1000 mg/ 125 mg	125	3,2 ± 0,65	1,0 (0,75 - 1,0)	6,3 ± 1,8	0,91 ± 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 tủy mắt, mô bụng, da, mô, mô cơ, hoạt dịch và dịch màng bụng, mật và mủ của vết thương. Amoxicilin không phân bố nhiều trong dịch não tủy.
 Các nghiên cứu trên động vật cho thấy không có sự tích trữ các chất chuyển hóa của thuốc trong cơ thể. Giống như các kháng sinh khác nhóm penicilin, amoxicilin có thể phân bố vào trong sữa mẹ. Một lượng rất nhỏ acid clavulanic cũng đã được phát hiện trong sữa mẹ.
 Cả amoxicilin và acid clavulanic đều qua được hàng rào nhau thai.

Chuyển hóa:

Khoảng 10 - 25% amoxicilin trong liều khởi đầu được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng acid penicilloic không hoạt động. Acid clavulanic chuyển hóa nhiều trong cơ thể người, được bài tiết vào nước tiểu, phân và dưới dạng carbon dioxide trong khi thở ra.

Thải trừ:

Amoxicilin được thải trừ chủ yếu qua thận, trong khi acid clavulanic được thải trừ theo cơ chế qua cả 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 phần khoảng 25 L/giờ 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 duy nhất một 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 60 - 85% amoxicilin và 27 - 60% acid clavulanic được thải trừ qua nước tiểu trong suốt 24 giờ. Acid clavulanic được 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 đến được động học của cả amoxicilin và acid clavulanic.

Suy thận:

Hệ số thanh thải toàn phần trong huyết thanh 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 thế liều 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 tuý x 2 vỉ x 7 viên nén phân tán.

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 Anh.

TKS0025P-1/29



Cơ sở sản xuất: CHI NHÁNH CÔNG TY CPDP IMEXPHARM
 NHÀ MÁY KHÁNG SINH CÔNG NGHỆ CAO VINH LỘC
 Lô B15/ - B18/1 Đường 2A, Khu công nghiệp Vinh Lộc,
 Phường Bình Hưng Hòa B, Quận Bình Tân,
 Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam
 Hotline: 1800.555.535 E-mail: mp@imexpharm.com