

MẪU NHÃN THUỐC

1 - NHÃN TRỰC TIẾP TRÊN ĐƠN VỊ ĐÓNG GÓI NHỎ NHẤT:

1.1 - Lưng vỉ 4 viên:



1.2 - Lưng vỉ 7 viên:



1.3 - Lưng vỉ 10 viên:



2 - NHÃN TRUNG GIAN:

2.1 - Hộp 6 vỉ x 4 viên: tỉ lệ 3/4



117x74x54

Auclatyl 500mg/125mg
Amoxicilin & Acid clavulanic

THÀNH PHẦN: Amoxicilin	500mg
(Dưới dạng Amoxicilin trihydrat compacted)	574mg
(Bù hàm lượng)	615,4mg
Acid clavulanic	125mg
(Dưới dạng Kali clavulanat / Avicel)	297,5mg
(Bù hàm lượng)	333,7mg
Tá dược vừa đủ	1 viên

CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC ĐỂ NGHỊ XEM TRONG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC KÈM THEO.
BẢO QUẢN: Để nơi khô, tránh ánh sáng. Nhiệt độ dưới 30°C.

Auclatyl 500mg/125mg
Amoxicilin & Acid clavulanic

Rx - Thuốc bán theo đơn

Auclatyl
500mg/125mg

Amoxicilin (Dưới dạng Amoxicilin trihydrat compacted) 500mg
Acid clavulanic (Dưới dạng Kali clavulanat / Avicel) 125mg
574mg
297,5mg

GMP-WHO

Hộp 6 vỉ x 4 viên nén bao phim

Auclatyl 500mg/125mg
Amoxicilin & Acid clavulanic

Mã vạch: SDK:.....

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

CÔNG TY CDP TIPHARCO
15 Đốc Bình Kiều, P2, TP. Mỹ Tho, Tỉnh Tiền Giang

Ngày SX:
Số lô SX:
HD:

Auclatyl 500mg/125mg
Amoxicilin & Clavulanic acide

Auclatyl
500mg/125mg

Amoxicilin (in the form Amoxicilin trihydrate compacted) 500mg
Clavulanic acide (in the form Clavulanate potassium / Avicel) 125mg
574mg
297,5mg

GMP-WHO

Box of 6 blisters x 4 film-coated caplets

Rx - Prescription drug

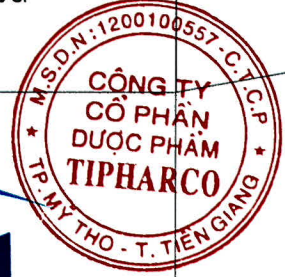
2.2 - Hộp 2 vỉ x 7 viên:

145X105X30

THÀNH PHẦN:
 Amoxicilin 500mg
 (Dưới dạng Amoxicilin trihydrat compacted) 574mg
 (Bù hàm lượng) 615,4mg
 Acid clavulanic 125mg
 (Dưới dạng Kali clavulanat / Avicel) 297,5mg
 (Bù hàm lượng) 333,7mg
 Tá dược vừa đủ 1 viên

CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC ĐỂ NGHỊ XEM TRONG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC KÈM THEO.
BẢO QUẢN:
 Để nơi khô, tránh ánh sáng. Nhiệt độ dưới 30°C.

SĐK:.....



Rx - Prescription drug

Auclatyl 500mg/125mg

Amoxicilin & Acid clavulanic

Auclatyl
500mg/125mg
 Amoxicilin 500mg
 (Dưới dạng Amoxicilin trihydrat compacted) 574mg
 (Bù hàm lượng) 615,4mg
 Acid clavulanic 125mg
 (Dưới dạng Kali clavulanat / Avicel) 297,5mg



GMP-WHO

Hộp 2 vỉ x 7 viên nén bao phim

Mã vạch

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

CÔNG TY CPDP TIPHARCO
15 Đường Bình Kiều, P2, TP. Mỹ Tho, Tỉnh Tiền Giang

Ngày SX:
Số lô SX:
HD:

Box of 2 blisters x 7 film-coated caplets

GMP-WHO



Auclatyl
500mg/125mg
 Amoxicilin 500mg
 (in the form Amoxicilin trihydrate compacted) 574mg
 (Bù hàm lượng) 615,4mg
 Clavulanic acide 125mg
 (in the form Clavulanate potassium / Avicel) 297,5mg

Auclatyl 500mg/125mg

Amoxicilin & Clavulanic acide

Rx - Prescription drug

2

2.3 - Hộp 2 vỉ x 10 viên: tỉ lệ 3/4

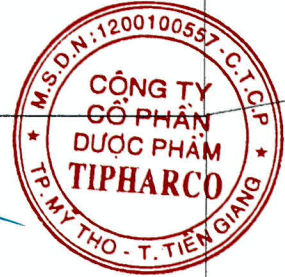
170x105x30

THÀNH PHẦN:
 Amoxicilin 500mg
 (Dưới dạng Amoxicilin trihydrat compacted) 574mg
 (Bù hàm lượng) 615,4mg
 Acid clavulanic 125mg
 (Dưới dạng Kali clavulanat / Avicel) 297,5mg
 (Bù hàm lượng) 333,7mg
 Tá dược vừa đủ 1 viên

CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC ĐỂ NGHỊ XEM TRONG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC KÈM THEO.

BẢO QUẢN:
 Để nơi khô, tránh ánh sáng. Nhiệt độ dưới 30°C.

SDK:.....



Rx - Thuốc bán theo đơn

Auclatyl 500mg/125mg
 Amoxicilin & Acid clavulanic

Auclatyl
500mg/125mg
 Amoxicilin 500mg
 (Dưới dạng Amoxicilin trihydrat compacted) 574mg
 Acid clavulanic 125mg
 (Dưới dạng Kali clavulanat / Avicel) 297,5mg



GMP-WHO

Hộp 2 vỉ x 10 viên nén bao phim

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

CÔNG TY CPDP TIPHARCO
 15 Đốc Binh Kiều, P2, TP. Mỹ Tho, Tỉnh Tiền Giang

Mã vạch

Ngày SX:
 Số lô SX:
 HD:

Box of 2 blisters x 10 film-coated caplets

GMP-WHO



Auclatyl
500mg/125mg
 Amoxicilin 500mg
 (In the form Amoxicilin trihydrate compacted) 574mg
 Clavulanic acide 125mg
 (In the form Clavulanate potassium / Avicel) 297,5mg

Auclatyl 500mg/125mg
 Amoxicilin & Clavulanic acide

Rx - Prescription drug

00557
 CÔNG TY
 CỔ PHẦN
 DƯỢC PHẨM
 TIPHARCO
 TIỀN GIANG

4

2.4 - Hộp 6 vỉ x 10 viên: tỉ lệ 2/3



170x106x70

Auclatyl 500mg/125mg

Amoxicilin & Acid clavulanic

<p>THÀNH PHẦN:</p> <p>Amoxicilin (Dưới dạng Amoxicilin trihydrat compacted) 500mg (Bù hàm lượng) 574mg 615,4mg</p> <p>Acid clavulanic (Dưới dạng Kali clavulanat / Avicel) 125mg (Bù hàm lượng) 297,5mg 333,7mg</p> <p>Tà dược vừa đủ 1 viên</p>	<p>CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC ĐỂ NGƯỜI XEM TRONG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC KÈM THEO.</p> <p>BẢO QUẢN: Để nơi khô, tránh ánh sáng, Nhiệt độ dưới 30°C.</p> <p>SDK:.....</p>
---	--

Amoxicilin & Acid clavulanic

Auclatyl

500mg/125mg

℞ - Thuốc bán theo đơn

Auclatyl

500mg/125mg

Amoxicilin	500mg
(Dưới dạng Amoxicilin trihydrat compacted)	574mg
Acid clavulanic	125mg
(Dưới dạng Kali clavulanat / Avicel)	297,5mg

GMP-WHO

Hộp 6 vỉ x 10 viên nền bao phim



Auclatyl 500mg/125mg

Amoxicilin & Clavulanic acid

Mặt này

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC KHI DÙNG ĐỂ XA TÂM TAY THỂ EM

CÔNG TY CPDP TIPHARCO
15 Đốc Binh Kiều, P. Mỹ Thào, Thủ Thừa, Tiền Giang

Ngày SX: _____
Số lô SX: _____
HD: _____

Box of 6 blisters x 10 film-coated caplets

GMP-WHO

Auclatyl

500mg/125mg

Amoxicilin	500mg
(in the form Amoxicilin trihydrate compacted)	574mg
Clavulanic acid	125mg
(in the form Clavulanate potassium / Avicel)	297,5mg

℞ - Prescription drug

Amoxicilin & Clavulanic acid

Auclatyl

500mg/125mg

4

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

Rx AUCLATYL 500mg/125mg

Thuốc bán theo đơn.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Không dùng thuốc khi đã quá hạn dùng ghi trên nhãn.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

1/ Thành phần, hàm lượng của thuốc: Công thức cho 1 viên nén bao phim:

Amoxicilin	500 mg
(Dưới dạng Amoxicilin trihydrat compacted)	574 mg
(Bù hàm lượng)	615,4 mg
Acid clavulanic	125 mg
(Dưới dạng Kali clavulanat / Avicel)	297,5 mg
(Bù hàm lượng)	333,7 mg

Tá dược: Colloidal silicon dioxid, Magnesi stearat, Croscarmellose natri, L – HPC, Polyplasdon XL 10, Avicel 112, Sepifilm LP 770
vừa đủ 1 viên.

2/ Mô tả: Viên nén dài bao phim màu trắng, hai mặt có vạch ngang.

3/ Quy cách đóng gói: Hộp 02 vỉ x 07 viên nén bao phim.

Hộp 02 vỉ x 10 viên nén bao phim

Hộp 06 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Hộp 06 vỉ x 04 viên nén bao phim.

4/ Thuốc dùng cho bệnh gì:

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 giảm.
- 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 sảy thai, nhiễm khuẩn sản, nhiễm khuẩn trong ổ bụng.

5/ Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng:



Cách dùng:

- Uống vào lúc bắt đầu ăn để giảm thiểu hiện tượng không dung nạp thuốc ở dạ dày – ruột.
- Không dùng thuốc quá 14 ngày mà không kiểm tra xem xét lại cách điều trị.

Liều dùng: tính theo hàm lượng amoxicilin có trong thuốc.

- Người lớn và trẻ em trên 40kg: Uống 1 viên, cách 8 giờ/lần, trong 5 ngày.
- Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều trừ khi độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút.
- Suy thận: Khi có tổn thương thận, phải thay đổi liều và/hoặc số lần cho thuốc để đáp ứng với tổn thương thận.
- Liều người lớn trong suy thận (tính theo hàm lượng amoxicilin)

Độ thanh thải creatinin	Liều uống
> 30 ml/phút	Không cần điều chỉnh liều
Từ 10 đến 30 ml/phút	250 – 500mg cách 12 giờ/lần
< 10 ml/phút	250 – 500mg cách 24 giờ/lần
Thăm phân máu	250 – 500mg cách 24 giờ/lần, cho uống trong và sau khi thăm phân

6/ Khi nào không nên dùng thuốc này:

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Tiền sử vàng da hoặc rối loạn chức năng gan do dùng amoxicilin, acid clavulanic.
- Dị ứng với nhóm beta – lactam (các penicilin và cephalosporin).

7/ Tác dụng không mong muốn (ADR):

- Thường gặp, $ADR > 1/100$
 - + Tiêu hóa: Tiêu chảy (9%), buồn nôn, nôn (1 – 5%). Buồn nôn và nôn có liên quan đến liều dùng acid clavulanic (dùng liều 250 mg acid clavulanic tăng nguy cơ lên 40% so với dùng liều 125 mg)
 - + Da: Ngoại ban, ngứa (3%).
- Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$
 - + Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin
 - + Gan: Viêm gan và vàng da ứ mật, tăng transaminase. Có thể nặng và kéo dài trong vài tháng.
 - + Khác: Viêm âm đạo do *Candida*, nhức đầu, sốt, mệt mỏi.
- Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$
 - + Toàn thân: Phản ứng phản vệ, phù Quincke.
 - + Máu: Giảm nhẹ tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu tan máu.
 - + Tiêu hóa: Viêm đại tràng có màng giả.
 - + Da: Hội chứng Stevens – Johnson, ban đỏ đa dạng, viêm da bong, hoại tử biểu bì do ngộ độc.
 - + Thận: Viêm thận kẽ.
 - + Hệ thần kinh trung ương: Kích động, lo âu, thay đổi hành vi, lú lẫn, co giật, chóng mặt, mất ngủ và hiếu động.

Hướng dẫn cách xử trí ADR:

- Nếu phản ứng dị ứng xảy ra như ban đỏ, phù Quincke, sốc phản vệ, hội chứng Stevens – Johnson, phải ngừng liệu pháp amoxicilin và ngay lập tức điều trị cấp cứu bằng adrenalin,

thở oxygen, liệu pháp corticoid tiêm tĩnh mạch và thông khí, kể cả đặt nội khí quản và không bao giờ được điều trị bằng penicilin hoặc cephalosporin nữa.

- Viêm đại tràng có màng giả: Nếu nhẹ: Ngừng thuốc; nếu nặng (khả năng do *Clostridium difficile*): Bồi phụ nước và điện giải, dùng kháng sinh chống *Clostridium* (metronidazol, vancomycin).

8/ Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này:

- Thuốc có thể gây kéo dài thời gian chảy máu và đông máu. Vì vậy cần phải cẩn thận đối với những người bệnh đang điều trị bằng thuốc chống đông máu (warfarin).

- Thuốc có thể làm giảm hiệu quả thuốc tránh thai uống, do đó cần phải báo trước cho người bệnh.

- Nifedipin làm tăng hấp thu amoxicilin.

- Bệnh nhân tăng acid uric máu khi dùng alopurinol cùng với amoxicilin sẽ làm tăng khả năng phát ban của amoxicilin.

- Có thể có sự đối kháng giữa chất diệt khuẩn amoxicilin và các chất kim khuẩn như acid fusidic, cloramphenicol, tetracyclin.

- Amoxicilin làm giảm bài tiết methotrexat, tăng độc tính trên đường tiêu hóa và hệ tạo máu. Probenecid khi uống ngay trước hoặc đồng thời với amoxicilin làm giảm thải trừ amoxicilin, từ đó làm tăng nồng độ amoxicilin trong máu. Tuy nhiên, probenecid không ảnh hưởng đến thời gian bán thải, nồng độ thuốc tối đa trong máu (C_{max}) và diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc theo thời gian trong máu (AUC) của acid clavulanic.

9/ Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc:

Uống tiếp tục như liều bình thường.

Không nên uống gấp đôi liều để bù đắp cho liều đã quên.

10/ Cần bảo quản thuốc này như thế nào:

Để nơi khô, tránh ánh sáng. Nhiệt độ dưới 30°C.

11/ Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều:

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

12/ Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo:

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. Tiểu 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 tiểu 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/ Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này:

Các tình trạng cần thận trọng:

- Chú ý đến người già, người bệnh có tiền sử vàng da/rối loạn chức năng gan do dùng

amoxicilin và acid clavulanic vì acid clavulanic gây tăng nguy cơ ứ mật trong gan.

- Các dấu hiệu và triệu chứng vàng da ứ mật tuy ít xảy ra khi dùng thuốc nhưng có thể nặng. Tuy nhiên những triệu chứng đó thường hồi phục được và sẽ hết sau 6 tuần ngừng điều trị.
- Có thể xảy ra phản ứng quá mẫn trầm trọng ở những người bệnh có tiền sử dị ứng với penicilin hoặc các dị nguyên khác, nên trước khi bắt đầu điều trị bằng amoxicilin cần phải điều tra kỹ tiền sử dị ứng với penicilin, cephalosporin và các dị nguyên khác.
- Người suy thận trung bình hay nặng cần chú ý điều chỉnh liều dùng.
- Người dùng amoxicilin bị mẫn đỏ kèm sốt nổi hạch.
- Dùng thuốc kéo dài đôi khi làm phát triển các vi khuẩn kháng thuốc.
- Phải định kỳ kiểm tra chỉ số huyết học, chức năng gan, thận trong suốt quá trình điều trị. Cần có chẩn đoán phân biệt để phát hiện các trường hợp tiêu chảy do *C. difficile* và viêm đại tràng có màng giả. Có nguy cơ phát ban cao ở bệnh nhân tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn.

Các khuyến cáo dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

- Tránh sử dụng thuốc cho người mang thai nhất là trong 3 tháng đầu, trừ trường hợp cần thiết do thầy thuốc chỉ định.
- Trong thời kỳ cho con bú có thể dùng chế phẩm. Thuốc không gây hại cho trẻ đang bú mẹ trừ khi có nguy cơ bị mẫn cảm do có một lượng rất nhỏ thuốc trong sữa

Ảnh hưởng của thuốc đối với công việc (người vận hành máy móc, đang lái tàu xe, người làm việc trên cao và các trường hợp khác):

Thuốc có thể gây nhức đầu, mệt mỏi, chóng mặt, co giật, mất ngủ nên thận trọng khi dùng cho người đang lái xe và vận hành máy móc.

14/ Khi nào cần tham vấn bác sỹ, dược sỹ:

- Phụ nữ mang thai và cho con bú.
- Trẻ em.
- Người bệnh có tiền sử vàng da/rối loạn chức năng gan.
- Bệnh nhân suy thận.
- Người bệnh có tiền sử dị ứng với penicilin hoặc các dị nguyên khác.
- Người cao tuổi.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.

15/ Hạn dùng của thuốc: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.



TIPHARCO

CÔNG TY CPDP TIPHARCO

15 Đốc Binh Kiều, Phường 2, TP. Mỹ Tho, tỉnh Tiền Giang

ĐT: 0273.3871.817 Fax: 0273.3883.740.

16/ Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc:

Là ngày được cấp số đăng ký:

✓

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

1/ Các đặc tính dược lực học, dược động học:

Dược lực học:

- Nhóm dược lý: Kháng sinh
- Mã ATC: J01CR02
- Amoxicilin và acid clavulanic là một phối hợp có tác dụng diệt khuẩn. Sự phối hợp này không làm thay đổi cơ chế tác dụng của amoxicilin (ức chế tổng hợp peptidoglycan màng tế bào vi khuẩn) mà còn có tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn, mở rộng phổ tác dụng của amoxicilin chống lại nhiều vi khuẩn tạo ra beta – lactamase trước đây kháng lại amoxicilin đơn độc, do acid clavulanic có ái lực cao và gắn vào beta – lactamase của vi khuẩn để ức chế.
- Acid clavulanic thu được từ sự lên men của *Streptomyces clavuligerus*, có cấu trúc beta – lactamase gần giống nhân penicilin, bản thân có tác dụng kháng khuẩn rất yếu đồng thời có khả năng ức chế beta – lactamase do phần lớn các vi khuẩn gram âm và *Staphylococcus* sinh ra, nhưng *Staphylococcus* kháng methicilin/oxacilin phải coi là đã kháng amoxicilin và acid clavulanic. *In vitro*, acid clavulanic thường ức chế penicilinase tụ cầu, beta – lactamase tạo ra do *Bacteroides fragilis*, *Moraxella catarrhalis* (tên trước đây là *Branhamella catarrhalis*), và các beta – lactamase phân loại theo Richmond và Sykes typ II, III, IV và V. Acid clavulanic có thể ức chế một vài loại cephalosporinase tạo ra do *Proteus vulgaris*, *Bacteroides fragilis* và *Burkholderia cepacia* (tên trước đây là *Pseudomonas cepacia*) nhưng thường không ức chế cephalosporinase truyền qua nhiễm sắc thể Richmond – Sykes typ I; do đó nhiều chủng *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Serratia* spp., và *Pseudomonas aeruginosa* vẫn kháng thuốc. Một số beta – lactamase phổ rộng truyền qua plasmid của *Klebsiella pneumoniae*, một số *Enterobacteriaceae* khác và *Pseudomonas aeruginosa* cũng không bị acid clavulanic ức chế.
- Acid clavulanic có thể thâm qua thành tế bào vi khuẩn, do đó có thể ức chế enzym ở ngoài tế bào và enzym gắn vào tế bào. Cách tác dụng thay đổi tùy theo enzym bị ức chế, nhưng acid clavulanic thường tác dụng như một chất ức chế có tính tranh chấp và không thuận nghịch.
- Phổ diệt khuẩn của thuốc bao gồm:
 - Vi khuẩn Gram dương:
 - + Loại ưa khí: *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium*, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*.
 - + Loại kỵ khí: Các loài *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*.
 - Vi khuẩn Gram âm:
 - + Loại ưa khí: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, các loài *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Bordetella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Vibrio cholerae*, *Pasteurella multocida*.

+ Loại kỵ khí: Các loài *Bacteroides* kể cả *B. fragilis*.

Cơ chế kháng thuốc:

Hai cơ chế chính của sự đề kháng với amoxicilin/acid clavulanic là:

- Bị bất hoạt bởi những vi khuẩn beta-lactamase không bị ức chế bởi acid clavulanic, gồm loại B, C và D.
- Do sự biến đổi của các protein liên kết với penicilin, làm giảm ái lực của chất kháng khuẩn lên tế bào đích.

Đặc tính chống thấm hoặc cơ chế bơm vận chuyển các chất ra khỏi tế bào của vi khuẩn có thể gây ra hoặc góp phần trong cơ chế kháng khuẩn, đặc biệt ở vi khuẩn gram âm.

- Các ngưỡng giá trị:

Ngưỡng nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) đối với amoxicilin/acid clavulanic của Ủy ban Châu Âu thử nghiệm về tính nhạy cảm kháng khuẩn:

Vi sinh vật	Ngưỡng nhạy cảm (µg/ml)		
	Nhạy cảm	Trung gian	Đề kháng
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Coagulase âm tính staphylococci ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	> 8
Vi khuẩn kỵ khí gram âm ¹	≤ 4	8	> 8
Vi khuẩn kỵ khí gram dương ¹	≤ 4	8	> 8
Ngưỡng giá trị không liên quan đến loài ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Các giá trị được báo cáo theo nồng độ amoxicilin. Đối với mục đích thử nghiệm tính nhạy cảm, nồng độ của acid clavulanic được cố định ở 2 mg/l.

² Các giá trị được báo cáo là nồng độ Oxacillin.

³ Các ngưỡng giá trị trong bảng dựa vào ngưỡng giá trị của Ampicillin

⁴ Ngưỡng đề kháng R > 8 mg/l đảm bảo rằng tất cả các phân lập với cơ chế đề kháng được báo cáo đã đề kháng.

⁵ Ngưỡng giá trị trong bảng dựa vào ngưỡng giá trị của Benzylpenicillin.

- Tỷ lệ kháng thuốc có thể thay đổi theo địa lý và theo thời gian đối với các loài, và theo thông tin địa phương về tỉ lệ kháng thuốc, đặc biệt khi điều trị nhiễm trùng nặng. Khi cần thiết, cần tham khảo ý kiến của chuyên gia khi tỉ lệ kháng thuốc tại địa phương là như vậy mà công dụng của thuốc trong ít nhất một số loại nhiễm trùng thì chưa được chắc chắn.

Các chủng nhạy cảm thông thường

Vi khuẩn gram dương hiếu khí

Enterococcus faecalis, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus* (nhạy cảm với

methicillin)[£], Staphylococci không sản sinh Coagulase (nhạy cảm với methicillin), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*¹, *Streptococcus pyogenes* và streptococci tan huyết beta khác, *Streptococcus nhóm viridans*

Vi khuẩn gram âm hiếu khí

Capnocytophaga spp., *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*², *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*

Vi khuẩn yếm khí

Bacteroides fragilis, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella* spp.

Các chủng mà khả năng kháng thuốc có thể là một vấn đề

Vi khuẩn gram dương hiếu khí

Enterococcus faecium §

Vi khuẩn gram âm hiếu khí

Escherichia coli, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*

Các chủng vốn đã đề kháng

Vi khuẩn gram âm hiếu khí

Acinetobacter sp., *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* sp., *Legionella pneumophila*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Pseudomonas* sp., *Serratia* sp., *Stenotrophomonas maltophilia*

Vi khuẩn khác

Chlamydophila pneumoniae, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetti*, *Mycoplasma pneumoniae*

§ Sự nhạy cảm trung gian tự nhiên không có cơ chế kháng thuốc cụ thể

£ Tất cả staphylococci đề kháng methicilin cũng đề kháng với amoxicilin/acid clavulanic

¹ *Streptococcus pneumoniae* kháng với penicilin không nên điều trị với amoxicilin/acid clavulanic

² Các chủng vi khuẩn giảm nhạy cảm đã được báo cáo ở một số nước Châu Âu (EU) với tần suất cao hơn 10%.

Dược động học:

- Amoxicilin và acid clavulanic đều hấp thu dễ dàng qua đường uống và cùng bền vững với dịch acid của dạ dày. Nồng độ của amoxicilin và acid clavulanic trong huyết thanh đạt tối đa sau 1 – 2,5 giờ uống liều đơn dạng thuốc viên thông thường.

- Acid clavulanic không làm ảnh hưởng tới dược động học của amoxicilin, tuy nhiên amoxicilin có thể làm tăng hấp thu qua đường tiêu hóa và thải trừ qua đường niệu đối với acid clavulanic so với khi dùng acid clavulanic đơn độc.

- Sau khi uống thuốc viên liều 500mg amoxicilin và 125mg acid clavulanic, nồng độ trong huyết thanh đạt 6,5 – 9,7 microgam/ml với amoxicilin và 2,1 – 3,9 microgam/ml đối với acid clavulanic. Sau 1 giờ uống 20mg/kg amoxicilin + 5mg/kg acid clavulanic, sẽ có trung bình 8,7 microgam/ml amoxicilin và 3,0 microgam/ml acid clavulanic trong huyết thanh. Sự hấp thu của thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn và tốt nhất là uống ngay trước bữa ăn. Đồng thời không nên uống thuốc với bữa ăn có nhiều chất béo do hấp thu acid clavulanic bị giảm

và cũng không nên uống thuốc trong khi đói do hấp thu amoxicilin bị giảm.

- Sau khi uống, cả amoxicilin và acid clavulanic đều phân bố vào phổi, dịch màng phổi và dịch màng bụng, đi qua nhau thai. Một lượng thuốc nhỏ được tìm thấy trong đờm, nước bọt cũng như trong sữa mẹ. Khi màng não không bị viêm, nồng độ thuốc trong dịch não tủy rất thấp, tuy nhiên lượng thuốc lớn hơn đạt được khi màng não bị viêm. Amoxicilin liên kết với protein huyết thanh khoảng 17 – 20% và acid clavulanic được thông báo liên kết với protein khoảng 22 – 30%.

- Khả dụng sinh học đường uống của amoxicilin là 90% và của acid clavulanic là 75%. Nửa đời sinh học của amoxicilin là 1 – 2 giờ và của acid clavulanic là khoảng 1 giờ.

- Sau khi uống liều đơn amoxicilin và acid clavulanic ở người lớn có chức năng thận bình thường, 50 – 73% amoxicilin và 25 – 45% acid clavulanic được thải qua nước tiểu dưới dạng không đổi trong vòng 6 đến 8 giờ. Ở người suy thận, nồng độ huyết thanh của cả amoxicilin và acid clavulanic đều cao hơn cũng như nửa đời thải trừ cũng kéo dài hơn. Ở bệnh nhân với thanh thải creatinin 9 ml/phút, nửa đời của amoxicilin và acid clavulanic lần lượt là 7,5 và 4,3 giờ. Cả amoxicilin và acid clavulanic đều bị loại bỏ khi thẩm phân máu. Khi thẩm phân màng bụng, acid clavulanic cũng bị loại bỏ trong khi chỉ một lượng rất nhỏ amoxicilin bị loại bỏ.

- Probenecid kéo dài thời gian đào thải của amoxicilin nhưng không ảnh hưởng đến sự đào thải của acid clavulanic.

2/ Chỉ định, liều dùng, cách dùng, chống chỉ định:

Chỉ định:

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 giảm.

- 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 sảy thai, nhiễm khuẩn sản, nhiễm khuẩn trong ổ bụng.

Liều dùng và cách dùng:

Cách dùng:

- Uống vào lúc bắt đầu ăn để giảm thiểu hiện tượng không dung nạp thuốc ở dạ dày – ruột.

- Không dùng thuốc quá 14 ngày mà không kiểm tra xem xét lại cách điều trị.

Liều dùng: tính theo hàm lượng amoxicilin có trong thuốc.

- Người lớn và trẻ em trên 40kg: Uống 1 viên, cách 8 giờ/lần, trong 5 ngày.
- Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều trừ khi độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút.
- Suy thận: Khi có tổn thương thận, phải thay đổi liều và/hoặc số lần cho thuốc để đáp ứng với tổn thương thận.
- Liều người lớn trong suy thận (tính theo hàm lượng amoxicilin)

Độ thanh thải creatinin	Liều uống
> 30 ml/phút	Không cần điều chỉnh liều
Từ 10 đến 30 ml/phút	250 – 500mg cách 12 giờ/lần
< 10 ml/phút	250 – 500mg cách 24 giờ/lần
Thăm phân máu	250 – 500mg cách 24 giờ/lần, cho uống trong và sau khi thăm phân

Chống chỉ định:

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Tiền sử vàng da hoặc rối loạn chức năng gan do dùng amoxicilin, acid clavulanic.
- Dị ứng với nhóm beta – lactam (các penicilin và cephalosporin).

3/ Các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc:

Các tình trạng cần thận trọng:

- Chú ý đến người già, người bệnh có tiền sử vàng da/rối loạn chức năng gan do dùng amoxicilin và acid clavulanic vì acid clavulanic gây tăng nguy cơ ứ mật trong gan.
- Các dấu hiệu và triệu chứng vàng da ứ mật tuy ít xảy ra khi dùng thuốc nhưng có thể nặng. Tuy nhiên những triệu chứng đó thường hồi phục được và sẽ hết sau 6 tuần ngừng điều trị.
- Có thể xảy ra phản ứng quá mẫn trầm trọng ở những người bệnh có tiền sử dị ứng với penicilin hoặc các dị nguyên khác, nên trước khi bắt đầu điều trị bằng amoxicilin cần phải điều tra kỹ tiền sử dị ứng với penicilin, cephalosporin và các dị nguyên khác.
- Người suy thận trung bình hay nặng cần chú ý điều chỉnh liều dùng.
- Người dùng amoxicilin bị mẫn đỏ kèm sốt nổi hạch.
- Dùng thuốc kéo dài đôi khi làm phát triển các vi khuẩn kháng thuốc.
- Phải định kỳ kiểm tra chỉ số huyết học, chức năng gan, thận trong suốt quá trình điều trị. Cần có chẩn đoán phân biệt để phát hiện các trường hợp tiêu chảy do *C. difficile* và viêm đại tràng có màng giả. Có nguy cơ phát ban cao ở bệnh nhân tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn.

Các khuyến cáo dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

- Tránh sử dụng thuốc cho người mang thai nhất là trong 3 tháng đầu, trừ trường hợp cần thiết do thầy thuốc chỉ định.
- Trong thời kỳ cho con bú có thể dùng chế phẩm. Thuốc không gây hại cho trẻ đang bú mẹ trừ khi có nguy cơ bị mẫn cảm do có một lượng rất nhỏ thuốc trong sữa.

Ảnh hưởng của thuốc đối với công việc (người vận hành máy móc, đang lái tàu xe, người làm việc trên cao và các trường hợp khác):

Thuốc có thể gây nhức đầu, mệt mỏi, chóng mặt, co giật, mất ngủ nên thận trọng khi dùng cho người đang lái xe và vận hành máy móc.

4/ Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác:

- Thuốc có thể gây kéo dài thời gian chảy máu và đông máu. Vì vậy cần phải cẩn thận đối với những người bệnh đang điều trị bằng thuốc chống đông máu (warfarin).
- Thuốc có thể làm giảm hiệu quả thuốc tránh thai uống, do đó cần phải báo trước cho người bệnh.
- Nifedipin làm tăng hấp thu amoxicilin.
- Bệnh nhân tăng acid uric máu khi dùng alopurinol cùng với amoxicilin sẽ làm tăng khả năng phát ban của amoxicilin.
- Có thể có sự đối kháng giữa chất diệt khuẩn amoxicilin và các chất kim khuẩn như acid fusidic, cloramphenicol, tetracyclin.
- Amoxicilin làm giảm bài tiết methotrexat, tăng độc tính trên đường tiêu hóa và hệ tạo máu. Probenecid khi uống ngay trước hoặc đồng thời với amoxicilin làm giảm thải trừ amoxicilin, từ đó làm tăng nồng độ amoxicilin trong máu. Tuy nhiên, probenecid không ảnh hưởng đến thời gian bán thải, nồng độ thuốc tối đa trong máu (C_{max}) và diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc theo thời gian trong máu (AUC) của acid clavulanic.

5/ Tác dụng không mong muốn (ADR):

- *Thường gặp, ADR > 1/100*
 - + Tiêu hóa: Tiêu chảy (9%), buồn nôn, nôn (1 – 5%). Buồn nôn và nôn có liên quan đến liều dùng acid clavulanic (dùng liều 250 mg acid clavulanic tăng nguy cơ lên 40% so với dùng liều 125 mg)
 - + Da: Ngoại ban, ngứa (3%).
- *Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100*
 - + Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin
 - + Gan: Viêm gan và vàng da ứ mật, tăng transaminase. Có thể nặng và kéo dài trong vài tháng.
 - + Khác: Viêm âm đạo do *Candida*, nhức đầu, sốt, mệt mỏi.
- *Hiếm gặp, ADR < 1/1000*
 - + Toàn thân: Phản ứng phản vệ, phù Quincke.
 - + Máu: Giảm nhẹ tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu tan máu.
 - + Tiêu hóa: Viêm đại tràng có màng giả.
 - + Da: Hội chứng Stevens – Johnson, ban đỏ đa dạng, viêm da bong, hoại tử biểu bì do ngộ độc.
 - + Thận: Viêm thận kẽ.
 - + Hệ thần kinh trung ương: kích động, lo âu, thay đổi hành vi, lú lẫn, co giật, chóng mặt, mất ngủ và hiếu động.

Hướng dẫn cách xử trí ADR:

- Nếu phản ứng dị ứng xảy ra như ban đỏ, phù Quincke, sốc phản vệ, hội chứng Stevens – Johnson, phải ngừng liệu pháp amoxicilin và ngay lập tức điều trị cấp cứu bằng adrenalin, thở oxygen, liệu pháp corticoid tiêm tĩnh mạch và thông khí, kể cả đặt nội khí quản và không

bao giờ được điều trị bằng penicilin hoặc cephalosporin nữa.

- Viêm đại tràng có màng giả: Nếu nhẹ: Ngừng thuốc; nếu nặng (khả năng do *Clostridium difficile*): Bồi phụ nước và điện giải, dùng kháng sinh chống *Clostridium* (metronidazol, vancomycin)

6/ Quá liều và xử trí:

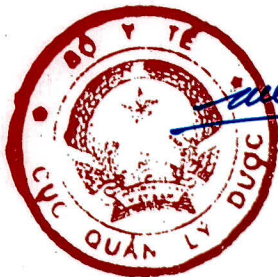
Triệu chứng: Đau bụng, nôn và tiêu chảy. Một số ít người bệnh bị phát ban, tăng kích động hoặc ngủ lơ mơ.

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. Tiểu 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 tiểu 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.

Ngày 18 tháng 08 năm 2017

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC

P. TỔNG GIÁM ĐỐC



DS. Đặng Thị Xuân Quyên

TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Ngọc Anh

