

166/8621

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 12/6/14

92x25x140mm

**Curam 625 mg**  
10 film-coated tablets • comprimés enrobés  
SANDOZ

**Rx-Thuốc bán theo đơn**  
Viên nén bao phim  
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định: xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng.  
Bảo quản dưới 30°C, nơi khô ráo.  
Số lô SX, NSX, HD: xem "Lot No", "Mfr date", "Exp date" trên bao bì.

**Để xa tầm tay trẻ em.**  
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.  
Hộp 2 vỉ x 5 viên nén bao phim  
Xuất xứ: Slovenia  
ĐNNK: VIMEDIMEX BÌNH DƯƠNG  
Số 18 L1-2 VSIP II, Đường số 3, KCN Việt Nam-Singapore 2,  
Thủ Đức Một, Bình Dương.

Manufactured by/Sản xuất bởi:  
**LEK PHARMACEUTICALS D.D**  
Personalni 47, SI - 2391 prevalje, Slovenia

Comp.: 1 tabl./compr. cont.  
500 mg Amoxicillin/Amoxicilline  
125 mg Clavulanic Acid as Potassium salt/  
Acide Clavulanique sous forme de sel de potassium

**Rx** SDK/Visa No.: Lot No:  
Mfr date:  
Exp date:

**Curam 625 mg**  
Amoxicillin 500 mg + Clavulanic Acid 125 mg  
(Co-amoxiclav 625 mg)

For oral use-Vaie orale

**10** film-coated tablets • comprimés enrobés  
SANDOZ

**Curam 625 mg**  
Amoxicillin 500 mg + Clavulanic Acid 125 mg  
(Co-amoxiclav 625 mg)  
SANDOZ



|                                                                                                               |                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Curam<br/>625 mg</b><br>Amoxicillin 500mg<br>Clavulanic Acid 125 mg<br><b>Lek, Slovenia</b><br>LOT/MNF/EXP |                                                                                                               |
|                                                                                                               | <b>Curam<br/>625 mg</b><br>Amoxicillin 500mg<br>Clavulanic Acid 125 mg<br><b>Lek, Slovenia</b><br>LOT/MNF/EXP |
| <b>Curam<br/>625 mg</b><br>Amoxicillin 500mg<br>Clavulanic Acid 125 mg<br><b>Lek, Slovenia</b><br>LOT/MNF/EXP |                                                                                                               |
| <b>Curam<br/>625 mg</b><br>Amoxicillin 500mg<br>Clavulanic Acid 125 mg<br><b>Lek, Slovenia</b><br>LOT/MNF/EXP | <b>Curam<br/>625 mg</b><br>Amoxicillin 500mg<br>Clavulanic Acid 125 mg<br><b>Lek, Slovenia</b><br>LOT/MNF/EXP |

*MLC*



**Hexal AG**  
Industriestr. 25  
83607 Holzkirchen  
Tel. 0 80 24 - 998 - 0

**Rx Thuốc bán theo đơn**

## **TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC**

### **Curam® 625 mg**

Viên nén bao phim

#### **THÀNH PHẦN**

Mỗi viên nén bao phim 625 mg chứa 500 mg amoxicillin dưới dạng amoxicillin trihydrate và 125 mg acid clavulanic dưới dạng kali clavulanate. Tỷ lệ là 4:1.

Tá dược

Lõi: silicon dioxide dạng keo khan, crospovidone, croscarmellose natri, magnesi stearate, cellulose vi tinh thể.

Bao: hydroxypropyl cellulose, ethylcellulose, polysorbate 80, triethyl citrate, talc, titan dioxide E171.

#### **DẠNG BẢO CHẾ**

Viên nén bao phim.

#### **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 10 viên nén bao phim (2 vỉ x 5 viên)

#### **CHỈ ĐỊNH**

Curam được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn sau đây ở người lớn và trẻ em (xem các phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**, **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG** và **CÁC ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC**):

- Viêm xoang do vi khuẩn cấp tính (đã được chẩn đoán xác định)
- Viêm tai giữa cấp tính
- Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính (đã được chẩn đoán xác định)
- Viêm phổi mắc phải trong cộng đồng
- Viêm bàng quang
- Viêm thận bể thận
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm, đặc biệt là viêm mô tế bào, vết cắn của động vật, áp xe răng nặng có viêm mô tế bào lan tỏa.
- Nhiễm khuẩn xương và khớp, đặc biệt là viêm xương tủy.

Nên xem xét hướng dẫn chính thức về việc sử dụng các thuốc kháng khuẩn thích hợp.

#### **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**

Các liều được đề cập hoàn toàn dưới dạng hàm lượng của amoxicillin/acid clavulanic.

Liều Curam được chọn để điều trị một trường hợp nhiễm khuẩn riêng biệt cần tính đến:

- Các tác nhân gây bệnh có thể có và khả năng nhạy cảm của chúng với các thuốc kháng khuẩn (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG)
- Độ nặng và vị trí nhiễm khuẩn
- Tuổi, cân nặng và chức năng thận của bệnh nhân như được trình bày dưới đây.

Việc sử dụng những dạng trình bày khác của dạng phối hợp amoxicillin/acid clavulanic (ví dụ những dạng dung cấp các liều amoxicillin cao hơn và/hoặc tỷ lệ khác nhau giữa amoxicillin và acid clavulanic) nên được xem xét khi cần thiết (xem các phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG và CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Đối với người lớn và trẻ em  $\geq 40$  kg công thức Curam này cung cấp một tổng liều 1.500 mg amoxicillin/375 mg acid clavulanic hàng ngày, khi dùng như được khuyến cáo dưới đây. Nếu xét thấy cần sử dụng một liều amoxicillin hàng ngày cao hơn, khuyến cáo chọn một chế phẩm Curam khác để tránh dùng liều cao acid clavulanic hàng ngày không cần thiết (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG và CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Thời gian điều trị nên được xác định theo đáp ứng của bệnh nhân. Một số trường hợp nhiễm khuẩn (ví dụ viêm xương tủy) cần thời gian điều trị lâu hơn. Quá trình điều trị không nên kéo dài quá 14 ngày mà không xem xét lại (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG về việc điều trị kéo dài).

#### Người lớn và trẻ em $\geq 40$ kg

Dùng một viên nén (liều 500 mg/125 mg), 3 lần/ngày.

Trẻ em có thể được điều trị với viên nén Curam hoặc các công thức dược phẩm khác của dạng phối hợp amoxicillin/acid clavulanic như hỗn dịch hoặc gói dành cho trẻ em. Trẻ em từ 6 tuổi trở xuống tốt hơn nên được điều trị bằng amoxicillin/acid clavulanic dạng hỗn dịch hoặc gói dành cho trẻ em.

Không có dữ liệu lâm sàng về liều lượng của Curam (công thức 4:1) cao hơn 40 mg/10 mg/kg/ngày đối với trẻ em dưới 2 tuổi.

#### Người cao tuổi

Không cần xem xét điều chỉnh liều.

#### Suy thận

Điều chỉnh liều dựa trên mức liều amoxicillin tối đa được khuyến cáo.

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

#### Người lớn và trẻ em $\geq 40$ kg

|                                  |                           |
|----------------------------------|---------------------------|
| Độ thanh thải creatinine (CrCl): | 500 mg/125 mg, 2 lần/ngày |
|----------------------------------|---------------------------|

|                                              |                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10-30 ml/phút                                |                                                                                                                                                                             |
| Độ thanh thải creatinine (CrCl) < 10 ml/phút | 500 mg/125 mg, 1 lần/ngày                                                                                                                                                   |
| Thăm phân máu                                | 500 mg/125 mg mỗi 24 giờ, cộng với 500 mg/125 mg trong khi thăm phân, được lặp lại vào cuối buổi thăm phân (khi các nồng độ của cả amoxicillin và acid clavulanic đều giảm) |

#### Suy gan

Cần thận trọng về liều dùng và theo dõi chức năng gan ở những khoảng cách đều đặn (xem các phần **CHÔNG CHỈ ĐỊNH** và **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG**).

#### Cách dùng

Viên nén Curam được dùng đường uống.

Dùng thuốc vào đầu bữa ăn để làm giảm thiểu khả năng không dung nạp của đường tiêu hóa và tối ưu hóa sự hấp thu amoxicillin/acid clavulanic.

Có thể bắt đầu điều trị bằng đường tiêm theo Tóm tắt đặc tính sản phẩm của công thức dùng tiêm tĩnh mạch và tiếp tục với chế phẩm dùng đường uống.

#### **CHÔNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với các hoạt chất, với bất kỳ thuốc nào thuộc nhóm penicillin hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Tiền sử có phản ứng quá mẫn tức thì nặng (ví dụ phản vệ) đối với một thuốc khác thuộc nhóm beta-lactam (ví dụ cephalosporin, carbapenem hoặc monobactam).

Tiền sử bị vàng da/suy gan do amoxicillin/acid clavulanic (xem phần **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**).

#### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG**

Trước khi bắt đầu điều trị với amoxicillin/acid clavulanic, nên điều tra một cách cẩn thận những phản ứng quá mẫn trước đó với penicillin, cephalosporin hoặc các thuốc khác thuộc nhóm beta-lactam (xem các phần **CHÔNG CHỈ ĐỊNH** và **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**).

Đã có báo cáo về những phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong (dạng phản vệ) ở những bệnh nhân đang điều trị bằng penicillin. Các phản ứng này có nhiều khả năng xảy ra hơn ở những người có tiền sử quá mẫn với penicillin và những người có cơ địa dị ứng. Nếu một phản ứng dị ứng xảy ra, phải ngưng điều trị với amoxicillin/acid clavulanic và thiết lập điều trị thay thế thích hợp.

Trong trường hợp chứng minh được nhiễm khuẩn là do các sinh vật nhạy cảm với amoxicillin, nên xem xét để chuyển từ amoxicillin/acid clavulanic sang amoxicillin theo sự hướng dẫn chính thức.

Dạng trình bày Curam này không thích hợp sử dụng khi có nguy cơ cao về các tác nhân gây bệnh phỏng đoán đề kháng với các thuốc nhóm beta-lactam không qua trung gian các beta-lactamase nhạy cảm với sự ức chế do acid clavulanic. Không nên dùng dạng trình bày này để điều trị *S. pneumoniae* đề kháng penicillin.

Co giật có thể xảy ra ở bệnh nhân bị suy chức năng thận hoặc ở những người đang dùng liều cao (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN).

Nên tránh sử dụng amoxicillin/acid clavulanic nếu nghi ngờ bị bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn vì sự xuất hiện ban dạng sởi từng liên quan với tình trạng này sau khi sử dụng amoxicillin.

Sử dụng đồng thời với allopurinol trong thời gian điều trị với amoxicillin có thể làm tăng khả năng bị các phản ứng dị ứng da.

Sử dụng thuốc kéo dài đôi khi có thể dẫn đến sự phát triển quá mức về các sinh vật không nhạy cảm.

Sự xuất hiện ban đỏ toàn thân có sốt lúc bắt đầu điều trị kết hợp với mụn mủ có thể là một triệu chứng của ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN). Phản ứng này đòi hỏi phải ngưng dùng Curam và chống chỉ định dùng bất cứ dạng amoxicillin nào sau đó.

Cần thận trọng khi dùng amoxicillin/acid clavulanic ở những bệnh nhân có chứng cứ về suy gan (xem các phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH và TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN).

Đã có báo cáo các phản ứng phụ về gan, chủ yếu ở nam giới và người cao tuổi, có thể liên quan với điều trị kéo dài. Rất hiếm khi có báo cáo về những phản ứng phụ này ở trẻ em. Trong tất cả các nhóm nghiên cứu, những dấu hiệu và triệu chứng thường xảy ra trong thời gian điều trị hoặc một thời gian ngắn sau khi điều trị, nhưng một số trường hợp xảy ra không rõ ràng cho đến vài tuần sau khi ngưng điều trị. Những triệu chứng này thường có thể hồi phục. Các phản ứng phụ về gan có thể nặng và trong một số trường hợp cực kỳ hiếm gặp đã có báo cáo về tử vong. Những trường hợp này hầu như luôn luôn xảy ra trên những bệnh nhân có bệnh nghiêm trọng sẵn từ trước hoặc đang dùng đồng thời với các thuốc đã biết có khả năng gây các phản ứng phụ trên gan (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN).

Viêm đại tràng liên quan với kháng sinh đã được báo cáo với gần như tất cả các thuốc kháng khuẩn và độ nặng có thể trong phạm vi từ nhẹ đến đe dọa tính mạng (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN). Vì vậy, điều quan trọng là xem xét chẩn đoán này ở những bệnh nhân bị tiêu chảy trong hoặc sau khi dùng bất kỳ kháng sinh nào. Nếu viêm đại tràng liên quan với kháng sinh xảy ra, phải ngừng ngay Curam, hỏi ý kiến bác sĩ và bắt đầu một trị liệu thích hợp. Chống chỉ định dùng các thuốc làm giảm nhu động ruột trong tình trạng này.

Cần đánh giá định kỳ các chức năng hệ thống cơ quan, bao gồm chức năng thận, gan và cơ quan tạo máu trong thời gian điều trị kéo dài.

Đã có báo cáo hiếm gặp về thời gian prothrombin kéo dài ở những bệnh nhân đang sử dụng amoxicillin/acid clavulanic. Cần theo dõi thích hợp khi thuốc chống đông được kê đơn đồng

thời. Có thể cần điều chỉnh liều của thuốc chống đông dùng đường uống để duy trì nồng độ thuốc chống đông mong muốn (xem các phần TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC và TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN).

Ở bệnh nhân suy thận, nên điều chỉnh liều dùng theo mức độ suy thận (xem phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG).

Ở bệnh nhân có lượng nước tiểu giảm, trong những trường hợp rất hiếm gặp đã quan sát thấy tinh thể niệu, chủ yếu khi điều trị bằng đường tiêm. Trong khi dùng amoxicillin liều cao, nên duy trì lượng dịch đưa vào đầy đủ và lượng nước tiểu thải ra để giảm khả năng xuất hiện tinh thể amoxicillin niệu. Ở những bệnh nhân có đặt ống thông bàng quang nên duy trì kiểm tra đều đặn tình trạng thông suốt (xem phần QUÁ LIỀU).

Trong thời gian điều trị với amoxicillin, nên dùng phương pháp glucose oxidase enzyme bất cứ khi nào cần kiểm tra sự hiện diện của glucose trong nước tiểu vì kết quả dương tính giả có thể xảy ra với phương pháp không dùng enzyme.

Sự hiện diện của acid clavulanic trong Curam có thể gây ra sự gắn kết IgG và albumin không đặc hiệu bởi màng hồng cầu dẫn đến thử nghiệm Coombs dương tính giả.

Đã có báo cáo về kết quả thử nghiệm dương tính, sử dụng thử nghiệm Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA ở những bệnh nhân đang dùng amoxicillin/acid clavulanic là những người sau đó được nhận thấy không bị nhiễm *Aspergillus*. Phản ứng chéo với các polysaccharide không *Aspergillus* và polyfuranose với thử nghiệm Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA đã được báo cáo. Vì vậy, nên xem xét một cách thận trọng các kết quả thử nghiệm dương tính ở bệnh nhân đang dùng amoxicillin/acid clavulanic và cần xác nhận bằng những phương pháp chẩn đoán khác.

## TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC

### Thuốc chống đông dạng uống

Trong thực tiễn, các thuốc chống đông dạng uống và kháng sinh penicillin đã được sử dụng một cách rộng rãi mà không có báo cáo nào về tương tác thuốc. Tuy nhiên trong y văn có những trường hợp tăng tỷ số chuẩn hóa quốc tế ở những bệnh nhân được điều trị bằng acenocoumarol hoặc warfarin và được kê đơn một liệu trình amoxicillin. Nếu cần sử dụng đồng thời, nên theo dõi cẩn thận thời gian prothrombin hoặc tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế với sự cộng thêm hoặc ngừng amoxicillin. Ngoài ra, có thể cần điều chỉnh liều thuốc chống đông dạng uống (xem các phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG và TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN).

### Methotrexate

Penicillin có thể làm giảm sự bài tiết methotrexate, có khả năng làm tăng độc tính.

### Probenecid

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời với probenecid. Probenecid làm giảm sự bài tiết amoxicillin ở ống thận. Sử dụng đồng thời với probenecid có thể dẫn đến tăng kéo dài nồng độ amoxicillin trong máu, mà không phải nồng độ acid clavulanic.

## PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

### Phụ nữ có thai

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy các tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với thai kỳ, sự phát triển của phôi/thai, sự sinh đẻ và phát triển sau sinh (xem phần 5.3). Các dữ liệu còn hạn chế về việc sử dụng amoxicillin/acid clavulanic trong thai kỳ ở người không cho thấy tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh. Trong một nghiên cứu đơn trên những phụ nữ vỡ màng rau sớm trước kỳ sinh, đã có báo cáo là điều trị dự phòng với amoxicillin/acid clavulanic có thể liên quan với tăng nguy cơ viêm ruột hoại tử ở trẻ sơ sinh. Nên tránh sử dụng thuốc trong thai kỳ, trừ khi được bác sĩ cho là cần thiết.

### Phụ nữ cho con bú

Cả hai chất này đều được bài tiết qua sữa mẹ (chưa rõ các tác dụng của acid clavulanic đối với trẻ được nuôi bằng sữa mẹ). Do đó, có thể gặp tiêu chảy và nhiễm nấm niêm mạc ở trẻ được nuôi bằng sữa mẹ, vì vậy có thể phải ngừng việc nuôi con bằng sữa mẹ. Amoxicillin/acid clavulanic chỉ nên sử dụng trong thời gian cho con bú sau khi được bác sĩ điều trị đánh giá lợi ích so với nguy cơ.

## TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện về tác động trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, có thể gặp các tác dụng không mong muốn (ví dụ phản ứng dị ứng, chóng mặt, co giật), có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN).

## TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các phản ứng phụ của thuốc (ADR) đã được báo cáo thường gặp nhất là tiêu chảy, buồn nôn và nôn.

Các phản ứng phụ của thuốc từ những nghiên cứu lâm sàng và theo dõi hậu mãi đã được phân loại bởi MedDRA theo nhóm cơ quan hệ thống được liệt kê dưới đây.

Các thuật ngữ sau đây được sử dụng để phân loại sự xuất hiện những tác dụng không mong muốn.

Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ )

Thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ )

Ít gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ )

Hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ )

Rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ )

Chưa rõ (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có)

| Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng             |            |
|------------------------------------------------|------------|
| Nhiễm nấm Candida ở da và niêm mạc             | Thường gặp |
| Phát triển quá mức các sinh vật không nhạy cảm | Chưa rõ    |
| Rối loạn máu và hệ bạch huyết                  |            |

|                                                                  |                |
|------------------------------------------------------------------|----------------|
| Giảm bạch cầu có hồi phục (bao gồm giảm bạch cầu trung tính)     | Hiếm gặp       |
| Giảm tiểu cầu                                                    | Hiếm gặp       |
| Mất bạch cầu hạt có hồi phục                                     | Chưa rõ        |
| Thiếu máu tan huyết                                              | Chưa rõ        |
| Thời gian chảy máu và thời gian prothrombin kéo dài <sup>1</sup> | Chưa rõ        |
| <b>Rối loạn hệ miễn dịch<sup>10</sup></b>                        |                |
| Phù thận kinh mạch                                               | Chưa rõ        |
| Phản vệ                                                          | Chưa rõ        |
| Hội chứng giống bệnh huyết thanh                                 | Chưa rõ        |
| Viêm mạch quá mẫn                                                | Chưa rõ        |
| <b>Rối loạn hệ thần kinh</b>                                     |                |
| Chóng mặt                                                        | Ít gặp         |
| Nhức đầu                                                         | Ít gặp         |
| Tăng hoạt động có hồi phục                                       | Chưa rõ        |
| Cơ giật <sup>2</sup>                                             | Chưa rõ        |
| <b>Rối loạn tiêu hóa</b>                                         |                |
| Tiêu chảy                                                        | Rất thường gặp |
| Buồn nôn <sup>3</sup>                                            | Thường gặp     |
| Nôn                                                              | Thường gặp     |
| Khó tiêu                                                         | Ít gặp         |
| Viêm đại tràng liên quan với kháng sinh <sup>4</sup>             | Chưa rõ        |
| Lưỡi lông đen                                                    | Chưa rõ        |
| <b>Rối loạn gan mật</b>                                          |                |
| Tăng AST và/hoặc ALT <sup>5</sup>                                | Ít gặp         |
| Viêm gan <sup>6</sup>                                            | Chưa rõ        |
| Vàng da ứ mật <sup>6</sup>                                       | Chưa rõ        |
| <b>Rối loạn da và mô dưới da<sup>7</sup></b>                     |                |
| Nổi ban da                                                       | Ít gặp         |
| Ngứa                                                             | Ít gặp         |
| Nổi mề đay                                                       | Ít gặp         |
| Ban đỏ đa dạng                                                   | Hiếm gặp       |
| Hội chứng Stevens-Johnson                                        | Chưa rõ        |
| Hoại tử biểu bì nhiễm độc                                        | Chưa rõ        |
| Viêm da bóng nước tróc vảy                                       | Chưa rõ        |
| Ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) <sup>9</sup>          | Chưa rõ        |
| <b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>                                |                |
| Viêm thận kẽ                                                     | Chưa rõ        |
| Tinh thể niệu <sup>8</sup>                                       | Chưa rõ        |

- 1 Xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG
- 2 Xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG
- 3 Buồn nôn thường gặp hơn, liên quan với các liều uống cao hơn. Nếu có phản ứng về đường tiêu hóa rõ ràng, có thể làm giảm các phản ứng này bằng cách uống Curam vào đầu bữa ăn.
- 4 Bao gồm cả viêm đại tràng màng giả và viêm đại tràng xuất huyết (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG)
- 5 Đã ghi nhận tăng trung bình về AST và/hoặc ALT ở những bệnh nhân điều trị bằng các kháng sinh nhóm beta-lactam, nhưng chưa rõ ý nghĩa của những phát hiện này.
- 6 Những phản ứng này đã được ghi nhận với các penicillin khác và cephalosporin (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG).
- 7 Nếu bất kỳ phản ứng viêm da quá mẫn nào xảy ra, phải ngưng điều trị (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG).
- 8 Xem phần QUÁ LIỀU
- 9 Xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG
- 10 Xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH và CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

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

## QUÁ LIỀU

### Triệu chứng và dấu hiệu quá liều

Những triệu chứng của đường tiêu hóa và rối loạn cân bằng dịch, điện giải có thể rõ rệt. Trong một số trường hợp, đã quan sát thấy tình thể amoxicillin niệu dẫn đến suy thận (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG).

Có giât có thể xảy ra trên những bệnh nhân bị suy chức năng thận hoặc ở những người dùng liều cao.

Đã có báo cáo amoxicillin gây kết tủa trong ống thông bàng quang, chủ yếu sau khi tiêm tĩnh mạch với liều lớn. Nên duy trì kiểm tra đều đặn tình trạng thông suốt (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG).

### Điều trị ngộ độc

Các triệu chứng của đường tiêu hóa có thể được điều trị theo triệu chứng, lưu ý sự cân bằng nước/điện giải.

Amoxicillin/acid clavulanic có thể bị loại khỏi tuần hoàn do thẩm phân máu.

## CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý trị liệu: Thuốc kháng khuẩn nhóm beta-lactam, phối hợp kháng sinh penicillin với chất ức chế beta-lactamase.

Mã ATC: J01CR02.

### Cơ chế tác dụng

Amoxicillin là một penicillin bán tổng hợp (kháng sinh nhóm beta-lactam), ức chế một hoặc nhiều enzyme (thường được gọi là protein gắn penicillin - PBP) trong đường sinh tổng hợp peptidoglycan của vi khuẩn – là một thành phần cấu trúc không thể thiếu của thành tế bào vi khuẩn. Sự ức chế tổng hợp peptidoglycan dẫn đến làm yếu thành tế bào, điều này thường

được theo sau bởi sự ly giải tế bào và chết tế bào.

Amoxicillin dễ bị thoái biến bởi beta-lactamase được tạo ra do các vi khuẩn đề kháng, vì vậy phổ hoạt tính của amoxicillin đơn độc không bao gồm những sinh vật sản xuất các enzyme này.

Acid clavulanic là một beta-lactam có liên quan về cấu trúc với penicillin. Nó bất hoạt một số enzym beta-lactamase do đó ngăn ngừa sự bất hoạt amoxicillin. Acid clavulanic đơn độc không tạo ra tác dụng kháng khuẩn hữu ích trên lâm sàng.

#### **Mối quan hệ Dược động học/Dược lực học (PK/PD)**

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

#### **Cơ chế đề kháng**

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

- Bất hoạt do các beta-lactamase của vi khuẩn mà bản thân chúng không bị ức chế bởi acid clavulanic, bao gồm các nhóm B, C và D.
- Biến đổi của protein gắn penicillin (PBP) làm giảm ái lực của thuốc kháng khuẩn đối với mục tiêu.

Tính không thấm của vi khuẩn hoặc cơ chế bơm thuốc ra có thể dẫn đến hoặc góp phần vào tính đề kháng của vi khuẩn, đặc biệt đối với các vi khuẩn gram âm.

#### **Điểm gãy (Breakpoint)**

Điểm gãy MIC đối với amoxicillin/acid clavulanic là những trị số theo Ủy ban châu Âu về Thử nghiệm tính nhạy cảm kháng khuẩn (EUCAST)

| Sinh vật                                                                                                                                                                                                                                           | Điểm gãy về Tính nhạy cảm ( $\mu\text{g/ml}$ ) |            |          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------|----------|
|                                                                                                                                                                                                                                                    | Nhạy cảm                                       | Trung gian | Đề kháng |
| <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                         | $\leq 1$                                       | -          | $> 1$    |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                          | $\leq 1$                                       | -          | $> 1$    |
| <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                          | $\leq 2$                                       | -          | $> 2$    |
| Staphylococci không có coagulase <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                      | $\leq 0,25$                                    |            | $> 0,25$ |
| <i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                   | $\leq 4$                                       | 8          | $> 8$    |
| <i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>                                                                                                                                                                                                       | $\leq 0,25$                                    | -          | $> 0,25$ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                       | $\leq 0,5$                                     | 1-2        | $> 2$    |
| Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>                                                                                                                                                                                                                  | -                                              | -          | $> 8$    |
| Vi khuẩn kỵ khí Gram âm <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                               | $\leq 4$                                       | 8          | $> 8$    |
| Vi khuẩn kỵ khí Gram dương <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                            | $\leq 4$                                       | 8          | $> 8$    |
| Điểm gãy không liên quan loài <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                         | $\leq 2$                                       | 4-8        | $> 8$    |
| <sup>1</sup> Các trị số đã được báo cáo là đối với các nồng độ Amoxicillin. Đối với các mục đích thử nghiệm về tính nhạy cảm, nồng độ Acid clavulanic được cố định là 2 mg/l.<br><sup>2</sup> Các trị số đã được báo cáo là nồng độ của Oxacillin. |                                                |            |          |

- 3 Các trị số điểm gãy trong bảng dựa trên các điểm gãy đối với Ampicillin.  
4 Điểm gãy về sự đề kháng  $R > 8$  mg/l bảo đảm rằng tất cả các chủng phân lập có cơ chế đề kháng đều được báo cáo là đề kháng.  
5 Các trị số điểm gãy trong bảng dựa trên điểm gãy đối với Benzylpenicillin.

Tỷ lệ đề kháng có thể thay đổi về mặt địa lý và theo thời gian đối với các loài được chọn và thông tin địa phương về sự đề kháng là điều mong muốn, đặc biệt khi điều trị các nhiễm khuẩn nặng. Khi cần thiết, nên tìm lời khuyên của chuyên gia trong trường hợp tỷ lệ đề kháng ở địa phương lớn đến mức mà lợi ích của thuốc trong ít nhất một số loại nhiễm khuẩn vẫn không rõ rệt.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Các loài nhạy cảm thường gặp                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <u>Vi khuẩn Gram dương ưa khí</u><br><i>Enterococcus faecalis</i><br><i>Gardnerella vaginalis</i><br><i>Staphylococcus aureus</i> (nhạy cảm với methicillin) £<br><i>Staphylococci</i> không có coagulase (nhạy cảm với methicillin)<br><i>Streptococcus agalactiae</i><br><i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup><br><i>Streptococcus pyogenes</i> và các streptococcus tan huyết beta khác<br>Nhóm <i>Streptococcus viridans</i> |
| <u>Vi khuẩn Gram âm ưa khí</u><br><i>Capnocytophaga</i> spp.<br><i>Eikenella corrodens</i><br><i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup><br><i>Moraxella catarrhalis</i><br><i>Pasteurella multocida</i><br><br><u>Vi khuẩn kỵ khí</u><br><i>Bacteroides fragilis</i><br><i>Fusobacterium nucleatum</i><br><i>Prevotella</i> spp.                                                                                                       |
| Các loài mà sự đề kháng mắc phải có thể là một vấn đề                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <u>Vi khuẩn Gram dương ưa khí</u><br><i>Enterococcus faecium</i> \$<br><br><u>Vi khuẩn Gram âm ưa khí</u><br><i>Escherichia coli</i><br><i>Klebsiella oxytoca</i><br><i>Klebsiella pneumoniae</i><br><i>Proteus mirabilis</i><br><i>Proteus vulgaris</i>                                                                                                                                                                                |
| Các sinh vật vốn có đề kháng                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Vi khuẩn Gram âm ưa khí

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

Các vi sinh vật khác

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

\$ Tính nhạy cảm trung gian tự nhiên không có cơ chế đề kháng mắc phải.

£ Tất cả staphylococcus đề kháng với methicillin đều đề kháng với amoxicillin/acid clavulanic.

1 Dạng trình bày amoxicillin/acid clavulanic này có thể không thích hợp để điều trị *Streptococcus pneumoniae* đề kháng với penicillin (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG VÀ CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG**).

2 Đã có báo cáo về các chủng giảm tính nhạy cảm ở một số nước trong Liên minh châu Âu (EU) với tần suất cao hơn 10%.

## CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

### Hấp thu

Amoxicillin và acid clavulanic phân ly hoàn toàn trong dung dịch nước ở pH sinh lý. Cả hai thành phần này được hấp thu nhanh và tốt bằng đường uống. Amoxicillin/acid clavulanic được hấp thu tối ưu khi uống vào đầu bữa ăn. Sau khi dùng đường uống, amoxicillin và acid clavulanic có sinh khả dụng khoảng 70%. Dữ liệu trong huyết tương của cả hai thành phần tương tự nhau và thời gian đạt đến nồng độ đỉnh trong huyết tương (Tmax) trong mỗi trường hợp khoảng 1 giờ.

Các kết quả dược động học đối với một nghiên cứu trong đó amoxicillin/acid clavulanic (viên nén 500 mg/125 mg, 2 lần/ngày) được dùng lúc đói cho các nhóm người tình nguyện khỏe mạnh được trình bày dưới đây.

| Các thông số dược động học trung bình ( $\pm$ độ lệch chuẩn, SD) |      |                    |               |                   |                 |
|------------------------------------------------------------------|------|--------------------|---------------|-------------------|-----------------|
| Hoạt chất được dùng                                              | Liều | Cmax               | Tmax *        | AUC (0-24 giờ)    | T 1/2           |
|                                                                  | (mg) | ( $\mu$ g/ml)      | (giờ)         | ( $\mu$ g.giờ/ml) | (giờ)           |
| Amoxicillin                                                      |      |                    |               |                   |                 |
| AMX/CA<br>500/125 mg                                             | 500  | 7.19<br>$\pm$ 2.26 | 1.5 (1.0-2.5) | 53,5 $\pm$ 8.87   | 1.15 $\pm$ 0.20 |
| Acid clavulanic                                                  |      |                    |               |                   |                 |
| AMX/CA<br>500 mg/125 mg                                          | 125  | 2.40<br>$\pm$ 0.83 | 1.5 (1.0-2.0) | 15.72 $\pm$ 3.86  | 0.98 $\pm$ 0.12 |

AMX – amoxicillin, CA – acid clavulanic  
\* Trung bình (phạm vi)

Nồng độ trong huyết thanh của amoxicillin và acid clavulanic đạt được với amoxicillin/acid clavulanic giống với nồng độ đạt được khi sử dụng các liều tương đương amoxicillin hoặc acid clavulanic đơn độc bằng đường uống.

### 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 khoảng 0,3-0,4 lít/kg đối với amoxicillin và khoảng 0,2 lít/kg đối với acid clavulanic.

Sau khi dùng đường tĩnh mạch, cả amoxicillin và acid clavulanic được tìm thấy trong túi mật, mô ổ bụng, da, mỡ, mô cơ, dịch hoạt dịch, dịch màng bụng, mật và mù. Amoxicillin không phân bố thích đáng vào dịch não tủy.

Những nghiên cứu từ động vật cho thấy không có bằng chứng của sự giữ lại trong mô chất dẫn xuất từ thuốc có ý nghĩa thống kê đối với mỗi thành phần. Amoxicillin, giống như hầu hết các penicillin, có thể tìm thấy trong sữa mẹ. Các lượng vết acid clavulanic cũng có thể phát hiện trong sữa mẹ (xem phần 4.6).

Cả amoxicillin và acid clavulanic đã được chứng minh là qua được hàng rào nhau thai (xem phần 4.6).

### Biến đổi sinh học

Amoxicillin được thải trừ một phần qua nước tiểu dưới dạng acid penicilloic bất hoạt với số lượng tương đương với 10-25% của liều ban đầu. Acid clavulanic được chuyển hóa mạnh ở người và được đào thải qua nước tiểu và phân dưới dạng carbon dioxide trong khí thở ra.

### Thải trừ

Đường bài tiết chính đối với amoxicillin là qua thận, trong khi acid clavulanic bài tiết chính do các cơ chế qua thận và không qua thận.

Amoxicillin/acid clavulanic có thời gian bán thải trung bình khoảng một giờ và độ thanh thải toàn phần trung bình khoảng 25 lít/giờ ở những người khỏe mạnh. Khoảng 60-70% lượng amoxicillin và 40-65% lượng acid clavulanic bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu trong 6 giờ đầu sau khi dùng một liều đơn viên nén amoxicillin/acid clavulanic 250 mg/125 mg hoặc 500 mg/125 mg. Những nghiên cứu khác nhau đã ghi nhận sự bài tiết qua nước tiểu là 50-85% đối với amoxicillin và trong khoảng 27-60% đối với acid clavulanic sau một khoảng thời gian 24 giờ. Trong trường hợp acid clavulanic, lượng thuốc lớn nhất được bài tiết trong 2 giờ đầu sau khi dùng thuốc.

Sử dụng đồng thời với probenecid làm chậm sự bài tiết amoxicillin nhưng không làm chậm sự bài tiết acid clavulanic qua thận (xem phần TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC).

### Tuổi

Thời gian bán thải của amoxicillin giống nhau đối với trẻ khoảng 3 tháng đến 2 tuổi, trẻ lớn hơn và người lớn. Đối với trẻ rất nhỏ (bao gồm cả trẻ sinh non) trong tuần đầu tiên của cuộc

đời, khoảng cách dùng thuốc không nên vượt quá 2 lần/ngày do đường bài tiết qua thận còn non yếu. Vì những bệnh nhân lớn tuổi có nhiều khả năng bị suy giảm chức năng thận, cần thận trọng khi chọn liều và sự theo dõi chức năng thận có thể hữu ích.

#### **Giới**

Sau khi dùng amoxicillin/acid clavulanic đường uống cho các đối tượng nam và nữ khỏe mạnh, giới tính không ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê về các thông số dược động học của amoxicillin hoặc acid clavulanic.

#### **Suy thận**

Độ thanh thải amoxicillin/acid clavulanic toàn phần trong huyết thanh giảm tỷ lệ với giảm chức năng thận. Sự giảm độ thanh thải của thuốc rõ rệt hơn đối với amoxicillin so với acid clavulanic, vì tỷ lệ amoxicillin cao hơn được bài tiết qua đường thận. Vì vậy liều dùng trong suy thận phải ngăn ngừa được sự tích lũy amoxicillin quá mức trong khi vẫn duy trì nồng độ acid clavulanic đầy đủ (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**).

#### **Suy gan**

Những bệnh nhân bị suy gan nên thận trọng về liều dùng và theo dõi chức năng gan ở những khoảng cách đều đặn.

#### **TƯƠNG Kỵ**

Không

#### **HẠN DÙNG**

2 năm kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng đã ghi trên bao bì.

#### **ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN**

Bảo quản dưới 30°C, nơi khô ráo.

#### **NHÀ SẢN XUẤT**

Lek Pharmaceuticals d.d.,  
Perzonalj 47, SI-2391 Prevalje, Slovenia

Tờ hướng dẫn sử dụng đã được duyệt lần cuối vào tháng 10, 2013.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi bác sĩ/dược sĩ. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em.



PHÓ CỤC TRƯỞNG  
*Nguyễn Văn Thanh*