

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx_Thuốc kê đơn

1. TÊN THUỐC:

CURAM® 1000 mg

2. CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

3. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần dược chất:

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Amoxicillin (dưới dạng amoxicillin trihydrat) 875 mg

Acid clavulanic (dưới dạng kali clavulanat) 125 mg

Thành phần tá dược:

Silic dioxyd dạng keo, magnesi stearat, talc, povidon (K25), cellulose vi tinh thể, natri croscarmellose, triethyl citrat, hypromellose, ethylcellulose, natri lauryl sulphat, cetyl alcol, titan dioxyd.

4. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim màu trắng đến vàng nhạt, hình thuẫn, hai mặt lõm và có khắc vạch ở cả hai mặt.

5. CHỈ ĐỊNH

Curam 1000 mg được sử dụng cho người lớn và trẻ em để điều trị các nhiễm khuẩn như:

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

Việc sử dụng nên được cân nhắc theo các hướng dẫn chính thức về sử dụng thích hợp thuốc kháng sinh.

6. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều lượng được thể hiện qua hàm lượng amoxicillin/acid clavulanic ngoại trừ trường hợp liều được chỉ rõ dưới dạng một thành phần đơn lẻ.

Liều Curam 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 KHI DÙNG THUỐC)
- 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 amoxicillin/acid clavulanic (ví dụ những dạng cung cấp 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 KHI DÙNG THUỐC và ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰCH HỌC).

Đối với người lớn và trẻ em cân nặng trên 40 kg, công thức Curam này cung cấp tổng liều 1.750 mg amoxicillin/ 250 mg acid clavulanic khi dùng 2 lần/ngày và 2.625 mg amoxicillin/ 375 mg acid clavulanic khi dùng 3 lần/ngày, khi được dùng như khuyến cáo dưới đây.

Đối với trẻ em cân nặng dưới 40 kg, công thức Curam này cung cấp liều tối đa 1.000 - 2.800 mg amoxicillin/ 143 - 400 mg acid clavulanic hàng ngày, khi được dùng như khuyến cáo dưới đây. Nếu xét thấy cần sử dụng một liều amoxicillin hàng ngày cao hơn, khuyến cáo chọn một chế phẩm khác để tránh dùng liều cao acid clavulanic hàng ngày không cần thiết (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC và ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰCH HỌC).

Thời gian điều trị nên được xác định theo đáp ứng của bệnh nhân. Một số trường hợp nhiễm khuẩn (ví dụ viêm tủy xương) 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 KHI DÙNG THUỐC ĐIỀU TRỊ KÉO DÀI).

Người lớn và trẻ em cân nặng từ 40 kg trở lên

Người lớn và trẻ em cân nặng từ 40 kg trở lên

Liều khuyến cáo:

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

Trẻ em cân nặng dưới 40 kg

Trẻ em có thể được điều trị với viên nén Curam, hỗn dịch hoặc dạng gói dành cho trẻ em.

Liều khuyến cáo:

- 25 mg/3,6 mg/kg/ngày đến 45 mg/6,4 mg/kg/ngày, chia làm 2 lần/ngày;
- Liều lên đến 70 mg/ 10 mg/kg/ngày, chia làm 2 lần/ngày có thể được cân nhắc cho một vài nhiễm khuẩn (như viêm tai giữa, viêm xoang và nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới).

Bảng dưới đây trình bày liều nhận được (mg/kg cân nặng) trên trẻ em cân nặng từ 25 kg đến 40 kg khi dùng một viên nén 875 mg/125 mg:

Cân nặng [kg]	40	35	30	25	Liều đơn được khuyến cáo [mg/kg cân nặng] (xem phần trên)
Amoxicillin [mg/kg cân nặng]/ liều đơn (viên nén 875 mg/125 mg)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 – 22,5 (lên đến 35)
Acid clavulanic [mg/kg cân nặng]/ liều đơn (viên nén 875 mg /125 mg)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 – 3,2 (lên đến 5)

Trẻ em cân nặng dưới 25 kg tốt nhất nên điều trị bằng amoxicillin/acid clavulanic dạng hỗn dịch uống hoặc dạng gói dành cho trẻ em.

Hiện không có dữ liệu lâm sàng về liều dùng của amoxicillin/acid clavulanic (công thức 7:1) cao hơn 45 mg/6,4 mg/kg/ngày đối với trẻ em dưới 2 tuổi.

Không có dữ liệu lâm sàng về amoxicillin/acid clavulanic 7:1 trên bệnh nhân dưới 2 tháng tuổi. Do đó chưa có khuyến cáo về liều trên đối tượng này.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (ClCr) lớn hơn 30 ml/phút. Trên bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút, không khuyến cáo sử dụng amoxicillin/acid clavulanic tỉ lệ 7:1 do chưa có các khuyến cáo về hiệu chỉnh liều.

Suy gan

Cần thận trọng về liều dùng và theo dõi chức năng gan đều đặn (xem các phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH và CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Cách dùng

- Thuốc được dùng đường uống.
- Thuốc được dùng cùng với bữa ăn để giảm thiểu khả năng không dung nạp của đường tiêu hóa.
- Có thể bắt đầu điều trị bằng đường tiêm theo Tóm tắt Đặc tính sản phẩm của công thức dùng đường tĩnh mạch và được tiếp tục với chế phẩm dùng đường uống.

7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với hoạt chất, với nhóm penicillin hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Có tiền sử bị phản ứng quá mẫn tức khắc nặng (ví dụ phản ứng phản vệ) với bất kỳ kháng sinh beta-lactam nào (ví dụ cephalosporin, carbapenem hoặc monobactam). Có tiền sử bị vàng da/suy gan do amoxicillin/acid clavulanic (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC).

8. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Trước khi bắt đầu điều trị bằng amoxicillin/acid clavulanic, cần tiến hành điều tra cẩn thận các phản ứng quá mẫn trước đó với penicillin, cephalosporin hoặc các kháng sinh beta-lactam khác (xem các phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH và TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC).

Đã có báo cáo về các ca quá mẫn nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong (bao gồm phản ứng dạng phản vệ và các phản ứng có hại nghiêm trọng trên da) ở những bệnh nhân điều trị bằng penicillin. Các phản ứng này thường xảy ra ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với penicillin và có cơ địa dị ứng. Nếu xảy ra bất kỳ phản ứng dị ứng nào, phải dừng điều trị bằng amoxicillin/acid clavulanic ngay lập tức và áp dụng các biện pháp điều trị thay thế thích hợp.

Trong trường hợp nhiễm trùng được chứng minh là do những vi

SỬ DỤNG THUỐC

khẩn nhạy cảm với amoxicillin, nên cân nhắc để chuyển từ amoxicillin/acid clavulanic sang amoxicillin dựa theo hướng dẫn chính thức.

Dạng trình bày Curam này không thích hợp sử dụng khi có nguy cơ cao về tác nhân gây bệnh giảm tính nhạy cảm hoặc đề kháng với nhóm beta-lactam mà không qua trung gian nhạy cảm beta-lactam – bị ức chế bởi acid clavulanic. Không nên dùng dạng trình bày này để điều trị *S. pneumoniae* đề kháng penicillin.

Có giât có thể xảy ra ở bệnh nhân suy thận hoặc ở bệnh nhân dùng liều cao (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC).

Nên tránh sử dụng amoxicillin/acid clavulanic nếu nghi ngờ tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn do xuất hiện phát ban dạng sởi sau khi sử dụng amoxicillin.

Sử dụng đồng thời allopurinol trong thời gian điều trị với amoxicillin có thể làm tăng nguy cơ xảy ra phản ứng dị ứng ở da.

Sử dụng thuốc trong thời gian dài có thể gây ra sự phát triển quá mức của các vi khuẩn không nhạy cảm.

Sự xuất hiện của sốt ban đỏ toàn thân kết hợp với mụn khi bắt đầu điều trị có thể là triệu chứng của hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). Nếu phản ứng này xảy ra cần dừng ngay việc điều trị bằng Curam và chống chỉ định với việc sử dụng amoxicillin.

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

Những vấn đề ở gan đã được báo cáo chủ yếu ở nam giới và người cao tuổi, có thể liên quan đến việc điều trị kéo dài. Rất hiếm khi có báo cáo về những vấn đề này ở trẻ em. Ở tất cả các nhóm đối tượng, những dấu hiệu và triệu chứng về gan thường xảy ra trong hoặc ngay sau khi điều trị, nhưng ở một số trường hợp nó có thể xuất hiện vài tuần sau khi kết thúc điều trị. Chúng thường tự phục hồi. Những vấn đề ở gan cũng có thể nặng và trong một số trường hợp hiếm gặp đã có báo cáo về tử vong. Những trường hợp này hầu hết xảy ra ở những bệnh nhân bị bệnh nặng hoặc dùng đồng thời với các thuốc đã được biết có nguy cơ gây độc cho gan (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC).

Viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh đã được báo cáo với hầu hết các thuốc kháng khuẩn bao gồm amoxicillin và có thể phân loại độ nặng từ nhẹ đến đe dọa tính mạng (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). Vì vậy, điều quan trọng là cần cân nhắc chẩn đoán này ở những bệnh nhân có biểu hiện tiêu chảy trong hoặc sau khi điều trị bằng kháng sinh. Nếu xảy ra viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh, cần dừng Curam ngay lập tức, hỏi ý kiến bác sĩ và bắt đầu một trị liệu thích hợp. Chống chỉ định các thuốc làm giảm nhu động ruột trong trường hợp này.

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

Kéo dài thời gian prothrombin đã được báo cáo trong một số hiếm trường hợp ở bệnh nhân dùng amoxicillin/acid clavulanic. Cần theo dõi thích hợp khi dùng đồng thời thuốc chống đông máu. Có thể cần điều chỉnh liều của thuốc chống đông đường uống để duy trì nồng độ mong muốn của thuốc chống đông (xem các phần TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC và TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC).

Ở bệnh nhân bị suy thận, cần điều chỉnh liều phù hợp với mức độ suy thận (xem phần LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG).

Ở bệnh nhân giảm lượng nước tiểu, rất ít khi quan sát thấy tinh thể niệu, thường xảy ra ở bệnh nhân dùng thuốc đường tiêm. Trong khi dùng amoxicillin liều cao, nên duy trì đủ lượng nước uống và nước tiểu để giảm thiểu nguy cơ tinh thể amoxicillin niệu. Ở bệnh nhân có ống thông bàng quang, nên duy trì việc kiểm tra thường xuyên (xem phần QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ).

Trong thời gian điều trị với amoxicillin, nên sử dụng phương pháp enzym glucose oxidase khi kiểm tra glucose trong nước tiểu vì kết quả dương tính giả có thể xảy ra với phương pháp không dùng enzym.

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

Đã có báo cáo về kết quả thử nghiệm dương tính khi sử dụng thử nghiệm Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA ở bệnh nhân dùng amoxicillin/acid clavulanic, những người đã được khẳng định là không nhiễm *Aspergillus*. Phản ứng chéo giữa các polysaccharid không-*Aspergillus* và polyfuranose với thử nghiệm Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA đã được báo cáo. Vì vậy, kết quả dương tính ở bệnh nhân sử dụng amoxicillin/acid clavulanic cần được diễn giải một cách thận trọng và khẳng định bằng các phương pháp chẩn đoán khác.

Thông tin quan trọng về một số thành phần của Curam 1000 mg

Thông tin quan trọng về một số thành phần của Curam 1000 mg

Curam 1000 mg có chứa 0,63 mmol (24,5 mg) kali mỗi viên. Cần cân nhắc điều này nếu có các vấn đề về thận hay đang trong chế độ ăn có kiểm soát kali.

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

Phụ nữ có thai

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với việc mang thai, phát triển phôi/bào thai, quá trình sinh con hoặc phát triển sau sinh. Dữ liệu hạn chế trong 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 lẻ ở phụ nữ sinh non, vỡ ối sớm, đã có báo cáo rằng việc điều trị dự phòng bằng amoxicillin/acid clavulanic có thể liên quan tới việc tăng nguy cơ viêm ruột hoại tử ở trẻ sơ sinh. Nên tránh sử dụng thuốc trong thai kỳ, trừ khi được cân nhắc là cần thiết bởi thầy thuốc.

Phụ nữ cho con bú

Cả hai chất đều được bài tiết qua sữa mẹ (chưa rõ các tác động của acid clavulanic đối với trẻ sơ sinh đang bú mẹ). Do đó, tiêu chảy và nhiễm nấm ở niêm mạc có thể xảy ra ở trẻ bú mẹ, có thể phải dừng cho con bú. Khả năng nhạy cảm cần được tính đến.

Amoxicillin/acid clavulanic chỉ nên sử dụng trong thời kỳ cho con bú sau khi được cân nhắc nguy cơ/lợi ích bởi thầy thuốc.

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

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

11. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác

Thuốc chống đông đang uống

Thuốc chống đông dạng uống và kháng sinh penicillin đã được sử dụng rộng rãi trong thực tế và không có báo cáo về tương tác. Tuy nhiên, trong y văn có những ca tăng tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR) ở những bệnh nhân duy trì sử dụng acenocoumarol hoặc warfarin và được kê thêm amoxicillin. Nếu việc dùng đồng thời là cần thiết, nên theo dõi cẩn thận thời gian prothrombin hoặc INR khi dùng thêm hoặc ngừng sử dụng amoxicillin. Ngoài ra, có thể cần điều chỉnh liều thuốc chống đông đường uống (xem các phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC và TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC).

Methotrexat

Penicillin có thể làm giảm sự bài tiết methotrexat gây tăng nguy cơ độc tính.

Probenecid

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời với probenecid. Probenecid làm giảm bài tiết amoxicillin ở ống thận. Sử dụng đồng thời với probenecid có thể gây tăng và kéo dài nồng độ amoxicillin trong máu nhưng không ảnh hưởng đến nồng độ acid clavulanic.

Mycophenolat mofetil

Ở những bệnh nhân sử dụng mycophenolat mofetil, đã có báo cáo về việc giảm nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính là acid mycophenolic (MPA) xấp xỉ 50% khi sử dụng amoxicillin và acid clavulanic đường uống. Sự thay đổi trong mức khởi đầu liều có thể không đại diện chính xác cho sự thay đổi tổng thể mức phơi nhiễm MPA. Do đó, sự thay đổi liều mycophenolat mofetil thông thường không cần thiết trong trường hợp không có bằng chứng lâm sàng trong việc rối loạn chức năng cấy ghép. Tuy nhiên, việc theo dõi chặt chẽ cần được thực hiện trong suốt quá trình dùng đồng thời các thuốc và một thời gian ngắn sau khi kết thúc điều trị bằng kháng sinh.

Tương kỵ: Không áp dụng.

12. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tác dụng không mong muốn thường được báo cáo là tiêu chảy, buồn nôn và nôn.

Các tác dụng không mong muốn được thu thập từ các nghiên cứu lâm sàng và báo cáo sau khi lưu hành của amoxicillin/acid clavulanic, được sắp xếp theo hệ cơ quan của MedDRA và được liệt kê dưới đây.

Các từ dưới đây được sử dụng để phân loại mức độ xuất hiện của các tác dụng không mong muốn:

Rất thường gặp	(≥ 1/10)
Thường gặp	(≥ 1/100 đến < 1/10)
Ít gặp	(≥ 1/1.000 đến < 1/100)
Hiếm gặp	(≥ 1/10.000 đến < 1/1.000)
Rất hiếm gặp	(< 1/10.000)
Chưa biết	(không thể đánh giá dựa trên dữ liệu hiện có)

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng

Thường gặp:	Nhiễm nấm <i>Candida</i> ở niêm mạc
Chưa biết:	Sự phát triển quá mức của các vi khuẩn không nhạy cảm

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Hiếm gặp: Giảm tế bào bạch cầu có hồi phục (bao gồm 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 prothrombin¹

Rối loạn hệ miễn dịch¹⁰

Chưa biết: Phù mạch thần kinh, sốc phản vệ, hội chứng giống bệnh huyết thanh, viêm mạch quá mẫn

Rối loạn hệ thần kinh

Ít gặp: Chóng mặt, đau đầu

Chưa biết: Tăng động có hồi phục, co giật², viêm màng não vô trùng

Rối loạn hệ tiêu hóa

Rất thường gặp: Tiêu chảy

Thường gặp: Buồn nôn³, nôn

Ít gặp: Khó tiêu

Chưa biết: Viêm đại tràng do kháng sinh⁴, lưỡi đen

Rối loạn gan mật

Ít gặp: Tăng chỉ số AST và/hoặc ALT

Chưa biết: Viêm gan⁵, vàng da ứ mật⁶

Rối loạn da và các mô dưới da⁷

Ít gặp: Ban da, ngứa, mề đay

Hiếm gặp: Hồng ban đa dạng

Chưa biết: Hội chứng *Stevens-Johnson*, hoại tử thượng bì nhiễm độc, viêm da bóng nước tróc vảy, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP)⁸, phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ưa acid và những triệu chứng toàn thân (DRESS)

Rối loạn thận và tiết niệu

Chưa biết: Viêm thận kẽ, tinh thể niệu⁹

¹ Xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DỪNG THUỐC

² Xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DỪNG THUỐC

³ Buồn nôn thường liên quan đến dùng liều cao. Nếu các phản ứng của đường tiêu hóa rõ ràng, có thể làm giảm chúng bằng cách dùng Curam cùng với thức ăn

⁴ Bao gồm viêm đại tràng giả mạc và viêm đại tràng xuất huyết (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DỪNG THUỐC)

⁵ Sự tăng AST và/hoặc ALT ở mức trung bình cần được chú ý trên những bệnh nhân điều trị bằng kháng sinh nhóm beta-lactam, tuy nhiên mức ý nghĩa của hiện tượng này chưa được biết rõ

⁶ Những triệu chứng này cần được chú ý với các thuốc nhóm penicillin và cephalosporin khác (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DỪNG THUỐC)

⁷ Nếu xảy ra bất kỳ phản ứng viêm da tăng mẫn cảm nào, cần ngừng việc dùng thuốc (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DỪNG THUỐC)

⁸ Xem phần QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

⁹ Xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DỪNG THUỐC

¹⁰ Xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH và CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DỪNG THUỐC

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

13. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng và dấu hiệu của quá liều

Biểu hiện của quá liều có thể là các triệu chứng ở đường tiêu hóa và rối loạn cân bằng nước và điện giải. Đã quan sát thấy tinh thể amoxicillin niệu, trong một vài trường hợp có thể dẫn đến suy thận (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DỪNG THUỐC).

Co giật có thể xảy ra ở bệnh nhân suy thận hoặc trong những trường hợp sử dụng liều cao.

Đã có báo cáo về việc amoxicillin kết tủa trong ống thông bàng quang, chủ yếu là sau khi dùng đường tĩnh mạch liều cao. Nên duy trì việc kiểm tra thường xuyên ống thông (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DỪNG THUỐC).

Cách xử trí

Các triệu chứng ở đường tiêu hóa có thể được điều trị theo triệu chứng, nên chú ý đến cân bằng nước/điện giải.

Amoxicillin/acid clavulanic có thể được loại bỏ khỏi vòng tuần hoàn bằng lọc máu.

14. ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC

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

Mã ATC: J01CR02.

Cơ chế tác dụng

Amoxicillin là một penicillin bán tổng hợp (nhóm kháng sinh beta-lactam) ức chế một hoặc nhiều enzym (thường được gọi là protein gắn penicillin, PBPs) trong con đường sinh tổng hợp peptidoglycan của vi khuẩn, là thành phần cấu trúc không thể thiếu của thành tế bào vi khuẩn. Ức chế tổng hợp peptidoglycan dẫn đến làm suy yếu thành tế bào, sau đó là ly giải và chết tế bào.

Amoxicillin dễ bị phân hủy bởi enzym beta-lactamase được sản xuất bởi các vi khuẩn đề kháng và do đó phổ tác dụng của amoxicillin đơn thuần không bao gồm các vi khuẩn sản xuất enzym này.

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

Mối quan hệ dược động học – dược lực học

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

Cơ chế đề kháng

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

- Bất hoạt bởi enzym beta-lactamase của vi khuẩn mà enzym này không bị ức chế bởi acid clavulanic, bao gồm nhóm B, C và D.
- Thay đổi các protein gắn penicillin (PBPs), làm giảm ái lực của kháng sinh với đích tác động. Tính chống thấm của vi khuẩn hoặc cơ chế bơm tống thuốc có thể gây ra hoặc góp phần vào sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn, đặc biệt ở vi khuẩn Gram âm.

Nồng độ ngưỡng

Nồng độ ngưỡng ức chế tối thiểu của amoxicillin/acid clavulanic được tuân theo Thử nghiệm của Ủy ban Châu Âu về tính nhạy cảm kháng khuẩn (EUCAST).

Vi khuẩn	Nồng độ ngưỡng nhạy cảm (µg/ml)		
	Nhạy cảm	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
Staphylococci âm tính với coagulase 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
Nồng độ ngưỡng không liên quan đến loài ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Các giá trị ghi nhận được là cho nồng độ amoxicillin, đối với mục đích thử nghiệm tính nhạy cảm, nồng độ acid clavulanic được cố định ở 2 mg/l.

² Các giá trị ghi nhận được là cho nồng độ oxacillin.

³ Giá trị nồng độ ngưỡng trong bảng được dựa vào giá trị nồng độ ngưỡng của ampicillin.

⁴ Nồng độ ngưỡng đề kháng R > 8 mg/l đảm bảo rằng tất cả các chủng phân lập với các cơ chế kháng thuốc được báo cáo đề kháng.

⁵ Các giá trị nồng độ ngưỡng trong bảng là dựa trên nồng độ ngưỡng của benzylpenicillin.

Tỷ lệ đề kháng kháng sinh có thể thay đổi theo từng vùng địa lý và thời gian đối với các chủng vi khuẩn được lựa chọn và thông tin về sự kháng thuốc ở địa phương là cần thiết, đặc biệt khi điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng. Nếu cần thiết, cần tìm kiếm sự tư vấn của các chuyên gia vì tỷ lệ kháng thuốc tại địa phương thật sự hữu ích đối với những tác nhân còn đang nghi ngờ trong điều trị một số bệnh nhiễm trùng.

Các chủng nhạy cảm thường gặp

Vi khuẩn hiếu khí Gram dương

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (nhạy cảm methicillin)^c

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes và các liên cầu tan huyết beta khác

Nhóm *Streptococcus viridans*

Vi khuẩn hiếu khí Gram âm

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Vi khuẩn kỵ khí

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Các loài kháng thuốc mắc phải có thể là vấn đề

Vi khuẩn hiếu khí Gram dương

Enterococcus faecium^{*}

Vi khuẩn hiếu khí Gram âm

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Vi khuẩn kháng thuốc nội sinh

Vi khuẩn hiếu khí Gram âm

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas sp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Các vi khuẩn khác

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

^{*} Nhạy cảm trung gian tự nhiên, không có cơ chế đề kháng mắc phải.

[†] Tất cả staphylococci kháng methicillin đều kháng amoxicillin/acid clavulanic.

¹ *Streptococcus pneumoniae* đã đề kháng penicillin không nên điều trị bằng sản phẩm này.

² Các chủng giảm nhạy cảm đã được báo cáo ở một vài nước EU với tần suất trên 10%.

15. 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 đều được hấp thu nhanh và tốt bằng đường uống. Sau khi dùng đường uống, sinh khả dụng của amoxicillin và acid clavulanic khoảng 70%. Dữ liệu trong huyết tương của hai thành phần tương tự nhau và thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max}) khoảng 1 giờ.

Kết quả nghiên cứu dược động học, trong đó amoxicillin/acid clavulanic (viên nén 875 mg/125 mg dùng 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: Giá trị trung bình ($\pm$ độ lệch chuẩn SD)					
Hoạt chất sử dụng	Liều dùng (mg)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max} [*] (giờ)	AUC _(0-24 giờ) (μ g.giờ/ml)	$T_{1/2}$ (giờ)
Amoxicillin					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 $\pm$ 2,78	1,5 (1,0-2,5)	53,52 $\pm$ 12,31	1,19 $\pm$ 0,21
Acid clavulanic					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 $\pm$ 0,99	1,25 (1,0 - 2,0)	10,16 $\pm$ 3,04	0,96 $\pm$ 0,12
AMX - amoxicillin, CA - acid clavulanic					
[*] Giá trị trung bình (khoảng)					

Nồng độ amoxicillin và acid clavulanic trong huyết thanh đạt được khi uống dạng kết hợp amoxicillin/acid clavulanic cũng tương tự như liều tương đương amoxicillin hoặc acid clavulanic khi dùng riêng lẻ.

Phân bố

Khoảng 25% acid clavulanic và 18% amoxicillin trong huyết tương liên 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 truyền tĩnh mạch, cả amoxicillin và acid clavulanic đều được tìm thấy trong túi mật, mô bụng, da, mỡ, mô cơ, chất hoạt dịch và dịch phúc mạc, mật và mủ. Amoxicillin không phân bố tốt vào dịch não tủy.

Từ các nghiên cứu trên động vật, không có bằng chứng cho thấy các chất chuyển hóa của từng thành phần thuốc bị giữ lại đáng kể ở mô.

Amoxicillin, giống như hầu hết các penicillin, có thể được tìm thấy trong sữa mẹ. Một lượng nhỏ acid clavulanic cũng có thể được phát hiện trong sữa mẹ (xem phần SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ).

Cả amoxicillin và acid clavulanic đã được chứng minh là qua được hàng rào nhau thai (xem phần SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ).

Chuyển hóa

Amoxicillin bài tiết một phần trong nước tiểu dưới dạng acid penicilloic không có hoạt tính với khoảng 10 - 25% liều ban đầu. Phần lớn acid clavulanic được chuyển hóa ở người, được thải trừ trong nước tiểu và phân và dưới dạng khí carbon dioxid trong khi thở ra.

Thải trừ

Amoxicillin được thải trừ chính qua thận, trong khi acid clavulanic được thải trừ qua thận và cả không qua thận.

Thời gian bán thải trung bình của amoxicillin/acid clavulanic khoảng một giờ và độ thanh thải toàn phần trung bình xấp xỉ 25 lít/giờ ở người khỏe mạnh. Khoảng 60 - 70% amoxicillin và 40 - 65% acid clavulanic được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi trong 6 giờ đầu tiên sau khi sử dụng liều đơn amoxicillin/acid clavulanic 250 mg/125 mg hoặc 500 mg/125 mg. Nhiều nghiên cứu cho thấy lượng bài tiết qua nước tiểu khoảng 50 - 85% đối với amoxicillin và 27 - 60% đối với acid clavulanic trong khoảng thời gian 24 giờ. Trong trường hợp của acid clavulanic, một lượng lớn thuốc được bài tiết trong 2 giờ đầu tiên sau khi dùng thuốc.

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

Tuổi

Thời gian bán thải của amoxicillin là tương tự đối với trẻ từ 3 tháng đến 2 tuổi, trẻ lớn hơn và người trưởng thành. Đối với trẻ rất nhỏ (bao gồm cả trẻ sinh non thiếu tháng) trong tuần đầu tiên chào đời, khoảng cách liều không được vượt quá 2 lần/ngày do sự đào thải qua thận chưa hoàn chỉnh. Bởi vì chức năng thận có thể giảm ở người lớn tuổi, cần thận trọng trong việc chọn liều và nên theo dõi chức năng thận.

Giới tính

Sau khi dùng đường uống amoxicillin/acid clavulanic ở nam giới và phụ nữ khỏe mạnh, giới tính không có ảnh hưởng đáng kể trên được động học của cả amoxicillin và acid clavulanic.

Suy thận

Độ thanh thải huyết thanh toàn phần của amoxicillin/acid clavulanic giảm tỉ lệ với mức độ suy giảm chức năng thận. Độ thanh thải của amoxicillin giảm rõ rệt hơn so với acid clavulanic vì amoxicillin được bài tiết qua thận với tỷ lệ cao hơn. Liều dùng trong trường hợp suy thận phải được điều chỉnh để ngăn chặn sự tích tụ quá mức của amoxicillin trong khi vẫn duy trì đủ lượng acid clavulanic (xem phần LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG).

Suy gan

Thận trọng khi kê đơn cho bệnh nhân suy gan và cần theo dõi chức năng gan định kỳ.

16. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 2 vỉ x 7 viên nén bao phim.

Hộp 10 vỉ x 8 viên nén bao phim.

17. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

17.1. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Không bảo quản trên 30°C.

17.2. HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

17.3. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Tiêu chuẩn cơ sở.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Sandoz GmbH,

Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl, Áo.

Tờ hướng dẫn sử dụng được cập nhật theo CDS v04_11_2017.