Rx Ofmantine®-Domesco

250 mg/62,5 mg

- **Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.**
- **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**
- **Để xa tầm tay trẻ em.**
- **Tờ hướng dẫn sử dụng nêu tóm tắt các thông tin quan trọng của thuốc. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.**

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC: Mỗi gói 520 mg chứa:

Thành phần dược chất:

- Amoxicillin (dưới dạng Amoxicillin trihydrat compacted) ..... 250 mg
- Acid clavulanic (dưới dạng Clavulanat kali : Syloid 1:1) ..... 62,5 mg

Thành phần tá dược: Microcrystallin cellulose PH112, Aspartam, Gôm xanthan, Colloidal silicon dioxid A200, Magnesi stearat, Bột mùi dâu.

DẠNG BÀO CHẾ: Bột pha hỗn dịch uống.

Mô tả đặc điểm bên ngoài của thuốc: Bột thuốc màu trắng ngà, khô tơi, thơm mùi dâu, vị đắng.

CHỈ ĐỊNH:

Thuốc được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn sau đây ở người lớn và trẻ em (xem phần *Liều dùng, cách dùng, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Đặc tính dược lực học*):

• Viêm xoang cấp tính do vi khuẩn (được chẩn đoán đầy đủ).
• Viêm tai giữa cấp tính.
• Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính (được chẩn đoán đầy đủ).
• Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng.
• Viêm bàng quang.
• Viêm bể thận.
• Nhiễm khuẩn da và mô mềm, cụ thể là viêm mô tế bào, bị động vật cắn, áp xe răng nặng với viêm mô tế bào lan rộng.
• Nhiễm khuẩn xương và khớp, đặc biệt là viêm tủy xương.

Cần xem xét hướng dẫn về việc sử dụng hợp lý các thuốc kháng sinh.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:

Liều dùng:

Luôn dùng thuốc đúng liều lượng trong đơn thuốc.

- Liều dùng được thể hiện theo cả 2 thành phần amoxicillin/acid clavulanic trừ khi được nêu rõ theo liều của từng thành phần riêng lẻ.
- Liều dùng được chọn để điều trị từng loại nhiễm khuẩn nên tính đến:
• Các loại vi khuẩn nghi ngờ gây bệnh và khả năng nhạy cảm của chúng với các thuốc kháng sinh (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
• Mức độ nghiêm trọng và vị trí nhiễm khuẩn.
• Tuổi, cân nặng và chức năng thận của bệnh nhân theo hướng dẫn bên dưới.
- Việc sử dụng các sản phẩm thay thế OFMANTINE - DOMESCO 250 mg/62,5 mg (ví dụ như những thuốc có liều amoxicillin cao hơn và/hoặc các tỷ lệ khác của amoxicillin với acid clavulanic) cần được xem xét nếu cần thiết (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Đặc tính dược lực học*).
- Đối với người lớn và trẻ em cân nặng ≥ 40 kg, tổng liều hàng ngày của OFMANTINE – DOMESCO 250 mg/62,5 mg theo khuyến cáo tương đương 1500 mg amoxicillin/375 mg acid clavulanic. Đối với trẻ em cân nặng < 40 kg, liều tối đa hàng ngày của OFMANTINE - DOMESCO 250 mg/62,5 mg theo khuyến cáo tương đương 2400 mg amoxicillin/600 mg acid clavulanic. Nếu cần dùng liều amoxicillin hàng ngày cao hơn, thì nên chọn một chế phẩm OFMANTINE - DOMESCO khác để tránh sử dụng acid clavulanic liều cao hàng ngày không cần thiết (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Đặc tính dược lực học*).
- Thời gian điều trị nên được xác định bằng đáp ứng của bệnh nhân. Một số trường hợp nhiễm khuẩn (ví dụ như viêm tủy xương) cần thời gian điều trị lâu hơn. Không nên điều trị kéo dài quá 14 ngày mà không xem xét lại (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* về điều trị kéo dài).
- Người lớn và trẻ em cân nặng ≥ 40 kg: 1 liều 500 mg/125 mg x 3 lần/ngày.
- Trẻ em cân nặng < 40 kg: 20 mg/5 mg/kg/ngày đến 60 mg/15 mg/kg/ngày chia làm 3 lần.
- Trẻ em có thể được điều trị với dạng bào chế viên nén, hỗn dịch hoặc bột pha hỗn dịch uống dùng cho trẻ em. Trẻ em từ 6 tuổi trở xuống tốt nhất nên dùng hỗn dịch hoặc bột pha hỗn dịch uống dùng cho trẻ em.
- Không có dữ liệu lâm sàng về liều lượng của OFMANTINE - DOMESCO 250 mg/62,5 mg cao hơn 40 mg/10 mg/kg mỗi ngày ở trẻ em dưới 2 tuổi.
- Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều.
- Suy thận:
· Điều chỉnh liều dựa trên liều khuyến cáo tối đa của amoxicillin.
· Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}) lớn hơn 30 ml/phút.
- Người lớn và trẻ em cân nặng ≥ 40 kg nếu:

Cl_{cr}: 10 - 30 ml/phút	500 mg/125 mg x 2 lần/ngày.
Cl_{cr} < 10 ml/phút	500 mg/125 mg x 1 lần/ngày.
Thẩm phân máu	500 mg/125 mg mỗi 24 giờ, thêm 500 mg/125 mg trong khi thẩm phân, được lặp lại vào cuối đợt thẩm phân (vì nồng độ trong huyết thanh của cả amoxicillin và acid clavulanic đều giảm).

- Trẻ em cân nặng < 40 kg nếu:

Cl_{cr}: 10 - 30 ml/phút	15 mg/3,75 mg/kg x 2 lần/ngày (tối đa 500 mg/125 mg x 2 lần/ngày).
Cl_{cr} < 10 ml/phút	15 mg/3,75 mg/kg liều duy nhất hàng ngày (tối đa 500 mg/125 mg).
Thẩm phân máu	15 mg/3,75 mg/kg x 1 lần/ngày. Trước khi thẩm phân máu dùng 15 mg/3,75 mg/kg. Để hồi phục nồng độ thuốc trong tuần hoàn, nên dùng 15 mg/3,75 mg/kg sau khi thẩm phân máu.

- Suy gan: Liều lượng thận trọng và theo dõi chức năng gan định kỳ (xem phần *Chống chỉ định* và *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Cách dùng: Dùng uống. Nên dùng thuốc trong bữa ăn để giảm thiểu khả năng không dung nạp qua đường tiêu hóa. Hòa thuốc với lượng nước vừa đủ (5 ml nước cho 1 gói), khuấy đều trước khi uống, uống ngay sau khi pha.

Có thể bắt đầu điều trị bằng đường tiêm theo hướng dẫn sử dụng của chế phẩm tiêm tĩnh mạch và tiếp tục với chế phẩm dùng uống.

Trường hợp quên uống một liều dùng: Hãy uống ngay khi nhớ ra. Nếu thời gian gần với lần dùng thuốc tiếp theo, bỏ qua liều đã quên và hãy dùng liều tiếp theo vào thời gian thường lệ. Không dùng liều gấp đôi để bù vào liều đã quên.

Trường hợp uống quá nhiều thuốc: Hãy gặp ngay bác sỹ hoặc tới khoa Hồi sức - Cấp cứu của bệnh viện gần nhất.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn với các hoạt chất, với bất kỳ penicillin nào hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Tiền sử phản ứng quá mẫn tức thì nghiêm trọng (ví dụ như phản vệ) với một thuốc beta -lactam khác (ví dụ: cephalosporin, carbapenem hoặc monobactam).
- Tiền sử vàng da/suy gan do amoxicillin/acid clavulanic (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc).*

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

- Trước khi bắt đầu điều trị bằng amoxicillin/acid clavulanic, nên theo dõi chặt chẽ các phản ứng quá mẫn trước đó với penicillin, cephalosporin hoặc các thuốc beta - lactam khác (xem phần *Chống chỉ định* và *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).
- Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong (bao gồm phản vệ và phản ứng da nghiêm trọng) đã được báo cáo ở những bệnh nhân đang điều trị bằng penicillin. Những phản ứng này có nhiều khả năng xảy ra ở những người có tiền sử quá mẫn với penicillin và ở những người bị dị ứng. Nếu phản ứng quá mẫn xảy ra, phải ngưng điều trị bằng amoxicillin/acid clavulanic và tiến hành liệu pháp điều trị thay thế thích hợp.
- Trong trường hợp nhiễm khuẩn được chứng minh là do các vi khuẩn nhạy cảm với amoxicillin thì nên xem xét chuyển từ amoxicillin/acid clavulanic sang amoxicillin theo hướng dẫn.
- OFMANTINE - DOMESCO 250 mg/62,5 mg không thích hợp để sử dụng khi có nguy cơ cao các vi khuẩn nghi ngờ đã giảm tính nhạy cảm hoặc đề kháng với các thuốc beta - lactam không qua trung gian beta - lactamase dễ bị ức chế bởi acid clavulanic. OFMANTINE - DOMESCO 250 mg/62,5 mg không dùng để điều trị *S. pneumoniae* đề kháng penicillin.
- Ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc những người dùng liều cao có thể xảy ra co giật (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).
- Không nên dùng amoxicillin/acid clavulanic nếu nghi ngờ tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn vì sự xuất hiện của phát ban dạng sởi có liên quan đến tình trạng này sau khi sử dụng amoxicillin.
- Sử dụng đồng thời allopurinol trong khi điều trị với amoxicillin có thể làm tăng khả năng phản ứng quá mẫn trên da.
- Sử dụng kéo dài đôi khi có thể dẫn đến sự phát triển quá mức của các vi khuẩn không nhạy cảm.
- Khi bắt đầu điều trị nếu xuất hiện ban đỏ toàn thân gây sốt liên quan đến mụn mủ 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*). Phải ngưng sử dụng OFMANTINE - DOMESCO 250 mg/62,5 mg và chống chỉ định sử dụng bất kỳ chế phẩm chứa amoxicillin nào sau đó.
- Sử dụng thận trọng amoxicillin/acid clavulanic ở những bệnh nhân có dấu hiệu suy gan (xem phần *Liều dùng, cách dùng*, *Chống chỉ định* và *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).
- Các biến cố về gan đã được báo cáo chủ yếu ở nam giới và bệnh nhân cao tuổi và có thể liên quan đến điều trị kéo dài. Những biến cố này rất hiếm khi được báo cáo ở trẻ em. Trong tất cả bệnh nhân, các dấu hiệu và triệu chứng thường xảy ra trong hoặc ngay sau khi điều trị ngắn hạn nhưng trong một số trường hợp cho đến vài tuần sau khi ngưng điều trị mới biểu hiện rõ. Các triệu chứng có thể phục hồi. Các biến cố về gan có thể nặng và trong những trường hợp hiếm gặp đã có báo cáo về tử vong. Điều này hầu như luôn xảy ra ở những bệnh nhân mắc bệnh nền nghiêm trọng hoặc đang dùng đồng thời các loại thuốc được biết là có khả năng ảnh hưởng đến gan (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).
- Viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh đã được báo cáo với gần như hầu hết các thuốc kháng khuẩn bao gồm amoxicillin và có thể ở mức độ nghiêm trọng từ nhẹ đến đe dọa tính mạng (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Do đó, điều quan trọng là phải xem xét chẩn đoán này ở những bệnh nhân bị tiêu chảy trong hoặc sau khi sử dụng bất kỳ loại kháng sinh nào. Nếu bị viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh, nên ngừng ngay amoxicillin/acid clavulanic, bác sỹ cần tư vấn và bắt đầu một liệu pháp thích hợp. Chống chỉ định dùng các thuốc ức chế nhu động trong trường hợp này.
- Nên đánh giá định kỳ chức năng của các cơ quan, bao gồm chức năng thận, gan và tạo máu trong thời gian điều trị kéo dài.
- Việc kéo dài thời gian prothrombin hiếm khi được báo cáo ở những bệnh nhân dùng amoxicillin/acid clavulanic. Cần theo dõi chặt chẽ khi kê đơn đồng thời với thuốc chống đông máu. Nếu cần thiết, cần điều chỉnh liều lượng thuốc chống đông máu đường uống để duy trì mức độ chống đông máu mong muốn (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc* và *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).
- Ở bệnh nhân suy thận, nên điều chỉnh liều tùy theo mức độ suy thận (xem phần *Liều dùng, cách dùng*).
- Ở những bệnh nhân giảm lượng nước tiểu, rất hiếm gặp tinh thể niệu, chủ yếu khi điều trị bằng đường tiêm. Trong thời gian dùng amoxicillin liều cao, nên duy trì đầy đủ lượng nước uống vào và bài tiết nước tiểu để giảm khả năng xuất hiện amoxicillin tinh thể niệu. Nên duy trì kiểm tra thường xuyên ở những bệnh nhân có đặt ống thông bàng quang (xem phần *Quá liều và cách xử trí*).
- Trong quá trình điều trị bằng amoxicillin, nên sử dụng phương pháp enzym glucose oxidase khi xét nghiệm sự hiện diện của glucose trong nước tiểu, vì có thể xảy ra kết quả dương tính giả với các phương pháp không dùng enzym.
- Sự hiện diện của acid clavulanic trong OFMANTINE - DOMESCO 250 mg/62,5 mg có thể gây ra sự liên kết không đặc hiệu của IgG và albumin bởi màng tế bào hồng cầu dẫn đến xét nghiệm Coombs dương tính giả.
- Cũng đã có báo cáo ghi nhận kết quả dương tính khi sử dụng xét nghiệm Platelia *Aspergillus* theo phương pháp EIA của Bio - Rad Laboratories ở những bệnh nhân dùng amoxicillin/acid clavulanic và sau đó những bệnh nhân này được khẳng định không bị nhiễm *Aspergillus*. Các phản ứng chéo với các polysaccharid và polyfuranose không phải là *Aspergillus* đã được ghi nhận khi sử dụng xét nghiệm Platelia *Aspergillus* theo phương pháp EIA của Bio - Rad Laboratories. Do đó, kết quả xét nghiệm dương tính ở bệnh nhân dùng amoxicillin/acid clavulanic nên được giải thích cẩn thận và được xác nhận bằng phương pháp chẩn đoán khác.
- Thuốc có chứa aspartam, sẽ thủy phân trong đường tiêu hóa sau khi uống tạo ra phenylalanin. Vì vậy, có thể gây hại đối với người bị phenylceton niệu.
- Chưa có dữ liệu đánh giá việc sử dụng aspartam ở trẻ em dưới 12 tuần tuổi.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

- Thời kỳ mang thai: Các nghiên cứu trên động vật không thấy các tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp trong thời kỳ mang thai, sự phát triển phôi thai/bào thai, quá trình sinh con hoặc phát triển sau khi sinh. Dữ liệu còn hạn chế về việc sử dụng amoxicillin/acid clavulanic trong thời kỳ mang thai ở người không thấy tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh. Trong một nghiên cứu đơn lẻ ở những phụ nữ bị vỡ màng ối sớm, sinh non, có báo cáo điều trị dự phòng bằng amoxicillin/acid clavulanic có thể làm tăng nguy cơ viêm ruột hoại tử ở trẻ sơ sinh. Nên tránh sử dụng trong thời kỳ mang thai, trừ khi được bác sỹ chỉ định.

- Thời kỳ cho con bú: Cả hai hoạt chất đều được bài tiết vào sữa mẹ (chưa biết về ảnh hưởng của acid clavulanic đối với trẻ bú mẹ). Do đó, trẻ sơ sinh bú sữa mẹ có thể bị tiêu chảy và nhiễm nấm ở niêm mạc, có thể phải ngừng bú mẹ. Cần tính đến khả năng nhạy cảm thuốc. Amoxicillin/acid clavulanic chỉ được dùng trong thời kỳ cho con bú sau khi bác sỹ đánh giá giữa lợi ích/nguy cơ.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Không có nghiên cứu nào về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc được thực hiện. Tuy nhiên, các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra (ví dụ: phản ứng quá mẫn, chóng mặt, co giật) có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC:

Tương tác của thuốc:

- Thuốc chống đông máu đường uống: Thuốc chống đông máu đường uống và kháng sinh penicillin đã được sử dụng rộng rãi trong thực tế mà không có báo cáo về tương tác. Tuy nhiên, trong y văn có những trường hợp tăng chỉ số INR (International Normalised Ratio) ở những bệnh nhân được điều trị duy trì bằng acenocoumarol hoặc warfarin và được kê đơn dùng một đợt amoxicillin. Nếu cần sử dụng đồng thời, nên theo dõi cẩn thận thời gian prothrombin hoặc chỉ số INR khi bổ sung hoặc ngưng dùng amoxicillin. Hơn nữa, có thể cần điều chỉnh liều thuốc chống đông máu đường uống nếu cần thiết (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).
- Methotrexat: Các penicillin có thể làm giảm bài tiết methotrexat gây tăng độc tính.
- Probenecid: Không khuyến cáo sử dụng đồng thời probenecid. Probenecid làm giảm bài tiết amoxicillin ở ống thận. Sử dụng đồng thời với probenecid có thể làm tăng và kéo dài nồng độ amoxicillin trong máu nhưng không ảnh hưởng đến acid clavulanic.
- Mycophenolat mofetil: Ở những bệnh nhân dùng mycophenolat mofetil, giảm khoảng 50 % nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính acid mycophenolic (MPA) trong liều trước đó đã được báo cáo sau khi bắt đầu dùng amoxicillin đường uống kết hợp với acid clavulanic. Sự thay đổi nồng độ liều trước đó có thể không thể hiện chính xác những thay đổi về mức phơi nhiễm MPA tổng thể. Do đó, thông thường không cần thay đổi liều mycophenolat mofetil trong trường hợp không có bằng chứng lâm sàng về rối loạn chức năng ghép. Tuy nhiên, nên theo dõi lâm sàng chặt chẽ trong quá trình phối hợp và ngay sau khi điều trị kháng sinh.

Tương kỵ của thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc dùng đường uống, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Các tác dụng không mong muốn của thuốc thường được báo cáo là tiêu chảy, buồn nôn và nôn.

Các tác dụng không mong muốn thu được từ các nghiên cứu lâm sàng và khi lưu hành thuốc được liệt kê dưới đây.

Bảng tóm tắt các phản ứng không mong muốn:

Các cơ quan	Tần suất (*)	Các phản ứng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	*Thường gặp*	Nhiễm nấm *Candida* trên niêm mạc da.
	Không rõ	Sự phát triển quá mức của các vi sinh vật không nhạy cảm.
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	*Hiếm gặp*	Giảm bạch cầu có hồi phục (bao gồm cả giảm bạch cầu trung tính). Giảm tiểu cầu.
	Không rõ	Mất bạch cầu hạt có hồi phục. Thiếu máu tan huyết. Kéo dài thời gian chảy máu và thời gian prothrombin. [1]
Rối loạn hệ miễn dịch [10]	*Không rõ*	Phù thần kinh mạch. Sốc phản vệ. Hội chứng giống bệnh huyết thanh. Viêm mạch quá mẫn.
Rối loạn thần kinh	*Ít gặp*	Chóng mặt. Đau đầu.
	Không rõ	Tăng động có thể phục hồi. Co giật. [2] Viêm màng não vô khuẩn.
Rối loạn tiêu hóa	*Thường gặp*	Bệnh tiêu chảy. Buồn nôn. [3] Nôn.
	Ít gặp	Khó tiêu.
	Không rõ	Viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh. [4] Lưỡi có lông đen. Đổi màu răng. [11]
Rối loạn gan mật	*Ít gặp*	Tăng AST và/hoặc ALT. [5]
	Không rõ	Viêm gan. [6] Vàng da ứ mật. [6]
Rối loạn da và mô dưới da [7]	*Ít gặp*	Phát ban da. Ngứa. Mày đay.
	Hiếm gặp	Hồng ban đa dạng.
	Không rõ	Hội chứng Stevens - Johnson. Hoại tử biểu bì nhiễm độc. Viêm da tróc vảy. Hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP). [9] Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS).
Rối loạn thận và tiết niệu	*Không rõ*	Viêm thận kẽ. Tinh thể niệu. [8]

[1] Xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*.
[2] Xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*.
[3] Buồn nôn thường liên quan đến liều uống cao hơn. Nếu triệu chứng tiêu hóa rõ rệt, có thể giảm bớt bằng cách dùng amoxicillin/acid clavulanic trong bữa ăn.
[4] Bao gồm cả viêm đại tràng giả mạc và viêm đại tràng xuất huyết (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
[5] Đã ghi nhận mức tăng vừa phải của AST và/hoặc ALT ở những bệnh nhân được điều trị bằng kháng sinh nhóm beta - lactam, nhưng ý nghĩa của những phát hiện này vẫn chưa được biết rõ.
[6] Các tác dụng không mong muốn này đã được ghi nhận với các penicillin và cephalosporin khác (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
[7] Nếu xảy ra bất kỳ phản ứng viêm da quá mẫn nào, nên ngưng điều trị (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
[8] Xem phần *Quá liều và cách xử trí*.
[9] Xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*.
[10] Xem phần *Chống chỉ định* và *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*.
[11] Sự đổi màu mặt ngoài răng đã được báo cáo rất hiếm gặp ở trẻ em. Vệ sinh răng miệng tốt có thể giúp ngăn ngừa sự đổi màu răng vì nó có thể được loại bỏ bằng cách đánh răng.

(*) Tần suất tác dụng không mong muốn được định nghĩa như sau: Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR < 1/1000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10000), không rõ (không được ước tính từ dữ liệu có sẵn).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Triệu chứng và biểu hiện khi sử dụng thuốc quá liều:

Các triệu chứng tiêu hóa và rối loạn cân bằng nước và điện giải có thể rõ ràng. Đã ghi nhận amoxicillin tinh thể niệu dẫn đến suy thận trong một số trường hợp (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Co giật có thể xảy ra ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc những người dùng liều cao.

Amoxicillin đã được báo cáo bị kết tủa trong ống thông bàng quang, chủ yếu sau khi tiêm tĩnh mạch liều cao. Nên duy trì kiểm tra thường xuyên ở những bệnh nhân có đặt ống thông bàng quang (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều:

Có thể điều trị các triệu chứng về tiêu hóa, chú ý đến cân bằng nước/điện giải.

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Dạng kết hợp của penicillin, bao gồm thuốc ức chế beta - lactamase.

Mã ATC: J01CR02.

Cơ chế tác dụng:

Amoxicillin là một penicillin bán tổng hợp (kháng sinh beta - lactam) ức chế một hoặc nhiều enzym (thường được gọi là protein liên kết với penicillin, PBP) trong sinh tổng hợp của peptidoglycan 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 sự suy yếu của thành tế bào, sau đó thường là phân giải và chết tế bào.

Amoxicillin dễ bị phân hủy bởi các beta - lactamase do vi khuẩn đề kháng thuốc tạo ra và do đó phổ tác dụng của riêng amoxicillin không bao gồm vi khuẩn tạo ra các enzym này.

Acid clavulanic là một beta - lactam có cấu trúc liên quan đến penicillin. Nó làm bất hoạt một số enzym beta - lactamase, do đó ngăn chặn sự bất hoạt của amoxicillin. Acid clavulanic riêng lẻ không có tác dụng kháng khuẩn hữu ích 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 chính quyết định hiệu quả của amoxicillin.

Cơ chế đề kháng:

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

• Bất hoạt bởi các beta - lactamase của các vi khuẩn không bị ức chế bởi acid clavulanic, bao gồm nhóm B, C và D.
• Thay đổi PBP, làm giảm ái lực của thuốc kháng khuẩn với mục tiêu.

Tính thấm của vi khuẩn hoặc cơ chế bơm thuốc có thể gây ra hoặc góp phần vào sự đề kháng thuốc của vi khuẩn, đặc biệt là ở vi khuẩn Gram âm.

Nồng độ ngưỡng:

Nồng độ ngưỡng MIC đối với amoxicillin/acid clavulanic theo Ủy ban Châu Âu về thử nghiệm tính nhạy cảm với kháng sinh (EUCAST)	Nồng độ ngưỡng nhạy cảm (mcg/ml)	
	Nhạy cảm	Đề kháng
Haemophilus influenzae	≤ 2 [1]	> 2 [1]
Moraxella catarrhalis	≤ 1 [1]	> 1 [1]
Staphylococcus spp.	≤ 0,125 [2,3,4]	> 0,125 [2,3,4]
Enterococcus	≤ 4 [1]	> 8 [1]
Streptococcus A, B, C, G	≤ 0,25 [2]	> 0,25 [2]
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,5 [1,5]	> 1 [1,5]
Enterobacterales	≤ 8 [1,6]	> 8 [6]
Enterobacterales trong nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng	≤ 32 [1,6]	> 32 [6]
Vi khuẩn kỵ khí Gram âm	≤ 4 [1]	> 8 [1]
Vi khuẩn kỵ khí Gram dương (trừ *Clostridioides difficile*)	≤ 4 [1]	> 8 [1]
Các nồng độ ngưỡng không liên quan đến loài	≤ 2 [1]	> 8 [1]

[1] Các giá trị được báo cáo ở nồng độ của amoxicillin. Đối với mục đích kiểm tra tính nhạy cảm, nồng độ của acid clavulanic được cố định là 2 mg/l.
[2] Giá trị nồng độ ngưỡng trong bảng dựa trên nồng độ ngưỡng của benzylpenicillin.
[3] Phần lớn *Staphylococccus* sản xuất penicillinase, làm cho chúng đề kháng với benzylpenicillin, phenoxymethylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin và ticarcillin. Khi thử nghiệm *Staphylococcus* nhạy cảm với benzylpenicillin và cefoxitin, chúng có thể được ghi nhận là nhạy cảm với các thuốc trên. Tuy nhiên, hiệu quả của các thuốc dùng uống, đặc biệt là phenoxymethylpenicillin thì không chắc chắn. Các vi khuẩn phân lập được thử nghiệm là đề kháng benzylpenicillin nhưng nhạy cảm với cefoxitin thì nhạy cảm với thuốc kết hợp ức chế beta - lactamase, các isoxazolylpenicillin (oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin và flucloxacillin), nafcillin và nhiều cephalosporin. Ngoại trừ ceftarolin và ceftobiprol, các chủng phân lập đề kháng cefoxitin thì đề kháng tất cả các thuốc beta - lactam.
[4] *S. saprophyticus* nhạy cảm với ampicillin thì mecA âm tính và nhạy cảm với ampicillin, amoxicillin và piperacillin (không có hoặc có thuốc ức chế beta - lactamase).
[5] Thử nghiệm sàng lọc oxacillin trên đĩa 1 đơn vị sẽ được sử dụng để loại trừ cơ chế kháng beta -lactam. Khi sàng lọc âm tính (vùng ức chế ≥ 20 mm), tất cả các thuốc beta - lactam có sẵn các nồng độ ngưỡng lâm sàng, có thể được báo cáo là nhạy cảm mà không cần thử nghiệm thêm.
[6] Chủng *Enterobacterales* hoang dã được phân loại là nhạy cảm với aminopenicillin. Một số quốc gia phân loại các chủng vi khuẩn *E. coli* và *P. mirabilis* hoang dã là "Nhạy cảm, tăng phơi nhiễm". Trong trường hợp này, sử dụng nồng độ ngưỡng MIC S ≤ 0,5 mg/l và nồng độ ngưỡng đường kính vùng tương ứng S ≥ 50 mm.

Tỷ lệ đề kháng thuốc có thể thay đổi theo vùng địa lý và theo thời gian đối với các loài được chọn, thông tin địa phương về tính đề kháng thuốc là cần thiết, đặc biệt khi điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng. Khi cần thiết, nên tìm lời khuyên của chuyên gia khi tỷ lệ đề kháng thuốc tại địa phương đến mức nghi ngờ tác dụng của thuốc trong một số loại nhiễm khuẩn.

Các loài nhạy cảm thường gặp
Vi khuẩn Gram dương hiếu khí
Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
Staphylococcus aureus (nhạy cảm methicillin) [3]
Staphylococcus âm tính với coagulase (nhạy cảm methicillin)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae [1]
Streptococcus pyogenes và các *Streptococcus* beta tan huyết khác
Nhóm Streptococcus viridans
Vi khuẩn Gram âm hiếu khí
Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae [2]
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Vi khuẩn kỵ khí
Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.
Các loài có khả năng đề kháng thuốc
Vi khuẩn Gram dương hiếu khí
Enterococcus faecium [4]
Vi khuẩn Gram âm hiếu khí
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Vi khuẩn 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
Các vi khuẩn khác
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[1] *Streptococcus pneumoniae* kháng penicillin không nên được điều trị bằng dạng chế phẩm này của amoxicillin/acid clavulanic (xem phần *Liều dùng, cách dùng* và *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
[2] Các chủng giảm tính nhạy cảm đã được báo cáo ở một số quốc gia thuộc EU với tần suất cao hơn 10 %.
[3] Tất cả các *Staphylococcus* kháng methicillin đều kháng amoxicillin/acid clavulanic.
[4] Nhạy cảm trung gian tự nhiên khi không có cơ chế đề kháng mắc phải.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu:

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

Các kết quả dược động học của một nghiên cứu, trong đó amoxicillin/acid clavulanic (viên nén 500 mg/125 mg x 3 lần/ngày) được sử dụng ở trạng thái đói cho các nhóm tình nguyện viên khỏe mạnh được trình bày dưới đây.

Thông số dược động học trung bình (± SD)					
Hoạt chất được sử dụng	Liều	C_{max}	T_{max} *	AUC (0 - 24 giờ)	$T_{1/2}$
	(mg)	(mcg/ml)	(giờ)	(mcg.giờ/ml)	(giờ)
Amoxicillin					
AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7,19 ± 2,26	1,5 (1,0 - 2,5)	53,5 ± 8,87	1,15 ± 0,20
Acid clavulanic					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 ± 0,83	1,5 (1,0 - 2,0)	15,72 ± 3,86	0,98 ± 0,12
AMX – amoxicillin, CA – Acid clavulanic *Trung bình (khoảng)					

Nồng độ amoxicillin và acid clavulanic trong huyết thanh đạt được khi dùng cả 2 thuốc tương đương với nồng độ khi uống riêng lẻ từng thuốc với liều tương tự.

Phân bố:

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

Sau khi tiêm tĩnh mạch, cả amoxicillin và acid clavulanic đều được tìm thấy trong túi mật, mô bụng, da, mỡ, mô cơ, hoạt dịch và phúc mạc, mật và mủ. Amoxicillin không phân bố đầy đủ vào dịch não tủy.

Từ các nghiên cứu trên động vật, không có bằng chứng cho thấy lượng tích trữ trong m