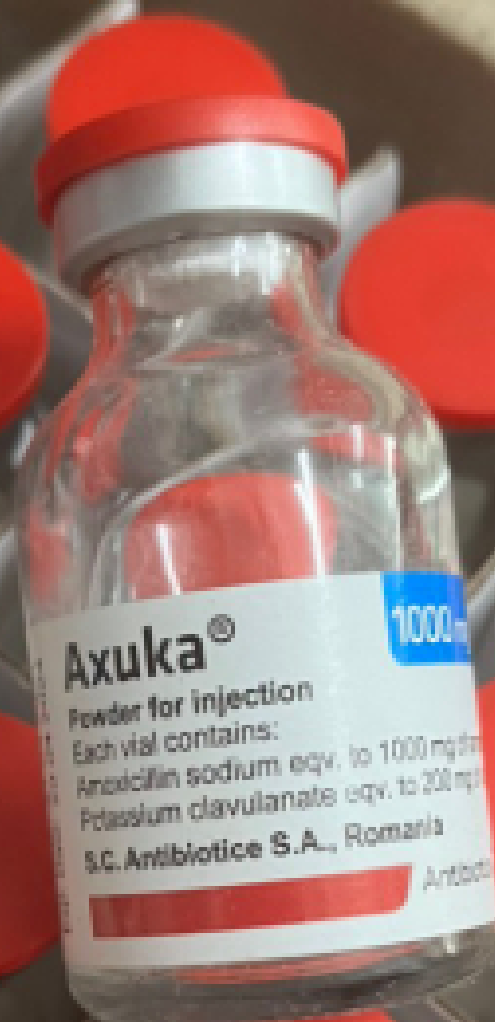
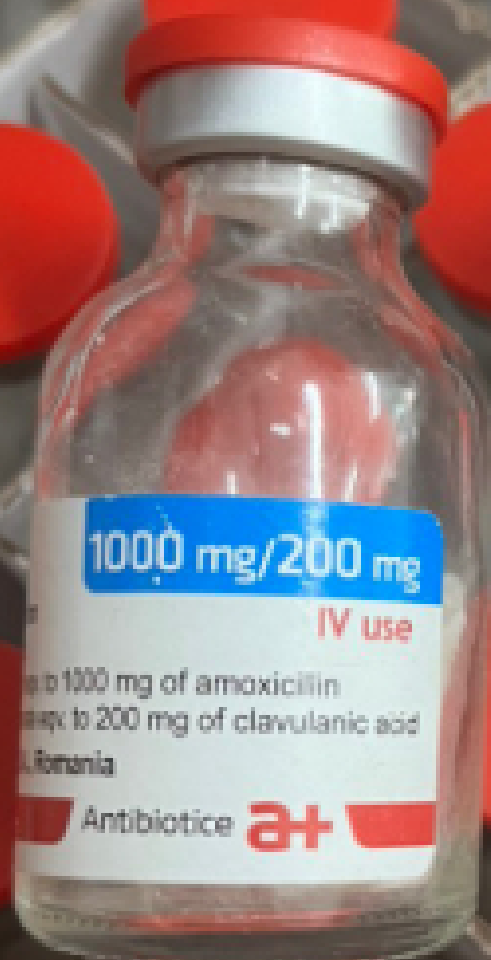




BỆNH VIỆN ĐA KHOA ĐÔNG HƯNG						CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM					
TỔ THÔNG TIN THUỐC						Độc lập - Tự do - Hạnh Phúc					
HƯỚNG DẪN CÁCH PHA TIÊM MỘT SỐ LOẠI KHÁNG SINH SỬ DỤNG TẠI BỆNH VIỆN											
(Căn cứ theo Dược thư Quốc gia, Hướng dẫn sử dụng kháng sinh của Bộ Y tế, Tài hướng dẫn sử dụng thuốc)											
STT	Tên thuốc	Tên hoạt chất	Nồng độ, hàm lượng	Dạng bào chế	Dung môi tương hợp	Tiêm bắp	Tiêm tĩnh mạch		Truyền tĩnh mạch		Chú ý
							Cách pha	Tốc độ	Cách pha	Tốc độ	
I. NHÓM BETA-LACTAM											
1	Axuka	Amoxicillin + Acid Clavulanic	1000mg + 200mg	Bột pha tiêm	NaCl 0.9%	x	1,2g/20ml NCPT [3]	3-4 phút. [2], [3]	1,2g/100ml [2], [3]	30 phút [3]	Nên truyền trong vòng 3-4h sau khi pha loãng ở 25°C, bảo quản được ở 5°C trong 8h [2]

BỆNH VIỆN ĐA KHOA ĐÔNG HƯNG				CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM				
TỔ THÔNG TIN THUỐC				Độc lập - Tự do - Hạnh phúc				
LIỀU THƯỜNG DÙNG VÀ HIỆU CHỈNH LIỀU KHÁNG SINH Ở BỆNH NHÂN SUY THẬN								
TT	Hoạt chất	Tên thuốc	Nồng độ- Hàm lượng	Đơn vị tính	Đường dùng	Liều thường dùng	Liều theo độ thanh thải creatinin (CrCl) (ml/ph)	Nguồn tài liệu
β- lactam								
1	Amoxicilin + Acid clavulanic	Vigentin 500mg/62,5mg	500mg + 62,5mg		Uống	Liều cho người lớn và trẻ em >= 40kg: 500/62,5 mg mỗi 8h	Hiệu chỉnh liều tính theo liều kháng sinh Amoxicillin: CrCl > 30: Không cần điều chỉnh liều; CrCl 10-30: 250-500mg mỗi 12h; CrCl < 10: 250-500mg mỗi 24h; Thẩm tách máu: 250-500mg mỗi 24h, thêm một liều trong và sau mỗi lần thẩm tách [1].	1. Dược thư quốc gia Việt Nam 2022
		Koact 625	500mg; 125mg			500/125 mg mỗi 8h		
				Axuka	1000mg + 200mg		IV	1000 mg/200 mg mỗi 8h. [1], [2]

Rx

AXUKA®

(Bột pha tiêm chứa Amoxicilin và Acid clavulanic 1000mg/200mg)

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc. Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

1. Tên thuốc: Axuka®

2. Thành phần: Mỗi lọ bột pha tiêm có chứa:

- Thành phần hoạt chất: Amoxicilin natri tương đương với Amoxicilin 1000 mg và Kali clavulanat tương đương với Acid clavulanic 200 mg.
- Thành phần tá dược: Không có

3. Dạng bào chế: Bột pha tiêm

- Mô tả sản phẩm: Mỗi lọ có chứa bột pha tiêm kết tinh màu trắng đến gần như trắng.

4. Chỉ định

Axuka® được chỉ định để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn ở người lớn và trẻ em sau đây:

- Các bệnh nhiễm khuẩn nghiêm trọng ở tai, mũi và họng (như viêm xương chũm, nhiễm khuẩn quanh amidan, viêm thanh quản và viêm xoang đi kèm với các dấu hiệu và triệu chứng toàn thân nghiêm trọng).
- Các đợt cấp tính của viêm phế quản mạn tính (đã được chẩn đoán đầy đủ)
- Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng
- Viêm bàng quang
- Viêm thận - bể thận
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm, đặc biệt là viêm mô tế bào, hoặc do bị động vật cắn, áp xe nha khoa nghiêm trọng kèm theo viêm mô tế bào lan tỏa.
- Nhiễm khuẩn xương và khớp, đặc biệt là viêm tủy xương
- Nhiễm khuẩn ổ bụng
- Nhiễm khuẩn sinh dục nữ

Ngoài ra, Axuka® còn được dùng để dự phòng nhiễm khuẩn có liên quan đến đại phẫu ở người lớn như phẫu thuật dạ dày-ruột, khoang chậu, đầu và cổ, phẫu thuật đường mật.

5. Liều dùng, cách dùng

Liều dùng

Toàn bộ liều dùng dưới đây sẽ được tính dựa theo hàm lượng amoxicilin/ acid clavulanic, ngoại trừ những liều được ghi cho từng thành phần riêng biệt.

Khi lựa chọn liều dùng của amoxicilin/ acid clavulanic để điều trị nhiễm khuẩn ở từng người bệnh phải lưu ý đến:

- Chủng vi khuẩn gây bệnh nghi ngờ và dự đoán mức độ nhạy cảm của chúng với các thuốc kháng sinh.

- Mức độ nghiêm trọng và vị trí nhiễm khuẩn.

- Tuổi, cân nặng và chức năng thận của bệnh nhân.

Nên cân nhắc sử dụng các thuốc có hàm lượng amoxicilin/ acid clavulanic khác (ví dụ thuốc có hàm lượng amoxicilin cao hơn và/hoặc có tỉ lệ khác của amoxicilin đối với acid clavulanic) nếu cần thiết.

Bột pha tiêm Axuka® cung cấp tổng liều tối đa mỗi ngày là 3000 mg amoxicilin and 600 mg acid clavulanic khi dùng liều khuyến cáo dưới đây. Nếu cân nhắc phải dùng liều amoxicilin mỗi ngày cao hơn, khuyến cáo nên chuyển sang dùng thuốc đường tĩnh mạch có tỉ lệ phối hợp khác của amoxicilin đối với acid clavulanic để tránh dùng liều cao acid clavulanic mỗi ngày không cần thiết.

Thời gian điều trị phụ thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân. Một số bệnh nhiễm khuẩn yêu cầu thời gian điều trị dài hơn (ví dụ viêm xương tủy). Không dùng thuốc quá 14 ngày mà không đánh giá lại tình trạng của bệnh nhân.

Người lớn và trẻ em ≥ 40 kg

Để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn với chỉ định trên, liều khuyến cáo là 1000 mg/ 200 mg mỗi 8 giờ.

Để dự phòng nhiễm khuẩn khi phẫu thuật	Với những phẫu thuật có thời gian tiến hành dưới 1 giờ, liều khuyến cáo là 1000 mg/200 mg đến 2000 mg/200 mg (1-2 lọ Axuka®) dùng khi bệnh nhân bắt đầu được gây mê.
	Với những phẫu thuật có thời gian tiến hành trên 1 giờ, liều khuyến cáo là 1000 mg/200 mg đến 2000 mg/200 mg (1-2 lọ Axuka®), dùng khi bệnh nhân bắt đầu được gây mê, cho đến tối đa 3 liều 1000 mg/200 mg (3 lọ Axuka®) trong 24 giờ.
	Nếu bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng rõ rệt bị nhiễm khuẩn trong quá trình phẫu thuật, bệnh nhân cần phải được điều trị với phác đồ dùng

có trong thuốc.

Có tiền sử bị các phản ứng quá mẫn tức thì nghiêm trọng (ví dụ sốc phản vệ) với bất kì thuốc kháng sinh thuộc nhóm beta-lactam nào khác (ví dụ cephalosporin, carbapenem hoặc monobactam).

Có tiền sử bị vàng da/ suy gan liên quan đến amoxicilin/ acid clavulanic.

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Nên hỏi kĩ tiền sử phản ứng quá mẫn với các kháng sinh nhóm penicilin, kháng sinh nhóm cephalosporin hoặc các kháng sinh nhóm beta-lactam khác trước khi bắt đầu điều trị với amoxicilin/ acid clavulanic.

Đã có báo cáo về các phản ứng quá mẫn nặng và đôi khi gây tử vong (bao gồm phản ứng dạng phản vệ và các phản ứng nghiêm trọng ở da) ở những bệnh nhân điều trị bằng penicilin. Các phản ứng này thường xảy ra hơn ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với penicilin và có tiền sử dị ứng. Nếu các phản ứng dị ứng này xuất hiện, phải ngừng điều trị với amoxicilin/clavulanic và chuyển sang liệu pháp điều trị thay thế thích hợp khác.

Trong trường hợp nhiễm khuẩn được chứng minh là do các vi khuẩn nhạy cảm với amoxicilin gây nên, phải xem xét chuyển điều trị từ amoxicilin/ acid clavulanic sang amoxicilin theo các hướng dẫn điều trị chính thức.

Dạng bào chế phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic có thể không phù hợp để điều trị nếu nghi ngờ bệnh nhân có nguy cơ cao bị nhiễm các chủng vi khuẩn đã đề kháng với các kháng sinh thuộc nhóm beta-lactam, là các vi khuẩn này sinh ra các enzym beta-lactamase không bị ức chế bởi acid clavulanic. Không dùng thuốc này để điều trị các bệnh gây bởi phế cầu (*S. pneumoniae*) đã kháng với penicilin.

Có thể xuất hiện co giật ở những bệnh nhân bị suy thận hoặc dùng thuốc ở liều cao.

Tránh điều trị với amoxicilin/ acid clavulanic trong trường hợp nghi ngờ bệnh nhân bị nhiễm khuẩn có tăng bạch cầu đơn nhân do đã có ghi nhận bệnh nhân bị ban dạng sởi có liên quan đến tình trạng bệnh này sau khi dùng amoxicilin.

Dùng đồng thời allopurinol trong khi điều trị với amoxicilin có thể làm tăng khả năng gặp các phản ứng dị ứng da.

Kéo dài thời gian dùng thuốc đôi khi có thể dẫn đến sự phát triển quá mức của các vi khuẩn không nhạy cảm với thuốc.

Đã ghi nhận bệnh nhân bị ban đỏ toàn thân và sốt kèm theo mụn mủ khi bắt đầu điều trị, đây có thể là triệu chứng của hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP). Nếu gặp phải tác dụng không mong muốn này, bắt buộc phải ngừng điều trị với amoxicilin/ acid clavulanic và chống chỉ định dùng amoxicilin sau này.

Phải thận trọng khi dùng amoxicilin/ acid clavulanic ở những bệnh nhân bị suy gan.

Các biến cố gan thường được báo cáo ở nam giới và người già và có thể liên quan tới việc dùng thuốc kéo dài. Các biến cố này rất hiếm được báo cáo ở trẻ em. Ở tất cả các đối tượng bệnh nhân, các dấu hiệu và triệu chứng thường xuất hiện trong hoặc ngay sau khi điều trị nhưng trong một số trường hợp thì phải chờ đến vài tuần sau khi ngừng điều trị mới được biểu hiện rõ ràng. Các biến cố này thường hồi phục được. Các biến cố ở gan có thể nghiêm trọng và rất hiếm các trường hợp tử vong được báo cáo. Các biến cố này thường chủ yếu xuất hiện ở những bệnh nhân có các bệnh lý sẵn có nghiêm trọng hoặc đang dùng đồng thời với các thuốc đã biết có khả năng ảnh hưởng đến gan.

Viêm đại tràng có liên quan đến kháng sinh đã được báo cáo khi dùng gần như tất cả các kháng sinh, bao gồm cả amoxicilin với mức độ nghiêm trọng từ nhẹ đến đe dọa đến tính mạng. Do đó, cần nhắc chẩn đoán này thường rất quan trọng ở những bệnh nhân xuất hiện tiêu chảy trong hoặc sau khi dùng bất cứ thuốc kháng sinh nào. Nếu xuất hiện viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh, phải ngừng điều trị với amoxicilin/ acid clavulanic ngay lập tức, hỏi ý kiến bác sĩ và bệnh nhân phải được điều trị thích hợp. Chống chỉ định dùng các thuốc làm giảm nhu động trong trường hợp này.

Khuyến cáo kiểm tra định kỳ chức năng các cơ quan, bao gồm chức năng gan, thận và chức năng tạo máu trong khi điều trị kéo dài.

Hiếm khi có báo cáo bệnh nhân bị kéo dài thời gian prothrombin khi điều trị với amoxicilin/ acid clavulanic. Phải theo dõi thích hợp khi bệnh nhân được kê đơn đồng thời với các thuốc chống đông máu. Có thể điều chỉnh liều của các thuốc chống đông máu đường uống nếu cần thiết để duy trì nồng độ thuốc chống đông máu mong muốn.

Ở những bệnh nhân bị suy thận, phải điều chỉnh liều theo mức độ suy giảm.

Đã có báo cáo xuất hiện tinh thể niệu nhưng rất hiếm ở những bệnh nhân bị thiếu niệu, chủ yếu là dùng đường tiêm. Khi dùng liều cao amoxicilin, khuyến cáo bệnh nhân nên uống đủ nước và duy trì lượng nước tiểu dao động để giảm nguy cơ xuất hiện các tinh thể niệu amoxicilin. Ở những bệnh nhân dùng ống thông tiểu, phải thường xuyên kiểm tra để chắc rằng ống thông tiểu không bị tắc.

Trong quá trình điều trị với amoxicilin, phải sử dụng phương pháp không sử dụng enzym glucose oxidase nếu muốn xét nghiệm tìm glucose trong nước tiểu do các phương pháp không sử dụng enzym có thể cho kết quả dương tính sai.

Do trong thuốc có acid clavulanic nên có thể làm IgG and albumin gắn không đặc hiệu vào màng tế bào hồng cầu dẫn tới xét nghiệm Coombs cho kết quả dương tính sai.

Đã có báo cáo về kết quả xét nghiệm dương tính khi sử dụng xét nghiệm Platelia *Aspergillus* EIA của công ty Bio-Rad Laboratories ở những bệnh nhân điều trị với amoxicilin/ acid clavulanic, mặc dù các bệnh nhân này sau đó được xác định là không bị nhiễm *Aspergillus*. Đã có những báo cáo về phản ứng chéo giữa polysaccharid của các loài không thuộc *Aspergillus* với polyfuranose trong xét nghiệm của Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Vì vậy, kết quả xét nghiệm dương tính ở các bệnh nhân đang được điều trị với amoxicilin/ acid clavulanic cần được biện giải thận trọng và phải được

kháng định dựa trên các xét nghiệm chẩn đoán bổ sung khác. Trong mỗi lọ Axuka® có chứa 62,9 mg (2,7 mmol) natri. Phải thận trọng khi dùng thuốc ở những bệnh nhân có chế độ ăn kiểm soát natri.

Trong mỗi lọ Axuka® có chứa 39,3 mg (1 mmol) kali. Phải thận trọng khi dùng thuốc ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận hay bệnh nhân có chế độ ăn kiểm soát kali.

Trẻ em < 40 kg

Liều khuyến cáo:

- Trẻ em từ 3 tháng tuổi trở lên: 25 mg/5 mg/ kg thể trọng mỗi 8 giờ
- Trẻ em dưới 3 tháng tuổi hoặc cân nặng dưới 4 kg: 25 mg/5 mg/ kg thể trọng mỗi 12 giờ.

Người già

Không cần thiết phải điều chỉnh liều cho người già.

Bệnh nhân suy thận

Liều sẽ được điều chỉnh dựa trên liều khuyến cáo tối đa của amoxicilin.

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

Người lớn và trẻ em > 40 kg

CrCl: 10-30 ml/phút	Liều ban đầu là 1000 mg/200 mg (1 lọ Axuka®) và sau đó dùng liều 500 mg/100 mg, 2 lần mỗi ngày
CrCl < 10 ml /phút	Liều ban đầu là 1000 mg/200 mg (1 lọ Axuka®) và sau đó dùng liều 500 mg/100 mg mỗi 24 giờ
Thăm phân máu	Liều ban đầu là 1000 mg/200 mg (1 lọ Axuka®) và sau đó dùng liều 500 mg/100 mg mỗi 24 giờ, dùng thêm 1 liều 500 mg/100 mg khi kết thúc quá trình thăm phân máu (do nồng độ trong huyết thanh của cả amoxicilin và acid clavulanic đều giảm)

Trẻ em < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/phút	25 mg/5 mg/ kg thể trọng mỗi 12 giờ
CrCl < 10 ml /phút	25 mg/5 mg/ kg thể trọng mỗi 24 giờ
Thăm phân máu	25 mg/5 mg/ kg thể trọng mỗi 24 giờ, dùng thêm 1 liều 12,5 mg/ 2,5 mg/ kg thể trọng khi kết thúc quá trình thăm phân máu (do nồng độ trong huyết thanh của cả amoxicilin và acid clavulanic đều giảm)

Bệnh nhân suy gan

Phải thận trọng khi tính liều dùng và cần định kỳ theo dõi chức năng gan.

Đường dùng

Axuka® được dùng đường tĩnh mạch.

Có thể tiêm tĩnh mạch chậm trong vòng 3-4 phút trực tiếp vào tĩnh mạch hoặc tiêm truyền nhỏ giọt hoặc truyền tĩnh mạch chậm trong 30-40 phút. Axuka® không phù hợp để dùng đường tiêm bắp.

Với trẻ em nhỏ hơn 3 tháng tuổi, chỉ được dùng Axuka® đường truyền tĩnh mạch.

Có thể dùng Axuka® đường tĩnh mạch khi bắt đầu điều trị và sau đó điều trị tiếp bằng thuốc khác có chứa amoxicilin và acid clavulanic đường uống nếu xét là thích hợp ở từng bệnh nhân.

Hướng dẫn cách pha

Axuka® là sản phẩm chỉ sử dụng một lần duy nhất, loại bỏ bất kỳ phần dung dịch sau khi pha nào chưa được sử dụng.

Phải chuẩn bị dung dịch pha tiêm trong môi trường vô khuẩn. Phải kiểm tra bằng mắt thường để phát hiện các phần tử lạ và sự biến màu của dung dịch trước khi dùng. Chỉ sử dụng dung dịch trong suốt và không có các phần tử lạ.

Các lọ thuốc tiêm sau khi dùng xong phải được xử lý theo quy định.

Chuẩn bị dung dịch tiêm tĩnh mạch

Dung môi thường dùng là nước pha tiêm. Thêm 20 ml nước pha tiêm vào mỗi lọ bột Axuka® để hòa tan bột trong lọ. Thể tích của dung dịch sau khi hòa tan là khoảng 20,9 ml để dùng 1 lần. Trong quá trình hòa tan, dung dịch có thể tạm thời chuyển sang màu hồng. Dung dịch sau khi hòa tan thường không có màu hoặc có màu vàng. Dung dịch sau khi pha phải được dùng ngay.

Chuẩn bị dung dịch truyền tĩnh mạch

Lọ bột pha tiêm Axuka® không thích hợp để sử dụng làm nhiều lần.

Đầu tiên, lượng bột trong mỗi lọ Axuka® sẽ được hòa tan như để pha tiêm tĩnh mạch. Ngay sau đó, phải thêm phần dung dịch sau khi hòa tan này vào 100 ml dung dịch truyền tương thích đựng trong túi truyền hoặc buret nhỏ giọt. Dung dịch sau khi pha loãng phải được dùng ngay.

Các dung dịch truyền tương thích bao gồm: nước pha tiêm, dung dịch tiêm NaCl 0,9%, dung dịch Ringer.

Thuốc được truyền bởi nhân viên y tế. Hiếm khi có tình trạng quên liều xảy ra, tuy nhiên, nếu nghi ngờ có tình trạng quên liều, nên hỏi ý kiến của bác sĩ.

6. Chống chỉ định

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kì kháng sinh nhóm penicilin nào hoặc với bất kì thành phần nào

8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Thời kỳ mang thai:

Những nghiên cứu trên động vật khi dùng amoxicilin/ acid clavulanic không cho thấy những tác dụng có hại trực tiếp hay gián tiếp lên quá trình mang thai, sự phát triển của phôi thai/ thai nhi, sự phát triển trước hoặc sau sinh. Có rất ít tác dữ liệu về việc sử dụng amoxicilin/ acid clavulanic trong giai đoạn mang thai ở người, và các dữ liệu này cũng không cho thấy thuốc làm tăng nguy cơ gây dị tật bẩm sinh. Trong một nghiên cứu đơn ở những phụ nữ sinh non do vỡ màng ối sớm, đã có báo cáo về việc điều trị dự phòng với amoxicilin/ acid clavulanic có thể liên quan đến tăng nguy cơ viêm ruột hoại tử ở trẻ sơ sinh. Tránh sử dụng thuốc trong giai đoạn mang thai, trừ khi bác sĩ cho là cần thiết.

Thời kỳ cho con bú:

Cả 2 hoạt chất có trong thuốc đều được bài tiết vào sữa mẹ (chưa biết rõ về ảnh hưởng của acid clavulanic lên trẻ nhỏ đang bú sữa mẹ). Hậu quả có thể làm trẻ bú sữa mẹ bị nhiễm nấm ở niêm mạc và bị tiêu chảy, do đó có thể phải ngừng cho trẻ nhỏ bú sữa mẹ. Cũng phải lưu ý đến nguy cơ trở bị mẫn cảm với thuốc. Chỉ dùng với amoxicilin/ acid clavulanic trong giai đoạn cho con bú sau khi đã được cân nhắc về lợi ích/ nguy cơ bởi bác sĩ chuyên khoa.

9. Ảnh hưởng 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, bệnh nhân có thể gặp phải các tác dụng không mong muốn (ví dụ như các phản ứng dị ứng, chóng mặt, co giật) trong khi dùng thuốc và có thể làm ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

- Tương tác

Các thuốc chống đông máu đường uống

Các thuốc chống đông máu đường uống và các kháng sinh penicilin đã được sử dụng rộng rãi mà không thấy có báo cáo gặp phải tương tác thuốc. Tuy nhiên, đã có báo cáo một số trường hợp tăng tỉ lệ thường hóa quốc tế (INR) ở những bệnh nhân dùng acenocoumarol hoặc warfarin và được kê đơn cùng với amoxicilin. Nếu sự phối hợp này là cần thiết, phải theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombic hoặc tỉ lệ thường hóa quốc tế khi tăng liều hoặc ngừng dùng amoxicilin. Ngoài ra, có thể cần thiết phải điều chỉnh liều của các thuốc chống đông máu đường uống.

Methotrexat

Các penicilin làm giảm sự thải trừ của methotrexat do đó làm tăng nguy cơ gây độc.

Probenecid

Không khuyến cáo dùng thuốc đồng thời với probenecid. Probenecid làm giảm sự thải trừ ở ống thận của amoxicilin. Dùng đồng thời với probenecid có thể làm tăng và kéo dài nồng độ amoxicilin trong máu nhưng không ảnh hưởng đến acid clavulanic.

Mycophenolat mofetil

Ở những bệnh nhân đang điều trị với mycophenolat mofetil, đã có báo cáo về sự giảm nồng độ thuốc của chất chuyển hóa có hoạt tính acid mycophenolic (MPA) khoảng 50% sau khi bắt đầu dùng amoxicilin đường uống kết hợp với acid clavulanic. Sự thay đổi nồng độ trước liều có thể không tỉ lệ hiện chính xác những thay đổi về mức phơi nhiễm MPA tổng thể. Do đó, sự thay đổi li mycophenolat mofetil là không cần thiết khi không có các bằng chứng lâm sàng cho thấy rối loạn chức năng sau khi cấy ghép. Tuy nhiên, cần theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng trong và ngay sau khi ph hợp điều trị với thuốc kháng sinh.

- Tương kỵ: Không được pha trộn Axuka® với bất kỳ các thuốc nào khác, ngoại trừ n pha tiêm, dung dịch tiêm NaCl 0,9% hoặc dung dịch Ringer. Không được trộn Axuka® với các chế phẩm máu, các dung dịch có chứa protein khác như các phẩm thủy phân của protein hoặc với nhũ tương lipid đường tĩnh mạch. Nếu bệnh nhân đang đ điều trị đồng thời với 1 kháng sinh aminoglycosid thì không được trộn các thuốc kháng sinh vào tr cùng một bơm tiêm, túi truyền hoặc cho vào cùng một bộ dây truyền tĩnh mạch do có thể làm mất dụng của kháng sinh aminoglycosid. Không được trộn dung dịch sau khi hòa tan từ bột pha tiêm Axuka® với các dung dịch truyền có c glucose, dextran hoặc bicarbonat.

11. Tác dụng không mong muốn

Phần lớn các tác dụng không mong muốn được báo cáo là tiêu chảy, buồn nôn và nôn.

Các tác dụng không mong muốn khi điều trị với amoxicilin/ acid clavulanic thu được từ các nghiệm lâm sàng và các dữ liệu hậu mãi được sắp xếp theo tần suất xuất hiện dưới đây: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1,000$ đến $< 1/100$), hiếm ($\geq 1/10,000$ đến $< 1/1,000$), rất hiếm gặp ($< 1/10,000$), chưa rõ (chưa đánh giá được từ các dữ liệu cổ).

AMOXICILIN VÀ KALI CLAVULANAT

(Nguồn: Dược thư quốc gia)

Tên chung quốc tế: Amoxicillin and clavulanate potassium.

Mã ATC: J01CR02.

Loại thuốc: Kháng sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Các dạng thuốc uống dùng amoxicilin trihydrat và kali clavulanat. Dạng thuốc tiêm dùng amoxicilin natri và kali clavulanat. Hàm lượng và liều lượng thuốc được biểu diễn dưới dạng hàm lượng amoxicilin base khan/hàm lượng acid clavulanic.

Viên nén bao phim: 250 mg/125 mg, 500 mg/125 mg, 875 mg/125 mg amoxicilin/acid clavulanic.

Viên nén giải phóng kéo dài: 1 000 mg/62,5 mg amoxicilin/acid clavulanic.

Viên phân tán: 200 mg/28,5 mg, 500 mg/125 mg, 875 mg/125 mg amoxicilin/acid clavulanic

Bột hoặc cốm pha hỗn dịch uống: Gói hoặc chai chứa 125 mg/31,25 mg, 200 mg/28,5 mg, 250 mg/31,25 mg, 250 mg/62,5 mg, 400 mg/57 mg, 500 mg/62,5 mg hoặc 875 mg/125 mg amoxicilin/acid clavulanic trong mỗi 5 ml hỗn dịch.

Bột pha tiêm hoặc truyền tĩnh mạch: Lọ 500 mg/100 mg và 1 000 mg/200 mg amoxicilin/acid clavulanic.

Chỉ định

Amoxicilin/kali clavulanat được sử dụng để điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm, bao gồm:

Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên: viêm xương chũm, viêm quanh amidan, viêm nắp thanh quản, viêm xoang, viêm tai giữa cấp.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới: đợt bùng phát nhiễm khuẩn của viêm phế quản mạn; viêm phổi mắc phải tại cộng đồng.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm: viêm mô tế bào, viêm vú, áp xe dưới da, áp xe răng nặng kèm viêm mô tế bào lan tỏa, vết động vật cắn, bệnh chốc lở.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu, bao gồm viêm bàng quang cấp và viêm thận - bể thận cấp.

Nhiễm khuẩn xương khớp, đặc biệt là viêm tủy xương.

Nhiễm khuẩn ổ bụng.

Nhiễm khuẩn phụ khoa.

Giảm bạch cầu có sốt (điều trị theo kinh nghiệm).

Dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật đường tiêu hóa, ổ chậu, đường mật, đầu và cổ.

* Amoxicilin/kali clavulanat được sử dụng chủ yếu để điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn sinh beta-lactamase nhạy cảm, bao gồm *Moraxella catarrhalis*, *E.coli*, *Haemophilus influenzae*, các chủng *Klebsiella* và *Staphylococcus aureus*. Mặc dù amoxicilin/kali clavulanat cũng có thể phát huy hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn do các vi khuẩn không sinh beta-lactamase nhạy cảm với amoxicilin đơn độc, thuốc này nên được dành riêng để điều trị nhiễm khuẩn do hoặc nghi ngờ do vi khuẩn sinh beta-lactamase đã kháng amoxicilin. Trong trường hợp vi khuẩn không sinh beta-lactamase, nên ưu tiên sử dụng amoxicilin đơn độc.

Chống chỉ định

Dị ứng với amoxicilin, kali clavulanat hoặc bất kỳ kháng sinh penicilin nào.

Tiền sử gặp phản ứng dị ứng nghiêm trọng (như phản ứng phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson) với bất kỳ kháng sinh nhóm beta-lactam nào khác.

Tiền sử rối loạn chức năng gan hoặc vàng da ứ mật liên quan đến amoxicilin và acid clavulanic.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Amoxicilin/kali clavulanat đường uống được dùng phổ biến dưới dạng viên nén bao phim hoặc bột pha hỗn dịch. Viên nén bao phim chứa amoxicilin/acid clavulanic với tỷ lệ 2 : 1; 4 : 1 hoặc 7 : 1. Tỷ lệ tương ứng của dạng hỗn dịch uống là 4 : 1; 7 : 1 hoặc 14 : 1, của viên giải phóng kéo dài là 16 : 1. Do các chế phẩm dạng hỗn dịch chứa acid clavulanic với hàm lượng khác nhau, các chế phẩm này không nên được dùng thay thế cho nhau. Dạng viên nén 500 mg/125 mg và 250 mg/125 mg chứa cùng hàm lượng acid clavulanic, do đó hai viên nén 250 mg/125 mg không tương đương với một viên nén 500 mg/125 mg. Tương tự, dạng giải phóng kéo dài không tương đương với dạng giải phóng quy ước.

Thuốc dạng viên nén hoặc bột pha hỗn dịch nên được uống cùng bữa ăn.

Dạng bột pha tiêm có thể được sử dụng để tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch ngắt quãng. Để tiêm tĩnh mạch, hoàn nguyên lọ 500 mg/100 mg hoặc 1 000 mg/200 mg tương ứng với 10 ml hoặc 20 ml nước cất pha tiêm. Tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 - 4 phút.

Để truyền tĩnh mạch, hoàn nguyên lọ 500 mg/100 mg hoặc 1 000 mg/200 mg tương ứng với 10 ml hoặc 20 ml nước cất pha tiêm. Pha loãng dung dịch sau hoàn nguyên với 50 ml (liều 500 mg/100 mg) hoặc 100 ml (liều 1 000 mg/200 mg) nước muối sinh lý hoặc nước cất pha tiêm (cũng có thể dùng dung dịch pha loãng là natri lactat 167 mM, dung dịch Ringer hoặc Ringer lactat). Truyền tĩnh mạch trong thời gian 30 - 40 phút.

Liều dùng

Liều thường dùng trên người lớn và trẻ em ≥ 40 kg:

Đường uống: 250 mg/125 mg mỗi 8 giờ hoặc 500 mg/125 mg mỗi 12 giờ, có thể tăng liều tới 500 mg/125 mg mỗi 8 giờ hoặc 875 mg/125 mg mỗi 12 giờ trong các nhiễm khuẩn nặng và nhiễm khuẩn hô hấp dưới; nếu bệnh nhân khó nuốt, có thể thay viên nén 500 mg/125 mg bằng hỗn dịch uống amoxicilin/kali clavulanat chứa 125 mg hoặc 250 mg amoxicilin/5 ml và thay viên nén 875 mg/125 mg bằng hỗn dịch uống amoxicilin/kali clavulanat chứa 200 hoặc 400 mg amoxicilin/5 ml.

Tiêm hoặc truyền tĩnh mạch: 1 000 mg/200 mg amoxicilin/acid clavulanic mỗi 8 giờ.

Liều thường dùng trên trẻ em < 40 kg:

Đường uống: Trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 12 tuần tuổi: 30 mg amoxicilin/kg/ngày, chia làm 2 lần (nên dùng hỗn dịch chứa 125 mg amoxicilin/5 ml); trẻ em trên 12 tuần tuổi: 20 mg amoxicilin/kg/ngày, chia làm 2 lần (dạng hỗn dịch chứa 125 mg hoặc 250 mg amoxicilin/5 ml) hoặc 25 mg amoxicilin/kg/ngày, chia làm 2 lần (dạng hỗn dịch chứa 200 mg hoặc 400 mg amoxicilin/5 ml); đối với viêm xoang, nhiễm khuẩn hô hấp dưới và các nhiễm khuẩn nặng ở trẻ em trên 12 tuần tuổi: 40 mg amoxicilin/kg/ngày, chia làm 2 lần (dạng hỗn dịch chứa 125 mg hoặc 250 mg amoxicilin/5 ml) hoặc 45 mg amoxicilin/kg/ngày, chia làm 2 lần (dạng hỗn dịch chứa 200 mg hoặc 400 mg amoxicilin/5 ml).

Tiêm hoặc truyền tĩnh mạch: Trẻ dưới 3 tháng tuổi hoặc cân nặng dưới 4 kg: 25 mg/5 mg/kg cách 12 giờ một lần; trẻ em từ 3 tháng tuổi trở lên: 25 mg/5 mg/kg, cách 8 giờ một lần; trẻ em 3 tháng - 17 tuổi: liều tương đương 30 mg/kg mỗi 8 giờ (tối đa 1 000 mg/200 mg mỗi 8 giờ).

Dự phòng phẫu thuật: Tiêm hoặc truyền tĩnh mạch liều 1 000 mg/200 mg trong vòng 30 phút trước khi phẫu thuật; dùng thêm 2 - 3 liều tương tự mỗi 8 giờ đối với các phẫu thuật có nguy cơ cao.

Hiệu chỉnh liều trên người lớn suy giảm chức năng thận:

Độ thanh thải creatinin	Đường uống	Đường tiêm
> 30 ml/ phút	Không cần hiệu chỉnh liều.	Không cần hiệu chỉnh liều.
10 - 30 ml/ phút	250 mg/125 mg đến 500 mg/125 mg mỗi 12 giờ.	Liều ban đầu 1 000 mg/200 mg, sau đó 500 mg/100 mg mỗi 12 giờ.
< 10 ml/ phút	250 mg/125 mg đến 500 mg/125 mg mỗi 24 giờ.	Liều ban đầu 1 000 mg/200 mg, sau đó 500 mg/100 mg mỗi 24 giờ mg/ngày.
Thăm tách máu	250 mg/125 mg đến 500 mg/125 mg mỗi 24 giờ, bổ sung thêm một liều trong và sau thăm tách.	Liều ban đầu 1 000 mg/200 mg, sau đó 500 mg/100 mg mỗi 24 giờ mg/ngày bổ sung 500 mg/100 mg sau thăm tách.

Hiệu chỉnh liều trên trẻ em suy giảm chức năng thận:

Độ thanh thải creatinin	Đường uống	Đường tiêm
> 30 ml/phút	Không cần hiệu chỉnh liều	Không cần hiệu chỉnh liều
10 - 30 ml/ phút	15 mg/3,75 mg/kg mỗi 12 giờ (tối đa 500 mg/125 mg mỗi 12 giờ)	25 mg/5 mg/kg mỗi 12 giờ.
< 10 ml/phút	15 mg/3,75 mg/kg mỗi 24 giờ (tối đa 500 mg/125 mg mỗi 24 giờ)	25 mg/5 mg/kg mỗi 24 giờ.
Thăm tách máu	15 mg/3,75 mg/kg mỗi 24 giờ, bổ sung thêm liều 15 mg/3,75 mg/kg trước và sau khi thăm tách.	25 mg/5 mg/kg mỗi 24 giờ, bổ sung thêm một liều 12,5 mg/2,5 mg/kg sau khi thăm tách.

Thận trọng

Đã ghi nhận các phản ứng dị ứng nghiêm trọng, đôi khi dẫn đến tử vong, trong khi điều trị bằng kháng sinh penicilin. Những phản ứng này thường xuất hiện hơn trên các bệnh nhân có tiền sử gặp phản ứng dị ứng thuốc hoặc có cơ địa dị ứng. Do đó, trước khi bắt đầu điều trị, cần kiểm tra kỹ tiền sử dị ứng với các kháng sinh penicilin, cephalosporin và các kháng sinh beta-lactam khác. Nếu phản ứng dị ứng xuất hiện, cần ngừng thuốc ngay và áp dụng biện pháp xử trí thích hợp.

Cần định kỳ kiểm tra chức năng thận, gan và các thông số huyết học khi sử dụng dài ngày, đặc biệt trên bệnh nhân suy gan hoặc suy thận.

Đã ghi nhận các trường hợp tiêu chảy và viêm đại tràng đe dọa tính mạng do *Clostridium difficile* khi sử dụng amoxicilin/kali clavulanat. Do đó, cần chẩn đoán phân biệt viêm đại tràng giả mạc khi xuất hiện tiêu chảy trên các bệnh nhân đang sử dụng dạng phối hợp này.

Nên tránh sử dụng thuốc trên các bệnh nhân mắc bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn do tăng nguy cơ xuất hiện chứng phát ban.

Có thể xuất hiện co giật khi sử dụng amoxicilin trên các bệnh nhân suy thận hoặc khi sử dụng thuốc với liều cao. Do amoxicilin và acid clavulanic thải trừ qua thận, cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận nặng. Nguy cơ gặp độc tính của thuốc cũng tăng lên trên các bệnh nhân cao tuổi có chức năng thận suy giảm. Cần giám sát chặt chẽ khi sử dụng amoxicilin/kali clavulanat trên đối tượng bệnh nhân này.

Đã ghi nhận các trường hợp rối loạn chức năng gan đe dọa tính mạng như viêm gan và vàng da tắc mật. Cần thận trọng và giám sát chặt chẽ khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân suy gan.

Một số chế phẩm dạng hỗn dịch hoặc viên nhai có chứa aspartam. Chất này được chuyển hóa thành phenylalanin tại đường tiêu hóa sau khi sử dụng thuốc theo đường uống. Trên các bệnh nhân mắc chứng phenylketon niệu (bệnh di truyền đồng hợp tử gây thiếu hụt enzym phenylalanin hydroxylase) hoặc các bệnh nhân phải hạn chế dùng phenylalanin, cần sử dụng chế phẩm thay thế không chứa aspartam. Dạng thuốc tiêm có chứa một lượng natri và kali. Sử dụng thận trọng trên các bệnh nhân đang áp dụng chế độ ăn kiểm soát natri và kali hoặc trên bệnh nhân suy thận.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù độ an toàn của amoxicilin và kali clavulanat đối với phụ nữ mang thai chưa được thiết lập hoàn toàn, thuốc đã được sử dụng trên một số lượng nhỏ phụ nữ mang thai để điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu và bệnh viêm hố chậu cấp mà không phát hiện bằng chứng về ADR đối với thai nhi. Do chưa có các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng thích hợp trên phụ nữ mang thai, chỉ nên sử dụng amoxicilin và kali clavulanat trong thai kỳ khi thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Do amoxicilin và acid clavulanic có thể được bài tiết vào sữa mẹ, cần sử dụng thuốc một cách thận trọng trên phụ nữ đang cho con bú. Trong một nghiên cứu lâm sàng, đã ghi nhận những biến cố bất lợi mức độ nhẹ và phụ thuộc liều trên trẻ đang bú trong khi người mẹ được điều trị bằng amoxicilin/kali clavulanat. Theo Tổ chức Y tế thế giới, amoxicilin và kali clavulanat có thể được cân nhắc sử dụng trong thời kỳ cho con bú; cần theo dõi tiêu chảy và phản ứng dị ứng trên trẻ nhỏ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR được ghi nhận với amoxicilin và kali clavulanat thường phụ thuộc liều và tương tự như khi sử dụng amoxicilin đơn độc. Tuy nhiên, tỷ lệ gặp các ADR trên hệ tiêu hóa của dạng phối hợp amoxicilin/kali clavulanat đường uống cao hơn so với amoxicilin đơn độc.

Thường gặp

Dị ứng: phát ban (1,1 - 3%).

Gan: tăng AST và/hoặc ALT mức độ trung bình.

Tiêu hóa: tiêu chảy (2,9 - 14,5%), buồn nôn (3%), nôn (2,2%).

Bội nhiễm: nhiễm nấm *Candida* (1,4%), viêm âm đạo (1%), nhiễm nấm âm đạo (3,3%).

Ít gặp

Dị ứng: ngứa, mày đay.

TKTW: đau đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: đau bụng, khó tiêu.

Hiếm gặp

Huyết học: thiếu máu (bao gồm thiếu máu tan huyết), giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ưa eosin, tăng hoặc giảm tiểu cầu, ban xuất huyết giảm tiểu cầu, giảm toàn bộ huyết cầu, kéo dài thời gian chảy máu và thời gian đông máu.

Gan: tăng bilirubin, tăng phosphatase kiềm, viêm gan, vàng da tắc mật.

Phản ứng dị ứng: phù mạch, viêm mạch dị ứng, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, viêm da tróc vảy hoặc viêm da bong nước, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính, bệnh huyết thanh, phản ứng phản vệ.

TKTW và tâm thần: mất ngủ, lú lẫn, co giật, kích động, vật vã, lo âu, tăng động, thay đổi hành vi.

Thận: viêm thận kẽ, tinh thể niệu, tiểu ra máu.

Tiêu hóa: viêm đại tràng giả mạc do *Clostridium difficile*, viêm tiểu - đại tràng; đổi màu răng, lưỡi, viêm miệng, viêm dạ dày.

Khác: viêm tĩnh mạch tại vị trí tiêm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xuất hiện phản ứng dị ứng nghiêm trọng trong khi dùng amoxicilin kali clavulanat, cần ngừng thuốc ngay và áp dụng các biện pháp can thiệp thích hợp khi có chỉ định (như tiêm adrenalin, corticosteroid, duy trì thông khí, oxygen). Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch adrenalin thường được ưu tiên lựa chọn khi gặp phản ứng phản vệ. Đối với các phản ứng dị ứng nhẹ trên da như phát ban, ngứa, có thể dùng thuốc kháng histamin (hoặc corticosteroid nếu cần thiết) mặc dù hiện chưa có các nghiên cứu có đối chứng chứng minh hiệu quả của các thuốc này trong điều trị các triệu chứng của phản ứng dị ứng penicilin. Trong mọi trường hợp, cần khai thác kỹ tiền sử dị ứng với penicilin hoặc các beta-lactam khác trước khi dùng penicilin cho bệnh nhân.

Cần thận trọng khi xuất hiện tiêu chảy trong hoặc sau khi dùng amoxicilin do nguy cơ viêm đại tràng giả mạc do *Clostridium difficile*. Những trường hợp viêm đại tràng nhẹ có thể tự thoái lui sau khi ngừng thuốc. Tuy nhiên, với những trường hợp viêm đại tràng và/hoặc tiêu chảy nặng không tự thoái lui sau khi ngừng thuốc, cần thực hiện xét nghiệm vi sinh, tiến hành bù nước, điện giải, bổ sung protein và điều trị chống nhiễm khuẩn (với metronidazol hoặc vancomycin đường uống) khi có chỉ định.

Trong trường hợp xuất hiện buồn nôn và nôn nghiêm trọng, cần bù nước, điện giải và cân nhắc sử dụng thuốc chống nôn.

Tương tác thuốc

Alopurinol: Tăng nguy cơ phát ban.

Thuốc chống đông máu nhóm coumarin: Có thể thay đổi INR, mặc dù tương tác này chưa được chứng minh trong các nghiên cứu.

Methotrexat: Amoxicilin có thể làm giảm độ thanh thải thận, dẫn đến tăng nồng độ và tăng độc tính của methotrexat (độc tính trên tiêu hóa và huyết học). Nên tránh sử dụng đồng thời hai thuốc này. Nếu bắt buộc phải dùng đồng thời, cần nhắc giảm liều, giám sát nồng độ trong máu và độc tính của methotrexat.

Mycophenolat mofetil: Nồng độ đáy của chất chuyển hóa có hoạt tính của mycophenolat (acid mycophenolic) có thể giảm khoảng 50% khi dùng đồng thời với amoxicilin/kali clavulanat. Mặc dù thay đổi nồng độ đáy không phản ánh chính xác sự thay đổi mức độ phơi nhiễm acid mycophenolic, cần giám sát thận trọng khi bắt đầu hoặc ngừng sử dụng đồng thời hai thuốc này.

Probenecid: Giảm bài tiết amoxicilin tại ống thận, dẫn đến tăng nồng độ thuốc trong huyết tương và kéo dài nửa đời thải trừ của amoxicilin.

Tetracyclin: Các kháng sinh nhóm tetracyclin có thể làm giảm tác dụng diệt khuẩn của penicilin khi dùng đồng thời. Tránh sử dụng phối hợp.

Thuốc tránh thai đường uống: Sử dụng đồng thời amoxicilin với các thuốc tránh thai đường uống chứa estrogen có thể làm giảm hiệu quả tránh thai. Tuy nhiên, ý nghĩa lâm sàng của tương tác chưa được thiết lập.

Tương kỵ

Không trộn chung dung dịch tiêm amoxicilin/kali clavulanat với bất kỳ thuốc nào trong cùng một bơm tiêm.

Không được trộn amoxicilin/kali clavulanat với các chế phẩm máu, dịch truyền protein hoặc nhũ dịch lipid truyền tĩnh mạch. Nếu thuốc được kê cùng aminoglycosid, không được trộn lẫn hai kháng sinh vào cùng xy lạnh, cùng chai dịch truyền hoặc cùng bộ dây truyền do hoạt tính của aminoglycosid có thể giảm.

Không được trộn amoxicilin/kali clavulanat với glucose, dextran hoặc bicarbonat.

Quá liều và xử trí

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

Xử trí: Cần ngừng thuốc ngay. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ nếu cần. Nếu quá liều xảy ra sớm và không có chống chỉ định, có thể gây nôn hoặc rửa dạ dày. Quá liều dưới 250 mg/kg không gây triệu chứng đáng kể và không cần rửa dạ dày. Viêm thận kẽ dẫn đến suy thận thiếu niệu đã xảy ra ở một số ít người bệnh dùng quá liều amoxicilin. Đái ra tinh thể trong một số trường hợp dẫn đến suy thận đã được báo cáo sau quá liều amoxicilin ở người lớn và trẻ em. Cần cung cấp đủ nước và điện giải cho cơ thể để duy trì bài niệu và giảm nguy cơ tinh thể niệu.

Tổn thương thận thường phục hồi sau khi ngừng thuốc. Tăng huyết áp có thể xảy ra ngay ở người có chức năng thận tổn thương do giảm đào thải cả amoxicilin và acid clavulanic. Có thể dùng phương pháp thẩm phân máu để loại bỏ cả amoxicilin và acid clavulanic ra khỏi tuần hoàn.

Dược lực học

Amoxicilin thuộc phân nhóm kháng sinh aminopenicilin, có tác dụng diệt khuẩn theo cơ chế ức chế tổng hợp mucopeptid của vách tế bào vi khuẩn (xem thêm chuyên luận Amoxicilin). Thuốc dễ bị enzym beta-lactamase của vi khuẩn phá hủy, do đó không có tác dụng trên các vi khuẩn có khả năng tiết enzym này. Sử dụng đồng thời với acid clavulanic không làm thay đổi cơ chế tác dụng của amoxicilin. Tuy nhiên, nhờ ái lực gắn mạnh và không thuận nghịch vào trung tâm hoạt động của enzym, acid clavulanic bất hoạt beta-lactamase và giúp mở rộng phổ tác dụng của amoxicilin trên một số vi khuẩn đã kháng amoxicilin đơn độc. Acid clavulanic thẩm được qua vách tế bào vi khuẩn nên có khả năng bất hoạt cả enzym ngoại bào và enzym liên kết với tế bào.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy acid clavulanic thường có tác dụng ức chế penicilinase của tụ cầu, beta-lactamase do *Bacteroides fragilis* hoặc *Moracella catarrhalis* tiết ra và các beta-lactamase typ II, III (typ TEM), IV, V theo phân loại Richmond-Sykes. Acid clavulanic cũng có thể ức chế một số cephalosporinase do *Proteus vulgaris*, *Bacteroides fragilis* và *Burkholderia cepacia* tiết ra nhưng nhìn chung ít có khả năng chống lại các cephalosporinase truyền qua trung gian nhiễm sắc thể (Richmond-Sykes typ I). Tác dụng hiệp đồng giữa acid clavulanic và amoxicilin không xuất hiện nếu vi khuẩn đề kháng nội tại với amoxicilin (đề kháng do giảm tính thấm của kháng sinh qua lớp màng ngoài hoặc thay đổi đặc tính của các protein liên kết với penicilin - PBP). Tác dụng hiệp đồng giữa hai thuốc này cũng thường không xuất hiện khi vi khuẩn nhạy cảm với amoxicilin đơn độc. Với chế độ liều thường dùng trên lâm sàng, tác dụng kháng khuẩn của acid clavulanic rất yếu, do đó không thích hợp để sử dụng đơn độc trong điều trị các bệnh lý nhiễm khuẩn.

Phổ tác dụng

Amoxicilin và acid clavulanic có hoạt tính *in vitro* chống lại các chủng vi khuẩn nhạy cảm với amoxicilin đơn độc. Ngoài ra, do acid clavulanic có thể ức chế một số beta-lactamase gây bất hoạt amoxicilin, dạng phối hợp này cũng có hoạt tính *in vitro* chống lại nhiều chủng vi khuẩn đã kháng amoxicilin đơn độc bằng cách sinh enzym beta-lactamase.

Các vi khuẩn nhạy cảm:

Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: Hầu hết các cầu khuẩn hiếu khí Gram dương bao gồm các chủng sinh hoặc không sinh beta-lactamase của *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*; liên cầu β tan huyết nhóm A; *Streptococcus pneumoniae*; *Enterococcus faecalis* và liên cầu nhóm viridans.

Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae* và *H. ducreyi*; *Moracella catarrhalis*; một số chủng *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter diversus*, *Klebsiella pneumoniae*.

Vi khuẩn kỵ khí: Các chủng *Clostridium*, *Peptococcus* và *Peptostreptococcus*; *Prevotella melaninogenica*, *P. oralis*; nhiều chủng *Bacteroides fragilis* (thường kháng amoxicilin đơn độc).

Các vi khuẩn khác: Amoxicilin kết hợp acid clavulanic có hoạt tính *in vitro* chống lại một số chủng *Mycobacterium* như *M. tuberculosis*, *M. fortuitum* và một số chủng *Legionella*; tuy nhiên, ý nghĩa lâm sàng của thuốc này trong điều trị các nhiễm khuẩn này chưa được xác định.

Kháng thuốc

Trực khuẩn Gram âm sinh beta-lactamase typ I (phân loại Richmond-Sykes) truyền qua trung gian nhiễm sắc thể (như *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*) thường đề kháng với amoxicilin và acid clavulanic do acid clavulanic không có khả năng ức chế hầu hết các beta-lactamase typ I. Các chủng *E. coli* sinh beta-lactamase truyền qua trung gian nhiễm sắc thể cũng đề kháng với amoxicilin và acid clavulanic. Một số trực khuẩn đường ruột khác như *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Providencia* thường kháng cả amoxicilin đơn độc và amoxicilin kết hợp acid clavulanic.

Mặc dù tụ cầu sinh penicilinase có thể nhạy cảm với amoxicilin và acid clavulanic, các chủng đã kháng với penicilin nhóm M (như oxacilin) cũng kháng dạng phối hợp này. Ngoài cơ chế sinh beta-lactamase giảm nhạy cảm với acid clavulanic, các vi khuẩn thường thu được khả năng đề kháng amoxicilin/kali clavulanat thông qua thay đổi ái lực của kháng sinh với PBP. Các cơ chế đề kháng khác ít gặp hơn bao gồm tạo bơm tống thuốc và thay đổi tính thấm của màng tế bào.

Được động học

Các nghiên cứu bắt chéo sử dụng dạng phối hợp cố định amoxicilin/ kali clavulanat, amoxicilin đơn độc hoặc kali clavulanat đơn độc cho thấy kali clavulanat không ảnh hưởng đến được động học của amoxicilin. Tuy nhiên, sử dụng đồng thời amoxicilin có thể làm tăng hấp thu qua đường tiêu hóa và tăng thanh thải thận của kali clavulanat.

Hấp thu: Amoxicilin và kali clavulanat bền vững trong môi trường acid dịch vị. Cả hai thành phần này đều được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Khi dùng thuốc theo đường uống trên người tình nguyện khỏe mạnh, nồng độ đỉnh trong huyết tương thường đạt được sau 1 - 2 giờ. Trên người trưởng thành khỏe mạnh sử dụng một liều đơn 250/125 mg amoxicilin/kali clavulanat dạng viên nén quy ước, nồng độ đỉnh của amoxicilin và acid clavulanic trong huyết tương tương ứng khoảng 3,7 - 4,8 microgam/ml và 2,2 - 3,5 microgam/ml. Trong khoảng liều điều trị, được động học của amoxicilin tuyến tính theo liều. Sinh khả dụng đường uống của thuốc khoảng 70%. Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu của amoxicilin nhưng có thể làm tăng sinh khả dụng của kali clavulanat. Đối với dạng giải phóng kéo dài, sử dụng thuốc lúc đói hoặc cùng bữa ăn giàu chất béo đều dẫn đến giảm sinh khả dụng của thuốc. Do đó, nên sử dụng dạng giải phóng kéo dài sau một bữa ăn chuẩn. Mặc dù các nghiên cứu lâm sàng cho thấy hiệu quả của dạng giải phóng quy ước không phụ thuộc vào thời điểm dùng thuốc so với bữa ăn, nhà sản xuất thường khuyến cáo dùng thuốc trong bữa ăn để tránh nguy cơ không dung nạp thuốc tại đường tiêu hóa và tối ưu hóa khả năng hấp thu.

Phân bố: Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của amoxicilin và acid clavulanic lần lượt khoảng 18% (17 - 20%) và 25% (22 - 30%) tại nồng độ 1 - 100 microgam/ml. Thể tích phân bố biểu kiến của amoxicilin khoảng 0,26 - 0,31 lít/kg, của acid clavulanic khoảng 0,2 lít/kg. Cả amoxicilin và acid clavulanic đều có khả năng phân bố tốt vào mô phổi, mô xương, dịch màng phổi, dịch cổ trướng, dịch tai giữa và thường đạt được nồng độ diệt khuẩn thích hợp trên hầu hết các vi khuẩn nhạy cảm thường gặp tại các vị trí này. Thuốc cũng phân bố vào đờm và nước bọt với nồng độ thấp (dưới 1 microgam/ml đối với cả amoxicilin và acid clavulanic). Chỉ một lượng nhỏ thuốc phân bố được vào dịch não tủy khi có viêm màng não. Trong một nghiên cứu trên các bệnh nhân bị viêm màng não mức độ trung bình sử dụng amoxicilin (50 mg/kg) và acid clavulanic (5 mg/kg) đường tĩnh mạch, nồng độ trung bình của amoxicilin và acid clavulanic trong dịch não tủy lần lượt là 2,25 microgam/ml và 0,25 microgam/ml. Amoxicilin và acid clavulanic dễ khuếch tán qua hàng rào nhau thai. Thuốc cũng được bài tiết vào sữa với nồng độ thấp.

Chuyển hóa: Amoxicilin được chuyển hóa một phần nhờ phản ứng thủy phân vòng beta-lactam, tạo ra chất chuyển hóa acid peniciloic không có hoạt tính kháng khuẩn. Chất chuyển hóa này được bài tiết qua nước tiểu với lượng tương ứng khoảng 10 - 25% so với liều ban đầu. Acid clavulanic được chuyển hóa mạnh qua gan. Chất chuyển hóa chính xuất hiện trong nước tiểu là 1-amino-4-hydroxybutan-2-on.

Thải trừ: Nồng độ amoxicilin và acid clavulanic trong huyết tương giảm theo kiểu hai pha. Sau khi dùng dạng viên nén quy ước hoặc dạng viên giải phóng kéo dài, nửa đời thải trừ của amoxicilin và acid clavulanic lần lượt khoảng 1 - 1,3 giờ và 0,78 - 1,2 giờ. Trên trẻ em 2 - 15 tuổi, nửa đời thải trừ trung bình của thuốc tương ứng là 1,2 giờ đối với amoxicilin và 0,8 giờ đối với acid clavulanic. Amoxicilin và acid clavulanic bài tiết qua thận với mức độ khác nhau. Amoxicilin thải trừ qua thận chủ yếu theo con đường bài tiết tại ống thận và một phần thông qua lọc tại cầu thận. Ngược lại, acid clavulanic bài tiết chủ yếu thông qua lọc tại cầu thận. Sau khi dùng một liều đơn đường uống trên người trưởng thành có chức năng thận bình thường, tỷ lệ amoxicilin và acid clavulanic bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi trong vòng 6 - 8 giờ lần lượt khoảng 50 - 73% và 25 - 45%. Trong một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh sử dụng liều đơn 250/125 mg amoxicilin/kali clavulanat, nồng độ trung bình của amoxicilin và acid clavulanic trong mẫu nước tiểu thu được trong vòng 2 giờ đầu tiên sau khi uống tương ứng bằng 381 microgam/ml và 118 microgam/ml. Trên bệnh nhân suy thận, nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn và nửa đời thải trừ dài hơn so với người có chức năng thận bình thường. Cả amoxicilin và acid clavulanic đều có thể bị loại bỏ bởi thẩm tách máu. Thẩm phân phúc mạc cũng có thể loại bỏ acid clavulanic nhưng chỉ có thể loại bỏ một lượng nhỏ amoxicilin.