

## TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:

**Rx – Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc**

### **AMOXICILLIN 1000mg**

Viên nén phân tán

**ĐỂ xa tầm tay trẻ em.**

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**

#### **THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:**

Mỗi viên chứa:

##### ***Thành phần dược chất:***

Amoxicillin trihydrate tương đương Amoxicillin ..... 1000 mg

##### ***Thành phần tá dược:***

Microcrystalline cellulose 112, Crospovidone, Bột hương dâu, Aspartame, Magnesium stearate.

#### **DẠNG BAO CHẾ:**

Viên nén phân tán.

#### **MO TẢ SẢN PHẨM:**

Viên nén hình oval màu trắng hoặc trắng ngà, hai mặt có khắc vạch ngang, thơm mùi dâu. (Vạch trên viên chỉ nhằm mục đích bẻ đôi viên cho dễ nuốt chứ không chia thành các liều bằng nhau).

#### **CHỈ ĐỊNH:**

- Amoxicillin được chỉ định để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn sau đây ở người lớn và trẻ em:
  - + Viêm xoang cấp tính do vi khuẩn
  - + Viêm tai giữa cấp tính
  - + Viêm amidan cấp tính và viêm họng cấp tính do liên cầu khuẩn
  - + Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính
  - + Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng
  - + Viêm bàng quang cấp tính
  - + Nhiễm khuẩn niệu không triệu chứng trong thai kỳ
  - + Viêm bể thận cấp tính
  - + Bệnh sốt thương hàn và phó thương hàn
  - + Áp xe răng với viêm mô tế bào lan rộng
  - + Nhiễm khuẩn khớp nhân tạo
  - + Diệt vi khuẩn *Helicobacter pylori*
  - + Bệnh Lyme

- Amoxicillin cũng được chỉ định để dự phòng viêm nội tâm mạc.
- Cần tham khảo và xem xét hướng dẫn về sử dụng hợp lý các thuốc kháng sinh.

### LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

#### **Cách dùng:**

- Đường dùng: đường uống.
- Sự hấp thu thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.
- Thuốc có thể được uống theo 2 cách, hoặc là pha với nước để tạo hỗn dịch rồi uống hoặc uống trực tiếp với lượng nước vừa đủ.
- Có thể bẻ viên thuốc để dễ nuốt hơn.

#### **Liều dùng:**

- Liều Amoxicillin được sử dụng để điều trị từng nhiễm khuẩn phụ thuộc vào:
  - + Các vi khuẩn có khả năng gây bệnh và khả năng nhạy cảm của chúng với các thuốc kháng khuẩn.
  - + Mức độ nghiêm trọng và vị trí nhiễm khuẩn.
  - + Tuổi, cân nặng và chức năng thận của bệnh nhân (như bảng bên dưới).
- Thời gian điều trị tùy thuộc vào loại nhiễm khuẩn và mức độ đáp ứng của bệnh nhân, thông thường nên trong thời gian ngắn nhất có thể. Một số nhiễm khuẩn cần thời gian điều trị kéo dài hơn.
- Người lớn và trẻ em > 40 kg:

Liều khuyến cáo:

Chỉ định (*)	Liều (*)
Viêm xoang cấp tính do vi khuẩn	250 – 500 mg mỗi 8 giờ hoặc 750 – 1000 mg mỗi 12 giờ.
Nhiễm khuẩn niệu không triệu chứng trong thai kỳ	
Viêm bể thận cấp tính	Với nhiễm khuẩn nặng: 750 – 1000 mg mỗi 8 giờ.
Áp xe răng với viêm mô tế bào lan rộng	Viêm bàng quang cấp tính có thể cần điều trị với liều 3000 mg x 2 lần/ngày trong 1 ngày.
Viêm bàng quang cấp tính	
Viêm tai giữa cấp tính	500 mg mỗi 8 giờ.
Viêm amidan cấp tính và viêm họng cấp tính do liên cầu khuẩn	750 – 1000 mg mỗi 12 giờ.
Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính	Với nhiễm khuẩn nặng: 750 – 1000 mg mỗi 8 giờ, dùng trong 10 ngày.
Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng	500 – 1000 mg mỗi 8 giờ.
Bệnh sốt thương hàn và phó thương hàn	500 – 2000 mg mỗi 8 giờ.
Nhiễm khuẩn khớp nhân tạo	500 – 1000 mg mỗi 8 giờ.

Dự phòng viêm nội tâm mạc	uống 2000 mg, liều đơn sử dụng trước phẫu thuật 30 – 60 phút.
Diệt vi khuẩn <i>Helicobacter pylori</i>	750 – 1000 mg x 2 lần/ngày, phối hợp cùng một thuốc ức chế bơm proton (PPI) (ví dụ: omeprazole, lansoprazole) và một kháng sinh khác (ví dụ: clarithromycin, metronidazole) trong 7 ngày.
Bệnh Lyme	Giai đoạn sớm: 500 mg – 1000 mg mỗi 8 giờ, tới tối đa tổng 4000 mg/ngày chia thành nhiều liều, dùng trong 14 ngày (10 – 21 ngày). Giai đoạn muộn (có liên quan đến toàn thân): 500 – 2000 mg mỗi 8 giờ, tới tối đa tổng 6000 mg/ngày chia thành nhiều liều, dùng trong 10 – 30 ngày.
(*) Cần xem xét các hướng dẫn điều trị chính thức đối với mỗi chỉ định điều trị.	

- Trẻ em <40 kg:

+ Có thể sử dụng amoxicillin ở dạng viên nang, viên nén phân tán, hỗn dịch hoặc gói. Hỗn dịch amoxicillin được khuyến cáo cho trẻ em dưới 6 tháng tuổi.

+ Trẻ em nặng  $\geq 40$  kg: liều tương tự người lớn.

+ Liều khuyến cáo:

Chỉ định (*)	Liều (*)
Viêm xoang cấp tính do vi khuẩn	20 – 90 mg/kg/ngày, chia nhiều liều(**).
Viêm tai giữa cấp tính	
Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng	
Viêm bàng quang cấp tính	
Viêm bể thận cấp tính	
Áp xe răng với viêm mô tế bào lan rộng	
Viêm amidan cấp tính và viêm họng cấp tính do liên cầu khuẩn	40 – 90 mg/kg/ngày chia nhiều liều(**).
Bệnh sốt thương hàn và phó thương hàn	100 mg/kg/ngày chia thành ba liều.
Dự phòng viêm nội tâm mạc	uống 50 mg/kg, sử dụng liều đơn trước phẫu thuật 30 – 60 phút.
Bệnh Lyme	Giai đoạn sớm: 25 – 50 mg/kg/ngày chia thành 3 liều, dùng trong 10 – 21 ngày.

Giai đoạn muộn (có liên quan đến toàn thân): 100 mg/kg/ngày chia thành 3 liều, dùng trong 10 – 30 ngày.

(\*) Cần xem xét các hướng dẫn điều trị chính thức đối với mỗi chỉ định điều trị.

(\*\*) Chế độ liều 2 lần/ngày chỉ nên cân nhắc dùng khi liều ở giới hạn trên.

- Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều.

- Suy thận:

Mức lọc cầu thận GFR (ml/phút)	Người lớn và trẻ em $\geq 40$ kg	Trẻ em $< 40$ kg <sup>(*)</sup>
$> 30$	Không cần chỉnh liều.	Không cần chỉnh liều.
10 – 30	Tối đa 500 mg x 2 lần/ngày.	15 mg/kg x 2 lần/ngày (tối đa 500 mg x 2 lần/ngày).
$< 10$	Tối đa 500 mg/ngày.	15 mg/kg x 1 lần/ngày (Tối đa 500 mg).

(\*) Trong phần lớn các trường hợp, ưu tiên sử dụng đường tĩnh mạch hơn.

- Bệnh nhân đang thẩm phân máu:

Amoxicillin có thể bị thải trừ khỏi hệ tuần hoàn qua thẩm phân máu.

	Thẩm phân máu
Người lớn và trẻ em $\geq 40$ kg	500 mg mỗi 24 giờ. Trước khi thẩm phân máu, bổ sung liều 500 mg. Để bù lại phần thuốc đã được thải trừ qua thẩm phân và đảm bảo nồng độ thuốc trong máu, nên bổ sung thêm 500 mg sau khi thẩm phân máu.
Trẻ em $< 40$ kg	15 mg/kg/ngày x 1 lần/ngày. Trước thẩm phân, bổ sung liều 15 mg/kg. Để bù lại phần thuốc đã thải qua thẩm phân và đảm bảo nồng độ thuốc trong máu, cần bổ sung thêm 15 mg/kg sau thẩm phân.

- Bệnh nhân đang thẩm phân phúc mạc: Liều tối đa amoxicillin là 500 mg/ngày.

- Suy gan: Lựa chọn liều lượng một cách thận trọng và định kỳ theo dõi chức năng gan.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn với amoxicillin, bất kỳ penicillin nào hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

- Tiền sử gặp phản ứng quá mẫn tức thì nghiêm trọng (ví dụ: phản vệ) với một kháng sinh beta – lactam khác (ví dụ: cephalosporin, carbapenem hoặc monobactam).

### CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

**- Phản ứng quá mẫn:**

+ Trước khi bắt đầu điều trị bằng amoxicillin, cần khai thác kỹ tiền sử gặp các phản ứng quá mẫn với penicillin, cephalosporin hoặc các kháng sinh beta – lactam khác.

+ Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong (bao gồm phản ứng phản vệ và phản ứng có hại nghiêm trọng trên da) đã được báo cáo ở những bệnh nhân đang sử dụng kháng sinh penicillin. Những phản ứng này có nhiều khả năng xảy ra ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với penicillin và ở những người có cơ địa dị ứng. Nếu phản ứng dị ứng xảy ra, cần ngừng điều trị bằng amoxicillin và lựa chọn phác đồ thay thế thích hợp.

+ Hội chứng viêm ruột do thuốc (DIES) đã được báo cáo chủ yếu ở trẻ dùng amoxicillin. DIES là phản ứng dị ứng với triệu chứng chính là nôn mửa kéo dài (1 – 4 giờ sau khi uống thuốc) mà không có triệu chứng dị ứng da hoặc hô hấp. Các triệu chứng khác có thể như đau bụng, tiêu chảy, hạ huyết áp hoặc tăng bạch cầu trung tính. Đã có trường hợp nặng như tiến triển thành sốc.

**- Các vi sinh vật không nhạy cảm:** Amoxicillin không phù hợp để điều trị một số loại nhiễm khuẩn trừ khi đã xác định được tác nhân gây bệnh còn nhạy cảm với amoxicillin hoặc chỉ khi có khả năng rất cao căn nguyên gây bệnh sẽ thích hợp để điều trị bằng amoxicillin. Điều này đặc biệt áp dụng khi xem xét điều trị ở bệnh nhân bị nhiễm khuẩn đường tiết niệu và nhiễm khuẩn nặng ở tai, mũi, họng.

**- Co giật:** Co giật có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận hoặc khi dùng liều cao hoặc ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ (ví dụ: tiền sử co giật, động kinh đã điều trị hoặc rối loạn màng não).

**- Suy thận:** Ở bệnh nhân suy thận, nên điều chỉnh liều theo mức độ suy thận.

**- Phản ứng trên da:**

+ Khi khởi đầu điều trị, tình trạng ban đỏ toàn thân kèm sốt liên quan đến mụn mủ xảy ra có thể là các triệu chứng của hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AEGP). Khi xảy ra phản ứng này, cần ngừng amoxicillin và chống chỉ định dùng amoxicillin cho các lần dùng tiếp theo.

+ Nên tránh dùng amoxicillin ở bệnh nhân nghi ngờ bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn vì tình trạng phát ban dạng sởi có thể xảy ra sau khi dùng amoxicillin.

**- Phản ứng Jarisch – Herxheimer:** Phản ứng Jarisch – Herxheimer đã được ghi nhận sau khi dùng amoxicillin điều trị bệnh Lyme. Phản ứng này là kết quả trực tiếp của hoạt tính diệt khuẩn của amoxicillin trên vi khuẩn gây bệnh Lyme là xoắn khuẩn *Borrelia burgdorferi*. Bệnh nhân cần được tư vấn về việc đây là một tình trạng phổ biến và thường tự khỏi, xảy ra khi dùng kháng sinh để điều trị bệnh Lyme.

**- Sự phát triển quá mức của các vi sinh vật không nhạy cảm:** Sử dụng amoxicillin kéo dài đôi khi có thể dẫn đến sự phát triển quá mức của các vi sinh vật không nhạy cảm. Viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh đã được báo cáo với gần như tất cả các kháng sinh với mức độ nghiêm trọng có thể từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. 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 viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh xảy ra, cần ngừng ngay lập tức amoxicillin, thăm khám y tế và sử dụng các liệu pháp điều trị thích hợp. Các thuốc ức chế nhu động ruột không được chỉ định trong trường hợp này.

- **Điều trị kéo dài:** Cần định kỳ đánh giá chức năng các hệ cơ quan; bao gồm: chức năng thận, gan và hệ tạo máu khi điều trị kéo dài amoxicillin. Tình trạng tăng men gan và thay đổi công thức máu đã được báo cáo.

- **Thuốc kháng đông máu:** Tình trạng kéo dài thời gian prothrombin hiếm khi được báo cáo ở những bệnh nhân dùng amoxicillin. Cần áp dụng các biện pháp theo dõi thích hợp khi kê đơn đồng thời amoxicillin với các thuốc kháng đông máu. Có thể cần phải điều chỉnh liều thuốc kháng đông máu đường uống để duy trì mức độ kháng đông máu mong muốn.

- **Tinh thể niệu:** Ở những bệnh nhân có lượng nước tiểu giảm, rất hiếm khi ghi nhận tình trạng tinh thể niệu, tình trạng này chủ yếu báo cáo khi điều trị bằng đường tiêm. Trong thời gian dùng liều cao amoxicillin, nên duy trì lượng dịch vào và lượng nước tiểu để giảm khả năng xuất hiện tinh thể niệu. Ở những bệnh nhân đặt ống thông bàng quang, nên duy trì việc kiểm tra thường xuyên tình trạng bệnh.

- **Ảnh hưởng đến các xét nghiệm chẩn đoán:**

+ Nồng độ amoxicillin trong huyết thanh và nước tiểu tăng cao có thể ảnh hưởng đến một số xét nghiệm. Do amoxicillin đạt nồng độ cao trong nước tiểu, các kết quả dương tính giả thường xảy ra với các xét nghiệm sử dụng phương pháp hóa học.

+ Trong quá trình điều trị bằng amoxicillin, khi cần xét nghiệm glucose trong nước tiểu cần sử dụng phương pháp enzyme glucose oxidase.

+ Sự có mặt của amoxicillin có thể làm sai lệch kết quả xét nghiệm oestriol ở phụ nữ có thai.

- **Cảnh báo tá dược:**

Aspartame: Thuốc này có chứa 30 mg aspartame trong mỗi viên. Aspartame là một nguồn dinh dưỡng giàu phenylalanine. Thuốc này nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị phenylketon niệu (PKU), một rối loạn di truyền hiếm gặp gây tích lũy phenylalanine do cơ thể không thể thải trừ nó như bình thường. Chưa có bằng chứng phi lâm sàng hay lâm sàng để đánh giá sử dụng aspartame cho trẻ < 12 tuần tuổi.

## **SỬ DỤNG THUỐC Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:**

**Sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai:**

- Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với độc tính sinh sản. Dữ liệu hạn chế về việc sử dụng amoxicillin trong thời kỳ mang thai ở người không cho thấy tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh. Amoxicillin có thể được sử dụng trong thời kỳ mang thai khi những lợi ích tiềm năng lớn hơn những rủi ro tiềm ẩn liên quan đến điều trị.

**Sử dụng thuốc ở phụ nữ cho con bú:**

- Amoxicillin được bài tiết vào sữa mẹ với lượng nhỏ với nguy cơ mẫn cảm có thể xảy ra. Do đó, trẻ bú mẹ có thể bị tiêu chảy và nhiễm nấm niêm mạc, do đó có thể phải ngừng cho con bú. Amoxicillin chỉ nên được sử dụng trong thời gian cho con bú sau khi được bác sĩ đánh giá giữa lợi ích và nguy cơ.

**Khả năng sinh sản:**

- Không có dữ liệu về ảnh hưởng của amoxicillin đối với khả năng sinh sản ở người. Các nghiên cứu sinh sản ở động vật cho thấy không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản.

**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 vận hành máy móc được thực hiện. Tuy nhiên, các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra (ví dụ: phản ứng dị ứng, chóng mặt, co giật), có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

**TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:**

**Tương tác của thuốc:**

- *Probenecid*: Không khuyến cáo sử dụng đồng thời với probenecid. Probenecid làm giảm thải trừ amoxicillin ở ống thận. Sử dụng đồng thời probenecid có thể làm tăng và kéo dài nồng độ amoxicillin trong máu.

- *Allopurinol*: Sử dụng đồng thời allopurinol với amoxicillin có thể làm tăng khả năng gặp các phản ứng dị ứng trên da.

- *Tetracycline*:

Tetracycline và các kháng sinh kìm khuẩn khác có thể ảnh hưởng tới tác dụng diệt khuẩn của amoxicillin.

- *Thuốc kháng đông máu đường uống*: Thuốc kháng đông máu đường uống và các kháng sinh penicillin đã được sử dụng rộng rãi trên thực tế mà không có báo cáo về tương tác xảy ra. Tuy nhiên, y văn đã ghi nhận một số trường hợp chỉ số INR tăng ở bệnh nhân đang điều trị duy trì acenocoumarol hoặc warfarin và được kê đơn một đợt điều trị amoxicillin. Nếu cần sử dụng đồng thời cả hai thuốc, nên theo dõi cẩn thận thời gian prothrombin hoặc chỉ số INR khi thêm hoặc ngừng amoxicillin. Hơn nữa, có thể cần phải điều chỉnh liều của thuốc chống đông máu đường uống.

- *Methotrexate*: Các penicillin có thể làm giảm thải trừ methotrexate, từ đó có thể gây tăng độc tính của thuốc này.

**Tương kỵ của thuốc:**

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

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:**

Các tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR) thường được báo cáo bao gồm tiêu chảy, buồn nôn và phát ban da.

Các ADR ghi nhận được từ các nghiên cứu lâm sàng và giám sát hậu mãi sau khi amoxicillin lưu hành ra thị trường, được trình bày theo *MedDRA System Organ Class* được liệt kê phía dưới đây.

- Thường gặp ( $1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$ ):

- + Hệ tiêu hoá (dữ liệu thử nghiệm lâm sàng): Tiêu chảy và buồn nôn. (\*)
- + Da và mô dưới da (dữ liệu thử nghiệm lâm sàng): Phát ban da. (\*)

- Ít gặp ( $1/1.000 \leq \text{ADR} < 1/100$ ):

- + Hệ tiêu hoá (dữ liệu thử nghiệm lâm sàng): Nôn. (\*)
- + Da và mô dưới da (dữ liệu thử nghiệm lâm sàng): Mề đay và ngứa. (\*)

- Rất hiếm gặp ( $\text{ADR} < 1/10.000$ ):

- + Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng: Nhiễm nấm *Candida* niêm mạc da.
- + Máu và hệ bạch huyết:
  - Giảm bạch cầu có hồi phục (bao gồm giảm bạch cầu trung tính nặng hoặc giảm bạch cầu hạt), giảm tiểu cầu có thể hồi phục và thiếu máu tán huyết.
  - Kéo dài thời gian chảy máu và thời gian prothrombin.
- + Hệ miễn dịch: Phản ứng dị ứng nghiêm trọng, bao gồm phù mạch thần kinh, sốc phản vệ, bệnh huyết thanh và viêm mạch quá mẫn.
- + Hệ thần kinh: Tăng động, chóng mặt và co giật.
- + Hệ tiêu hoá (dữ liệu sau khi đưa thuốc ra thị trường):
  - Viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh (bao gồm cả viêm đại tràng giả mạc và viêm đại tràng xuất huyết).
  - Lưỡi lông đen. Sự đổi màu bề mặt răng (\*\*).
- + Gan, mật: Viêm gan và vàng da ứ mật. Tăng AST và/hoặc ALT mức độ trung bình.
- + Da và mô dưới da (dữ liệu sau khi đưa thuốc ra thị trường): Các phản ứng trên da như hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens – Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, viêm da bong nước và tróc vảy, và hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS).
- + Thận và hệ tiết niệu: Viêm thận kẽ, tinh thể niệu.

- Không rõ tần suất (không thể ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

- + Hệ miễn dịch: Phản ứng Jarisch – Herxheimer.
- + Tim: Hội chứng Kounis.
- + Da và mô dưới da (dữ liệu sau khi đưa thuốc ra thị trường): Bệnh IgA thành dải.

(\*) Tỷ lệ mắc các tác dụng không mong muốn này bắt nguồn từ các nghiên cứu lâm sàng liên quan đến tổng số khoảng 6.000 bệnh nhân người lớn và trẻ em dùng amoxicillin.

(\*\*) Sự đổi màu bề mặt răng đã được báo cáo ở trẻ em. Vệ sinh răng miệng tốt có thể giúp ngăn ngừa sự đổi màu răng vì nó thường có thể được loại bỏ bằng cách đánh răng.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.

## **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:**

### ***Quá liều:***

Có thể gặp các triệu chứng trên đường tiêu hóa (như buồn nôn, nôn và tiêu chảy) và rối loạn cân bằng dịch và điện giải. Trong một số trường hợp, tình trạng tinh thể amoxicillin niệu có thể dẫn tới suy thận. Co giật có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận hoặc khi dùng liều cao.

### ***Cách xử trí:***

Điều trị các triệu chứng trên hệ tiêu hóa, chú ý đến cân bằng nước/điện giải. Amoxicillin có thể được thải trừ nhờ thẩm phân máu.

## **THÔNG TIN VỀ DƯỢC LÝ, LÂM SÀNG:**

### ***Đặc tính dược lực học:***

- **Nhóm dược lý:** Kháng sinh nhóm Penicillin có phổ tác dụng rộng.

- **Mã ATC:** J01CA04.

### ***Cơ chế tác dụng:***

Amoxicillin là penicillin bán tổng hợp (kháng sinh beta – lactam), tác động qua cơ chế ức chế một hoặc nhiều enzyme (thường được gọi là protein liên kết penicillin, PBP) trong con đường sinh tổng hợp peptidoglycan – thành phần cấu trúc quan trọng của thành tế bào vi khuẩn. Ức chế tổng hợp peptidoglycan dẫn đến làm yếu thành tế bào, hệ quả là ly giải và chết tế bào. Amoxicillin dễ bị phân hủy bởi các beta – lactamase do vi khuẩn kháng thuốc sinh ra, vì vậy amoxicillin không có phổ tác dụng trên các chủng sinh các enzyme này.

### ***Mối liên quan dược động học/dược lực học (PK/PD):***

Thời gian nồng độ thuốc trong máu duy trì cao hơn nồng độ ức chế tối thiểu ( $T > MIC$ ) là thông số chính quyết định hiệu quả của amoxicillin.

### ***Cơ chế đề kháng:***

+ Cơ chế đề kháng chính của amoxicillin là:

- Bất hoạt bởi enzyme beta – lactamase của vi khuẩn.
- Biến đổi PBP, dẫn tới giảm ái lực của kháng sinh với đích tác dụng.

+ Cơ chế thay đổi tính thấm hoặc bơm tống thuốc có thể là cơ chế đề kháng hoặc đóng góp thêm vào cơ chế đề kháng của vi khuẩn, đặc biệt ở các vi khuẩn Gram âm.

### ***Điểm gãy (Breakpoint):***

+ Các điểm gãy của nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) đối với amoxicillin là theo Ủy ban châu Âu về thử nghiệm độ nhạy cảm với kháng sinh (EUCAST) phiên bản 5.0.

Vi khuẩn	Điểm gãy MIC (mg/l)	
	Nhạy cảm ( $\leq$ )	Kháng ( $>$ )
<i>Enterobacteriaceae</i>	8 <sup>1</sup>	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Chú ý <sup>2</sup>	Chú ý <sup>2</sup>
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>3</sup>	4	8
<i>Streptococcus</i> nhóm A, B, C và G	Chú ý <sup>4</sup>	Chú ý <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Chú ý <sup>5</sup>	Chú ý <sup>5</sup>
Nhóm <i>Streptococci viridans</i>	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 <sup>6</sup>	2 <sup>6</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Chú ý <sup>7</sup>	Chú ý <sup>7</sup>
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Vi khuẩn gram dương kỵ khí trừ <i>Clostridium difficile</i> <sup>8</sup>	4	8
Vi khuẩn gram âm kỵ khí <sup>8</sup>	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 <sup>9</sup>	0,125 <sup>9</sup>
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Điểm gãy không liên quan đến loài <sup>10</sup>	2	8

<sup>1</sup> *Enterobacteriaceae* loại hoang dã được phân loại là nhạy cảm với aminopenicillins. Một số quốc gia thích phân loại các chủng *E. coli* và *P. mirabilis* loại hoang dã phân lập là trung gian. Trong trường hợp này, hãy sử dụng điểm gãy MIC  $S \leq 0,5$  mg/l.

<sup>2</sup> Hầu hết các *staphylococci* là những chủng sản xuất penicillinase, kháng amoxicillin. Các chủng phân lập kháng methicillin, với một vài ngoại lệ, kháng tất cả các tác nhân beta – lactam.

<sup>3</sup> Tính nhạy cảm với amoxicillin có thể được suy ra từ ampicillin.

<sup>4</sup> Tính nhạy cảm của liên cầu nhóm A, B, C và G với penicillin được suy ra từ tính nhạy cảm với benzylpenicillin.

<sup>5</sup> Điểm gãy chỉ liên quan đến các chủng không viêm màng não. Đối với các chủng được phân loại là trung gian với ampicillin, tránh điều trị bằng amoxicillin qua đường uống. Tính nhạy cảm suy ra từ MIC của ampicillin.

<sup>6</sup> Điểm gãy được dựa trên tiêm tĩnh mạch. Các chủng phân lập dương tính với beta – lactamase nên được báo cáo là đề kháng.

<sup>7</sup> Các chủng sản xuất beta lactamase nên được báo cáo là đề kháng.

<sup>8</sup> Tính nhạy cảm với amoxicillin có thể được suy ra từ benzylpenicillin.

<sup>9</sup> Các điểm gãy dựa trên các giá trị giới hạn dịch tễ học (ECOFF), phân biệt các chủng phân lập kiểu hoang dã với các chủng có độ nhạy cảm giảm.

<sup>10</sup> Các điểm gãy không liên quan đến loài dựa trên liều ít nhất 0,5 g x 3 hoặc 4 liều/ngày (1,5 – 2 g/ngày).

+ Tỷ lệ đề kháng thuốc có thể khác nhau giữa các khu vực địa lý và thay đổi theo thời gian đối với một số chủng, do vậy, tốt nhất nên có dữ liệu về đề kháng thuốc tại địa phương, đặc biệt trong điều trị các nhiễm khuẩn nặng. Khi tỷ lệ đề kháng tại địa phương cao dẫn tới nghi ngờ về hiệu quả của việc sử dụng amoxicillin trong điều trị một số loại nhiễm khuẩn, cần tham khảo thêm ý kiến chuyên gia.

#### Tính nhạy cảm *in vitro* của các vi khuẩn với amoxicillin

##### Các chủng nhạy cảm phổ biến

Vi khuẩn Gram dương hiếu khí

*Enterococcus faecalis*

*Streptococci* beta tan huyết (nhóm A, B, C và G)

*Listeria monocytogenes*

##### Các chủng có thể gặp đề kháng mắc phải

Vi khuẩn Gram âm hiếu khí:

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Helicobacter pylori*

*Proteus mirabilis*

*Salmonella typhi*

*Salmonella paratyphi*

*Pasteurella multocida*

Vi khuẩn Gram dương hiếu khí:

Các chủng staphylococcus không tiết coagulase

*Staphylococcus aureus*<sup>f</sup>

*Streptococcus pneumoniae*

Nhóm *Streptococci viridans*

Vi khuẩn Gram dương kỵ khí:

*Clostridium* spp.

Vi khuẩn Gram âm kỵ khí:

*Fusobacterium* spp.

Khác :

*Borrelia burgdorferi*

##### Các chủng đề kháng tự nhiên <sup>†</sup>

Vi khuẩn Gram dương hiếu khí:

*Enterococcus faecium*

Vi khuẩn Gram âm hiếu khí:

*Acinetobacter* spp.

*Enterobacter* spp.

*Klebsiella* spp.

*Pseudomonas* spp.

Vi khuẩn Gram âm kỵ khí:

*Bacteroides* spp. (nhiều chủng *Bacteroides fragilis* đã đề kháng amoxicillin).

Khác:

*Chlamydia* spp.

*Mycoplasma* spp.

*Legionella* spp.

† Các chủng nhạy cảm trung gian tự nhiên mà không có cơ chế đề kháng mắc phải.

‡ Hầu hết các chủng *S. aureus* đề kháng với amoxicillin do sản xuất penicillinase. Bên cạnh đó, tất cả các chủng đề kháng methicillin sẽ đề kháng với amoxicillin.

#### **Đặc tính dược động học:**

##### **- Hấp thu:**

+ Amoxicillin phân ly hoàn toàn trong dung môi nước ở pH sinh lý. Thuốc được hấp thu nhanh chóng và tốt qua đường uống. Sau khi uống, amoxicillin có sinh khả dụng khoảng 70%. Thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương ( $T_{max}$ ) khoảng một giờ.

+ Kết quả các thông số dược động học xác định từ một nghiên cứu áp dụng chế độ liều amoxicillin 250 mg x 3 lần/ngày, dùng khi đói trên nhóm người tình nguyện khỏe mạnh được trình bày dưới đây:

$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{max}$ (*) (h)	$AUC_{(0-24h)}$ ( $\mu\text{g.h/ml}$ )	$T_{1/2}$ (h)
$3,3 \pm 1,12$	1,5 (1,0 – 2,0)	$26,7 \pm 4,56$	$1,36 \pm 0,56$

\* Trung vị (khoảng)

+ Trong khoảng liều 250 – 3000 mg, sinh khả dụng tuyến tính với liều dùng (được đo bằng  $C_{max}$  và AUC). Hấp thu thuốc không ảnh hưởng bởi thức ăn dùng kèm.

+ Có thể áp dụng phương pháp thẩm phân máu để thải trừ thuốc ra khỏi cơ thể.

##### **- Phân bố:**

+ Khoảng 18% lượng amoxicillin trong huyết tương liên kết với protein huyết tương và thể tích phân bố biểu kiến của thuốc là khoảng 0,3 – 0,4 l/kg.

+ Sau khi tiêm tĩnh mạch, amoxicillin đã được tìm thấy trong túi mật, mô bụng, da, mỡ, mô cơ, dịch khớp và dịch màng bụng, mật và mủ. Amoxicillin phân bố không đáng kể vào dịch não tủy.

+ Các nghiên cứu trên động vật chưa có bằng chứng cho thấy sự tích lũy đáng kể của thuốc trong mô. Tương tự như phần lớn các penicillin, amoxicillin được phát hiện trong sữa mẹ.

+ Amoxicillin đã được chứng minh là có thể đi qua hàng rào nhau thai.

- **Chuyển hóa:** Amoxicillin bài tiết một phần vào nước tiểu ở dạng acid penicilloic không còn hoạt tính với lượng có thể từ 10 – 25% liều dùng ban đầu.

- **Thải trừ:**

+ Amoxicillin thải trừ chính qua thận. Amoxicillin có thời gian bán thải trung bình khoảng một giờ và độ thanh thải toàn phần trung bình khoảng 25 l/h ở người khỏe mạnh. Khoảng 60 – 70% amoxicillin được thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu trong 6 giờ đầu sau khi dùng một liều duy nhất amoxicillin 250 mg hoặc 500 mg. Nhiều nghiên cứu khác nhau đã chỉ ra 50 – 85% liều amoxicillin thải trừ qua nước tiểu trong khoảng thời gian 24 giờ.

+ Sử dụng đồng thời với probenecid làm chậm quá trình thải trừ amoxicillin.

- **Tuổi:** Thời gian bán thải của amoxicillin tương tự ở nhóm trẻ em từ 3 tháng đến 2 tuổi so với các trẻ lớn tuổi hơn và người lớn. Đối với trẻ rất nhỏ (kể cả trẻ sinh non) trong tuần đầu tiên sau sinh, số lần đưa liều không được vượt quá 2 lần/ngày do con đường thải trừ qua thận ở trẻ chưa hoàn chỉnh. Vì bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng bị suy giảm chức năng thận, cần thận trọng trong việc lựa chọn liều lượng và có thể cần thiết phải theo dõi chức năng thận.

- **Giới tính:** Sau khi uống amoxicillin ở các đối tượng nam và nữ khỏe mạnh, giới tính không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của amoxicillin.

- **Suy thận:** Độ thanh thải toàn phần trong huyết thanh của amoxicillin giảm tỷ lệ với giảm chức năng thận.

- **Suy gan:** Bệnh nhân suy gan nên dùng thuốc thận trọng và chức năng gan cần được theo dõi định kỳ.

### **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:**

Hộp 5 vỉ x 10 viên.

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

### **ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:**

Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

### **Hạn dùng:**

24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không sử dụng thuốc hết hạn dùng.

**Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** TCCS.

**Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:**

CÔNG TY CỔ PHẦN HÓA – DƯỢC PHẨM MEKOPHAR

Số 297/5, Lý Thường Kiệt, Phường 15, Quận 11, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

Ngày 19 tháng 12 năm 2024

Giám đốc chất lượng *nu*



*DS. Trần Trung Ngôn*

