BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Số: 37219e/QLD-ĐK

V/v thay đổi, bổ sung đối với thuốc đã cấp GĐKLH

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 23 tháng 12 năm 20 24

Kính gửi: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TIPHARCO

Địa chỉ: LÔ 08, 09 CỤM CÔNG NGHIỆP VÀ TIỂU THỦ CÔNG NGHIỆP TÂN MỸ CHÁNH, PHƯỜNG 9, THÀNH PHỐ MỸ THO, TỈNH TIỀN GIANG

Trả lời hồ sơ số tiếp nhận số 106386/TT91 ngày 21/10/2024 và các tài liệu liên quan của công ty về việc thay đổi, bổ sung đối với thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành;

Căn cứ Thông tư số 08/2022/TT-BYT ngày 05/9/2022 của Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc;

Căn cứ Biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/bổ sung của công ty, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý với nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung được phê duyệt kèm theo công văn này đối với thuốc Amoxicilin/Acid clavulanic 875mg/125mg, số đăng ký 893110071624.

Ngoài nội dung được phê duyệt, các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Các nội dung thay đổi, bổ sung nêu trên được thực hiện kể từ ngày ký công văn này. Riêng nội dung thay đổi, sau 12 tháng kể từ ngày ký công văn này, công ty phải thực hiện theo nội dung thay đổi đã được phê duyệt.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định về đăng ký lưu hành thuốc.

Nơi nhận:
- Như trên;
- Cục trưởng (để b/c);
- Lưu: VT, ĐKT (ĐT).

KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG

Nguyễn Thành Lâm

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

^{Rx} AMOXICILIN/ACID CLAVULANIC 875mg/125mg

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Không dùng thuốc khi đã quá hạn dùng ghi trên nhãn.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

1/ **Thành phần công thức thuốc:** Công thức cho 1 viên nén bao phim:

Thành phần hoạt chất:

Amoxicilin	875 mg
(Dưới dạng Amoxicilin trihydrat compacted	1.004,5 mg)
Acid clavulanic	125 mg
(Dưới dạng Potassium clavulanate with microcrystalline cellulose 1:1	297,5 mg)

Thành phần tá dược:

Colloidal silicon dioxid, Magnesi stearat, Croscarmellose natri, L – HPC, Polyplasdon XL 10, Avicel 112, Sepifilm LP 770 vừa đủ 1 viên.

2/ **Dạng bào chế:** Viên nén dài bao phim màu trắng, một mặt có vạch ngang, một mặt trơn.

3/ **Chỉ định:**

Điều trị trong thời gian ngắn (dưới 14 ngày) các trường hợp nhiễm khuẩn gây ra bởi các chủng sản sinh ra beta – lactamase không đáp ứng với điều trị bằng các aminopenicilin đơn độc:

- Nhiễm khuẩn nặng đường hô hấp trên: Viêm amidan, viêm xoang, viêm tai giữa đã được điều trị bằng các kháng sinh thông thường nhưng không giảm.
- Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới bởi các chủng *H.influenzae* và *Moraxella catarrhalis* (tên trước đây: *Branhamella catarrhalis*) sản sinh beta – lactamase: Viêm phế quản cấp và mạn, viêm phổi – phế quản.
- Nhiễm khuẩn nặng đường tiết niệu – sinh dục bởi các chủng *E. coli*, *Klebsiella* và *Enterobacter* sản sinh beta – lactamase nhạy cảm: Viêm bàng quang, viêm niệu đạo, viêm bể thận (nhiễm khuẩn đường sinh dục nữ).
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm: Mụn nhọt, côn trùng đốt, áp xe, nhiễm khuẩn vết thương, viêm mô tế bào.
- Nhiễm khuẩn xương và khớp: Viêm tủy xương.
- Nhiễm khuẩn nha khoa: Áp xe ổ răng.
- Nhiễm khuẩn khác: Nhiễm khuẩn do sẩy thai, nhiễm khuẩn sản, nhiễm khuẩn trong ổ bụng.

4/ **Cách dùng, liều dùng:**

Cách dùng:

- Uống vào lúc bắt đầu ăn để giảm thiểu hiện tượng không dung nạp thuốc ở dạ dày – ruột.
- Không dùng thuốc quá 14 ngày mà không kiểm tra xem xét lại cách điều trị.

Liều dùng: tính theo hàm lượng amoxicilin có trong thuốc.

- Người lớn và trẻ em trên 40kg: Đối với nhiễm khuẩn nặng và nhiễm khuẩn đường hô hấp: Uống 1 viên, cách 12 giờ/lần.
- Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều trừ khi độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút.
- Suy thận: Độ thanh thải creatinin:
  + > 30 ml/phút: Không cần điều chỉnh liều.
  + ≤ 30 ml/phút: Khuyến cáo không được dùng vì không thể điều chỉnh liều.
- Trẻ em 6 tuổi và cân nặng < 25kg nên điều trị dạng hỗn dịch hoặc dạng thuốc gói.
- Trẻ em < 2 tuổi: Không có dữ liệu lâm sàng về liều công thức Amoxicilin/Acid clavulanic 4:1 cao hơn 40 mg/10 mg/kg mỗi ngày.

5/ <u>Chống chỉ định</u>:

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Tiền sử vàng da hoặc rối loạn chức năng gan do dùng amoxicilin, acid clavulanic.
- Dị ứng với nhóm beta – lactam (các penicilin và cephalosporin).

6/ <u>Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:</u>

- Chú ý đến người già, người bệnh có tiền sử vàng da/rối loạn chức năng gan do dùng amoxicilin và acid clavulanic vì acid clavulanic gây tăng nguy cơ ứ mật trong gan.
- Các dấu hiệu và triệu chứng vàng da ứ mật tuy ít xảy ra khi dùng thuốc nhưng có thể nặng. Tuy nhiên những triệu chứng đó thường hồi phục được và sẽ hết sau 6 tuần ngừng điều trị.
- Có thể xảy ra phản ứng quá mẫn trầm trọng ở những người bệnh có tiền sử dị ứng với penicilin hoặc các dị nguyên khác, nên trước khi bắt đầu điều trị bằng amoxicilin cần phải điều tra kỹ tiền sử dị ứng với penicilin, cephalosporin và các dị nguyên khác.
- Có thể xảy ra co giật ở những bệnh nhân dùng liều cao hoặc bị suy yếu chức năng thận.
- Đối với những người bệnh suy thận trung bình hay nặng cần chú ý điều chỉnh liều dùng.
- Đối với những người bệnh dùng amoxicilin bị mẩn đỏ kèm sốt nổi hạch.
- Dùng thuốc kéo dài đôi khi làm phát triển các vi khuẩn kháng thuốc.
- Phải định kỳ kiểm tra chỉ số huyết học, chức năng gan, thận trong suốt quá trình điều trị. Cần có chẩn đoán phân biệt để phát hiện các trường hợp tiêu chảy do *C. difficile* và viêm đại tràng có màng giả. Có nguy cơ phát ban cao ở bệnh nhân tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn.

7/ <u>Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:</u>

- Tránh sử dụng thuốc cho người mang thai nhất là trong 3 tháng đầu, trừ trường hợp cần thiết do thầy thuốc chỉ định.
- Trong thời kỳ cho con bú có thể dùng chế phẩm. Thuốc không gây hại cho trẻ đang bú mẹ trừ khi có nguy cơ bị mẫn cảm do có một lượng rất nhỏ thuốc trong sữa.

8/ <u>Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:</u>

Thuốc có thể gây nhức đầu, mệt mỏi, chóng mặt, co giật, mất ngủ nên thận trọng khi dùng cho người đang lái xe và vận hành máy móc.

9/ <u>Tương tác, tương kỵ của thuốc:</u>

- Thuốc có thể gây kéo dài thời gian chảy máu và đông máu. Vì vậy cần phải cẩn thận đối với những người bệnh đang điều trị bằng thuốc chống đông máu (warfarin).
- Thuốc có thể làm giảm hiệu quả thuốc tránh thai uống, do đó cần phải báo trước cho người bệnh.
- Nifedipin làm tăng hấp thu amoxicilin.

- Bệnh nhân tăng acid uric máu khi dùng alopurinol cùng với amoxicilin sẽ làm tăng khả năng phát ban của amoxicilin.

- Có thể có sự đối kháng giữa chất diệt khuẩn amoxicilin và các chất kìm khuẩn như acid fusidic, cloramphenicol, tetracyclin.

- Amoxicilin làm giảm bài tiết methotrexat, tăng độc tính trên đường tiêu hóa và hệ tạo máu. Probenecid khi uống ngay trước hoặc đồng thời với amoxicilin làm giảm thải trừ amoxicilin, từ đó làm tăng nồng độ amoxicilin trong máu. Tuy nhiên, probenecid không ảnh hưởng đến thời gian bán thải, nồng độ thuốc tối đa trong máu (C_{max}) và diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc theo thời gian trong máu (AUC) của acid clavulanic.

10/ <u>Tác dụng không mong muốn của thuốc:</u>

- Thường gặp, *ADR > 1/100*

  + Tiêu hóa: Tiêu chảy (9%), buồn nôn, nôn (1 – 5%). Buồn nôn và nôn có liên quan đến liều dùng acid clavulanic (dùng liều 250 mg acid clavulanic tăng nguy cơ lên 40% so với dùng liều 125 mg)

  + Da: Ngoại ban, ngứa (3%).

- Ít gặp, *1/1000 < ADR < 1/100*

  + Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin

  + Gan: Viêm gan và vàng da ứ mật, tăng transaminase. Có thể nặng và kéo dài trong vài tháng.

  + Khác: Viêm âm đạo do *Candida*, nhức đầu, sốt, mệt mỏi.

- Hiếm gặp, *ADR < 1/1000*

  + Toàn thân: Phản ứng phản vệ, phù Quincke.

  + Máu: Giảm nhẹ tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu tan máu.

  + Tiêu hóa: Viêm đại tràng có màng giả.

  + Da: Hội chứng Stevens – Johnson, ban đỏ đa dạng, viêm da bong, hoại tử biểu bì do ngộ độc.

  + Thận: Viêm thận kẽ.

  + Hệ thần kinh trung ương: kích động, lo âu, thay đổi hành vi, lú lẫn, co giật, chóng mặt, mất ngủ và hiếu động.

11/ <u>Quá liều và cách xử trí</u>:

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 gì đặc biệt và không cần làm sạch dạ dày. Viêm thận kẽ dẫn đến suy thận thiểu niệu đã xảy ra ở một số ít người bệnh dùng quá liều amoxicilin. Tiểu 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 tiểu ra tinh thể. 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.

12/ <u>Đặc tính dược lực học:</u>

- Nhóm dược lý: Kháng sinh
- Mã ATC: J01CR02
- Amoxicilin và acid clavulanic là một phối hợp có tác dụng diệt khuẩn. Sự phối hợp này không làm thay đổi cơ chế tác dụng của amoxicilin (ức chế tổng hợp peptidoglycan màng tế bào vi khuẩn) mà còn có tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn, mở rộng phổ tác dụng của amoxicilin chống lại nhiều vi khuẩn tạo ra beta – lactamase trước đây kháng lại amoxicilin đơn độc, do acid clavulanic có ái lực cao và gắn vào beta – lactamase của vi khuẩn để ức chế.
- Acid clavulanic thu được từ sự lên men của *Streptomyces clavuligerus*, có cấu trúc beta – lactamase gần giống nhân penicilin, bản thân có tác dụng kháng khuẩn rất yếu đồng thời có khả năng ức chế beta – lactamase do phần lớn các vi khuẩn gram âm và *Staphylococcus* sinh ra, nhưng *Staphylococcus* kháng methicilin/oxacilin phải coi là đã kháng amoxicilin và acid clavulanic. *Invitro*, acid clavulanic thường ức chế penicilinase tụ cầu, beta – lactamase tạo ra do *Bacteroides fragilis*, *Moraxella catarrhalis* (tên trước đây là *Branhamella catarrhalis*), và các beta – lactamase phân loại theo Richmond và Sykes typ II, III, IV và V. Acid clavulanic có thể ức chế một vài loại cephalosporinase tạo ra do *Proteus vulgaris*, *Bacteroides fragilis* và *Burkholderia cepacia* (tên trước đây là *Pseudomonas cepacia*) nhưng thường không ức chế cephalosporinase truyền qua nhiễm sắc thể Richmond – Sykes typ I; do đó nhiều chủng *Citrobacter, Enterobacter, Morganella, Serratia* spp., và *Pseudomonas aeruginosa* vẫn kháng thuốc. Một số beta – lactamase phổ rộng truyền qua plasmid của Klebsiella pneumoniae, một số *Enterobacteriaceae* khác và *Pseudomonas aeruginosa* cũng không bị acid clavulanic ức chế.
- Acid clavulanic có thể thấm qua thành tế bào vi khuẩn, do đó có thể ức chế enzym ở ngoài tế bào và enzym gắn vào tế bào. Cách tác dụng thay đổi tùy theo enzym bị ức chế, nhưng acid clavulanic thường tác dụng như một chất ức chế có tính tranh chấp và không thuận nghịch.
- Phổ diệt khuẩn của thuốc bao gồm:
  - Vi khuẩn Gram dương:

    \+ Loại ưa khí: *Streptococcus faecalis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus, Corynebacterium,. Bacillus anthracis, Listeria monocytogenes.*

    \+ Loại kỵ khí: Các loài *Clostridium, Peptococcus, Peptostreptococcus.*
  - Vi khuẩn Gram âm:

    \+ Loại ưa khí: *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris,* các loài *Klebsiella, Salmonella, Shigella, Bordetella, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Vibrio cholerae, Pasteurella multocida.*

    \+ Loại kỵ khí: Các loài *Bacteroides* kể cả *B. fragilis.*
- Như vậy amoxicilin và kali clavulanat có tác dụng đối với cả hai loại vi khuẩn tạo và không tạo beta-lactamase nhạy cảm với thuốc, nhưng nhiều nhà lâm sàng cho rằng để điều trị vi khuẩn không tạo beta-lactamase thì nên ưu tiên dùng amoxicilin đơn độc, dành thuốc phối hợp cho các loại tạo beta-lactamase nhạy cảm. Do thuốc có nguy cơ gây vàng da ứ mật, nên không được dùng thuốc quá 14 ngày. Trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc phối hợp, phải xác định vi khuẩn gây bệnh và làm kháng sinh đồ. Trong khi chờ kết quả, cho điều trị bằng thuốc phối hợp nếu nghi ngờ do vi khuẩn tạo beta-lactamase. Nếu kết quả xét nghiệm cho thấy kháng thuốc, phải ngừng ngay. Nếu thấy do vi khuẩn không tạo beta-lactamase nhạy cảm với aminopenicilin, một

số thầy thuốc khuyên nên chuyển sang dùng aminopenicilin, nhưng thực tế khó thực hiện.

13/ <u>Đặc tính dược động học:</u>

- Amoxicilin và acid clavulanic đều hấp thu dễ dàng qua đường uống và cùng bền vững với dịch acid của dạ dày. Nồng độ của amoxicilin và acid clavulanic trong huyết thanh đạt tối đa sau 1 – 2,5 giờ uống liều đơn dạng thuốc viên thông thường.
- Acid clavulanic không làm ảnh hưởng tới dược động học của amoxicilin, tuy nhiên amoxicilin có thể làm tăng hấp thu qua đường tiêu hóa và thải trừ qua đường niệu đối với acid clavulanic so với khi dùng acid clavulanic đơn độc.
- Sau khi uống thuốc viên liều 500mg amoxicilin và 125mg acid clavulanic, nồng độ trong huyết thanh đạt 6,5 – 9,7 microgam/ml với amoxicilin và 2,1 – 3,9 microgam/ml đối với acid clavulanic. Sau 1 giờ uống 20mg/kg amoxicilin + 5mg/kg acid clavulanic, sẽ có trung bình 8,7 microgam/ml amoxicilin và 3,0 microgam/ml acid clavulanic trong huyết thanh. Sự hấp thu của thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn và tốt nhất là uống ngay trước bữa ăn. Đồng thời không nên uống thuốc với bữa ăn có nhiều chất béo do hấp thu acid clavulanic bị giảm và cũng không nên uống thuốc trong khi đói do hấp thu amoxicilin bị giảm.
- Sau khi uống, cả amoxicilin và acid clavulanic đều phân bố vào phổi, dịch màng phổi và dịch màng bụng, đi qua nhau thai. Một lượng thuốc nhỏ được tìm thấy trong dờm, nước bọt cũng như trong sữa mẹ. Khi màng não không bị viêm, nồng độ thuốc trong dịch não tủy rất thấp, tuy nhiên lượng thuốc lớn hơn đạt được khi màng não bị viêm. Amoxicilin liên kết với protein huyết thanh khoảng 17 – 20% và acid clavulanic được thông báo liên kết với protein khoảng 22 – 30%.
- Khả dụng sinh học đường uống của amoxicilin là 90% và của acid clavulanic là 75%. Nửa đời sinh học của amoxicilin là 1 – 2 giờ và của acid clavulanic là khoảng 1 giờ.
- Sau khi uống liều đơn amoxicilin và acid clavulanic ở người lớn có chức năng thận bình thường, 50 – 73% amoxicilin và 25 – 45% acid clavulanic được thải qua nước tiểu dưới dạng không đổi trong vòng 6 đến 8 giờ. Ở người suy thận, nồng độ huyết thanh của cả amoxicilin và acid clavulanic đều cao hơn cũng như nửa đời thải trừ cũng kéo dài hơn. Ở bệnh nhân với thanh thải creatinin 9 ml/phút, nửa đời của amoxicilin và acid clavulanic lần lượt là 7,5 và 4,3 giờ. Cả amoxicilin và acid clavulanic đều bị loại bỏ khi thẩm phân máu. Khi thẩm phân màng bụng, acid clavulanic cũng bị loại bỏ trong khi chỉ một lượng rất nhỏ amoxicilin bị loại bỏ.
- Probenecid kéo dài thời gian đào thải của amoxicilin nhưng không ảnh hưởng đến sự đào thải của acid clavulanic.

14/ <u>Quy cách đóng gói:</u>

Hộp 06 vỉ x 04 viên nén bao phim.
Hộp 02 vỉ x 07 viên nén bao phim.
Hộp 02 vỉ x 10 viên nén bao phim
Hộp 06 vỉ x 10 viên nén bao phim.

15/ <u>Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc</u>:

Điều kiện bảo quản: Để nơi khô, tránh ánh sáng. Nhiệt độ dưới 30^0C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở (TCCS)

16/ <u>Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:</u>

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TIPHARCO
15, Đốc Binh Kiều, phường 2, TP. Mỹ Tho, tỉnh Tiền Giang
ĐT: 0273.3872.972 Fax: 0273.3885.040.

Ngày 26 tháng 09 năm 2024

KT TỔNG GIÁM ĐỐC
GIÁM ĐỐC KHỐI SẢN XUẤT

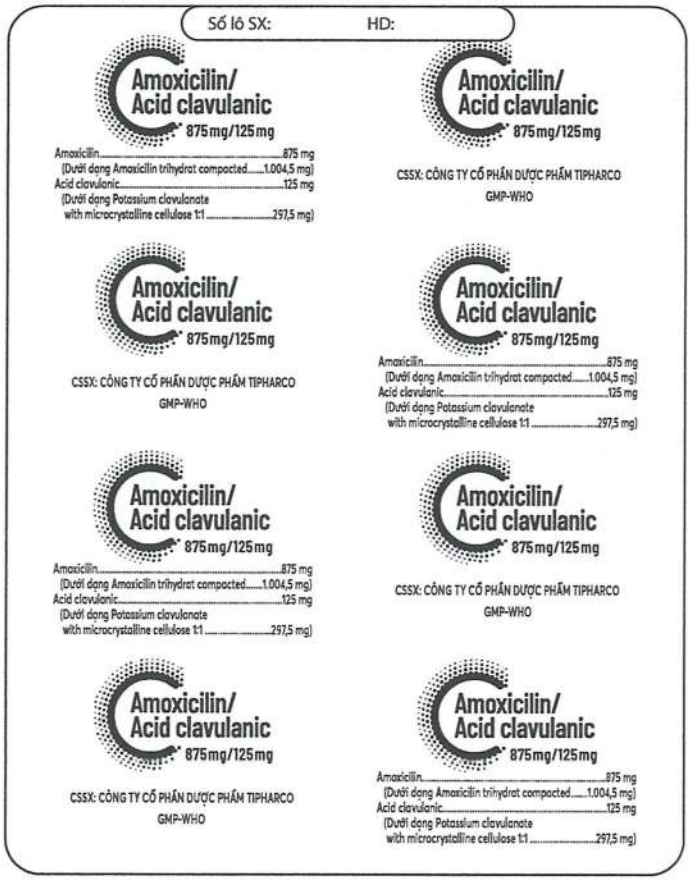
M.S.D.N: 1200100557 - C.T.C.P
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TIPHARCO
TP. MỸ THO - T. TIỀN GIANG

DS. Đặng Thị Xuân Quyên

MẪU NHÃN THUỐC

I- NHÃN TRỰC TIẾP TRÊN ĐƠN VỊ ĐÓNG GÓI NHỎ NHẤT:

1- Lưng vỉ (áp dụng cho qui cách Hộp 2 vỉ x 7 viên):



II - NHÃN TRUNG GIAN:

1 - Hộp 2 vỉ x 7 viên:

