

1. Tên sản phẩm: **ATSYPAX 600**

2. Các câu khuyến cáo

"Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc"

"Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng"

"Đề xa tầm tay trẻ em"

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

3. Thành phần công thức của thuốc: Công thức cho 1 gói thuốc chứa:

Thành phần hoạt chất	Amoxicilin trihydrat tương ứng với Amoxicilin 600mg Kali clavulanat tương ứng với Acid Clavulanic 42,9mg
Tá dược	Lactose monohydrat, natri carboxymethyl cellulose, colloidal silicon dioxide, magnesi stearat, hương trái cây, aspartam

4. Dạng bào chế: Thuốc bột pha hỗn dịch uống.

Mô tả sản phẩm: Thuốc bột màu trắng hoặc trắng ngà, thể chất khô to, mùi thơm.

5. Chỉ định:

Viêm tai giữa cấp tính kéo dài hoặc tái phát ở trẻ em gây ra do các chủng *S. pneumoniae* (MIC penicilin ≤ 2 mcg/ml), *H. influenzae* (bao gồm cả các chủng sinh β -lactamase), hoặc *M. catarrhalis* (bao gồm cả các chủng sinh β -lactamase) đã sử dụng kháng sinh điều trị viêm tai giữa cấp tính trong vòng 3 tháng trước đó.

Lưu ý: Viêm tai giữa cấp tính do *S. pneumoniae* đơn thuần có thể điều trị bằng amoxicilin. ATSYPAX 600 không được chỉ định để điều trị viêm tai giữa cấp do *S. pneumoniae* khi MIC penicilin ≥ 4 mcg/ml.

Điều trị bằng ATSYPAX 600 được thực hiện khi có kết luận nhiễm khuẩn do *S. pneumoniae* (MIC penicilin ≤ 2 mcg/ml) và các chủng sản xuất β -lactamase được liệt kê ở trên.

Để giảm thiểu vi khuẩn kháng thuốc và duy trì hiệu quả điều trị của ATSYPAX 600, chỉ nên sử dụng thuốc đối với các vi khuẩn nhạy cảm. Tính nhạy cảm của vi khuẩn với ATSYPAX 600 sẽ thay đổi theo địa lý và thời gian (xem phần: Đặc tính được động học, Dược lực học để biết thêm thông tin). Nên tham khảo dữ liệu về tính nhạy cảm của các vi khuẩn tại địa phương nếu có và tiến hành lấy mẫu vi sinh và xét nghiệm về tính nhạy cảm nếu cần.

6. Cách dùng, liều dùng:

6.1. Cách dùng:

- **Đường dùng:** Thuốc dùng đường uống

- **Cách dùng:** Hoà gói thuốc vào cốc với 1 lượng nước đủ uống. Nên uống vào đầu bữa ăn để tăng hấp thu thuốc.

6.2. Liều dùng:

Định liều được biểu thị dưới dạng amoxicilin trong thuốc. Không dùng thuốc quá 14 ngày mà không khám lại.

- **Trẻ em 3 tháng tuổi trở lên đến 40kg:** Uống 90mg/kg/ngày, chia làm 2 lần (dựa trên thành phần amoxicilin).

- **Trẻ em trên 40kg và người lớn:** Không có khuyến cáo sử dụng ATSYPAX 600.

- **Bệnh nhân suy gan:** Phải thận trọng khi điều chỉnh liều và theo dõi chức năng gan đều đặn.

7. Chống chỉ định:

Quá mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Dị ứng với nhóm beta - lactam (các penicilin và cephalosporin).

Cần chú ý đến khả năng dị ứng chéo với các kháng sinh beta - lactam như các cephalosporin.

Người bệnh có tiền sử vàng da, rối loạn chức năng gan do dùng amoxicilin và acid clavulanic hay các penicilin và acid clavulanic gây tăng nguy cơ ứ mật trong gan.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Phản ứng quá mẫn:

- Trước khi bắt đầu điều trị cần điều tra cẩn thận với những người bệnh có tiền sử quá mẫn với các penicilin, cephalosporin hay các beta - lactam có thể có phản ứng nặng hay tử vong. Nếu phản ứng dị ứng xảy ra thì phải ngừng thuốc ngay và có biện pháp điều trị thích hợp.

Rối loạn chức năng gan:

- Đối với những người bệnh có biểu hiện rối loạn chức năng 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. Phải thận trọng ở những bệnh nhân suy gan.

Tiêu chảy liên quan đến Clostridium difficile (CDAD):

Tiêu chảy liên quan đến Clostridium difficile đã được báo cáo với hầu hết các loại kháng sinh, bao gồm amoxicilin/kali clavulanat và có thể có mức độ nghiêm trọng từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Điều trị bằng kháng sinh đôi khi có thể làm thay đổi hệ vi sinh bình thường của đường ruột dẫn đến sự phát triển quá mức C. difficile.

Phải xem xét việc chẩn đoán này ở những bệnh nhân bị tiêu chảy liên quan đến việc sử dụng kháng sinh. Các triệu chứng của viêm đại tràng giả mạc có thể xảy ra trong hoặc sau khi điều trị kháng sinh.

Nếu viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh xảy ra, phải ngừng ngay thuốc, bù nước, điện giải, protein và phải có các biện pháp điều trị thích hợp.

Phát ban da ở bệnh nhân bị bệnh bạch cầu đơn nhân:

Tỷ lệ cao bệnh nhân bị bạch cầu đơn nhân dùng amoxicilin có nguy cơ bị phát ban da. Vì vậy, không nên dùng thuốc cho bệnh nhân bị bạch cầu đơn nhân.

Nguy cơ phát triển quá mức các vi sinh vật:

Bội nhiễm nấm và vi khuẩn nên được xem xét trong khi điều trị. Nếu bội nhiễm xảy ra, nên ngừng sử dụng amoxicilin/kali clavulanat và có biện pháp điều trị thích hợp.

Phát triển vi khuẩn kháng thuốc:

Sử dụng amoxicilin/kali clavulanat trong trường hợp không nhiễm khuẩn sẽ không mang lại lợi ích cho bệnh nhân và làm tăng nguy cơ phát triển vi khuẩn kháng thuốc.

Cảnh báo về các thành phần khác của sản phẩm:

+ Thuốc chứa 16,95 mg (0,435 mmol) kali trong mỗi gói: Chú ý khi đang trong chế độ ăn giảm kali.

+ Aspartam: Aspartam được thủy phân trong đường tiêu hoá, một trong các sản phẩm thủy phân là phenylalanin có thể gây hại trên những bệnh nhân phenylketon niệu nên cần thận trọng khi dùng.

+ Trong thành phần của thuốc có lactose monohydrat: Thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân mắc các vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

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

* **Thời kỳ mang thai:** Không sử dụng thuốc ở người mang thai nhất là trong 3 tháng đầu trừ trường hợp cần thiết do bác sĩ chỉ định.

* **Thời kỳ cho con bú:** Cả amoxicilin và acid clavulanic đều bài tiết vào sữa mẹ, cần cân nhắc giữa lợi ích điều trị và nguy cơ khi dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú.

10. **Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:** Thuốc có thể gây ra tác dụng không mong muốn như phản ứng dị ứng, chóng mặt, co giật, có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc nên cần thận trọng.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

11.1. Tương tác của thuốc:

- Thuốc chống đông máu đường uống: Đã có báo cáo việc kéo dài thời gian prothrombin khi dùng amoxicilin/acid clavulanic, phải điều chỉnh liều thuốc chống đông máu nếu sử dụng đồng thời.

- Nifedipin: Làm tăng hấp thu amoxicilin.

- Sử dụng đồng thời allopurinol trong khi điều trị với amoxicilin có thể tăng khả năng phản ứng dị ứng da.

- Methotrexat: Các penicilin có thể làm giảm sự bài tiết của methotrexat làm gia tăng khả năng nhiễm độc.

- Probenecid: Không khuyến cáo dùng đồng thời vì probenecid làm giảm sự bài tiết amoxicilin ở ống thận, dẫn đến nồng độ trong máu tăng và kéo dài thời gian trong máu của amoxicilin.

- Giống các kháng sinh có phổ tác dụng rộng, thuốc có thể làm giảm hiệu quả của các thuốc tránh thai uống, do đó cần phải bảo trước cho người bệnh.

11.2. 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.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Phần lớn các tác dụng không mong muốn quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng nhi khoa về viêm tai giữa cấp tính là nhẹ hoặc trung bình và thoáng qua. 4,4% bệnh nhân ngừng điều trị vì các tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo phổ biến nhất là viêm da tiếp xúc như hăm tã (3,5%), phát ban (1,1%), tiêu chảy (2,9%), nôn (2,2%), bệnh nấm monilia (1,4%). Các tác dụng không mong muốn được báo cáo đối với kháng sinh nhóm ampicilin:

Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn, nôn, khó tiêu, viêm dạ dày, viêm miệng, viêm lưỡi, lưỡi lông đen, nấm candida ở niêm mạc, viêm ruột, viêm đại tràng xuất huyết/viêm đại tràng giả mạc. Khởi phát các triệu chứng viêm đại tràng giả mạc có thể xảy ra trong hoặc sau khi điều trị bằng kháng sinh.

Phản ứng quá mẫn: Nổi mẩn da, ngứa, nổi mề đay, phù mạch, phản ứng giống như bệnh huyết thanh (nổi mề đay hoặc nổi mẩn da kèm theo viêm khớp, đau khớp, đau cơ và thường xuyên sốt), ban đỏ đa dạng (hiếm gặp) và một vài trường hợp hiếm gặp của viêm da tróc vảy (bao gồm cả hoại tử biểu bì nhiễm độc) đã được báo cáo. Những phản ứng này có thể được kiểm soát bằng thuốc kháng histamin và nếu cần thiết dùng corticosteroid toàn thân. Bất cứ khi nào phản ứng như vậy xảy ra, nên ngừng thuốc trừ khi có ý kiến khác của bác sĩ. Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và thỉnh thoảng gây tử vong (phản vệ) có thể xảy ra với penicilin uống.

Gan: Sự gia tăng vừa phải của AST (SGOT) và/hoặc ALT (SGPT) đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng kháng sinh nhóm ampicilin, nhưng chưa rõ ý nghĩa của những phát hiện này. Rối loạn chức năng gan bao gồm viêm gan và vàng da ứ mật, tăng transaminase huyết thanh (AST và/hoặc ALT), bilirubin huyết thanh và/hoặc phosphatase kiềm được báo cáo là hiếm gặp. Hay gặp hơn ở người già, nam giới hoặc bệnh nhân điều trị kéo dài. Các dấu hiệu của rối loạn chức năng gan có thể xảy ra trong hoặc vài tuần sau khi ngừng điều trị. Rối loạn chức năng gan có thể tự hồi phục. Hiếm có trường hợp tử vong (ít hơn 1 trường hợp báo cáo tử vong trong 4 triệu đơn thuốc trên toàn thế giới), đây là những trường hợp liên quan đến các bệnh nghiêm trọng tiềm ẩn hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc khác.

Thận: Viêm thận kẽ và tiểu máu hiếm khi được báo cáo. Tình thế niệu cũng đã được báo cáo.

Hệ thống máu và bạch huyết: Thiếu máu, bao gồm thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu, xuất huyết giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ái toan, giảm bạch cầu và mất bạch cầu hạt đã được báo cáo trong khi điều trị bằng penicilin. Những phản ứng này thường có thể tự hết khi ngừng điều trị và được cho là hiện tượng quá mẫn. Tăng tiểu cầu nhẹ được ghi nhận ở dưới 1% bệnh nhân được điều trị bằng amoxicilin và kali clavulanat. Đã có báo cáo về việc tăng thời gian prothrombin ở những bệnh nhân sử dụng amoxicilin và kali clavulanat và kết hợp điều trị chống đông máu.

Hệ thống thần kinh trung ương: Kích động, lo lắng, thay đổi hành vi, nhầm lẫn, co giật, chóng mặt, mất ngủ và tăng động đã được báo cáo hiếm gặp.

Khác: Sự đổi màu răng (nhuộm màu nâu, vàng hoặc xám): Hiếm khi được báo cáo. Hầu hết các báo cáo xảy ra ở bệnh nhân nhi. Sự đổi màu được giảm hoặc loại bỏ bằng cách đánh răng hoặc làm sạch răng trong hầu hết các trường hợp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR:

- Khi có phản ứng phản vệ trầm trọng nên xử lý ngay bằng epinephrin, oxy, corticoid tiêm tĩnh mạch và thông khí.

- Ban ngứa, ban đỏ, hội chứng Stevens - Johnson, viêm da bong: Phải ngừng thuốc.

- Viêm đại tràng giả mạc:

Nếu nhẹ: Ngừng thuốc.

Nếu nặng (khả năng do *Clostridium difficile*): Bồi phụ nước và điện giải, kháng sinh chống *Clostridium*.

13. Quá liều và cách xử trí:

Triệu chứng:

Dùng quá liều, thuốc ít gây ra tai biến, vì được dung nạp tốt ngay cả ở liều cao. Tuy nhiên những phản ứng cấp xảy ra phụ thuộc vào tình trạng quá mẫn của từng cá thể, thể hiện rõ trên hệ tiêu hóa. Kết tinh amoxicilin có thể dẫn đến suy thận. Co giật có thể xảy ra ở những bệnh nhân có chức năng thận bị suy giảm hoặc khi dùng liều cao. Nguy cơ chắc chắn là tăng kali huyết khi dùng liều rất cao vì acid clavulanat được dùng dưới dạng muối kali.

Xử trí:

Triệu chứng tiêu hóa: Chủ yếu là điều trị triệu chứng, chú ý đến cân bằng nước và điện giải. Có thể dùng phương pháp thẩm phân máu để loại thuốc ra khỏi tuần hoàn.

14. Đặc tính dược lực học:

Amoxicilin là kháng sinh bán tổng hợp thuộc họ beta - lactam có phổ diệt khuẩn rộng đối với nhiều vi khuẩn Gram dương và Gram âm do ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Nhưng vì amoxicilin rất dễ bị phá hủy bởi beta - lactamase, do đó không có tác dụng đối với những chủng vi khuẩn sản sinh ra các enzym này (nhiều chủng *Enterobacteriaceae* và *Haemophilus influenzae*)

Acid clavulanat do sự lên men của *Streptomyces clavuligerus*, có cấu trúc beta - lactam gần giống với penicilin, có khả năng ức chế beta - lactamase do phần lớn các vi khuẩn Gram âm và *Staphylococcus* sinh ra. Đặc biệt nó có tác dụng ức chế mạnh các beta - lactamase truyền qua plasmid gây kháng các penicilin và các cephalosporin.

Pseudomonas aeruginosa, *Proteus morganii* và *rettgeri*, một số chủng *Enterobacter* và *Providentia* kháng thuốc, và cả tụ cầu kháng methicilin cũng kháng thuốc này. Bản thân acid clavulanat có tác dụng kháng khuẩn rất yếu.

Acid clavulanat giúp cho amoxicilin không bị beta - lactamase phá hủy, đồng thời mở rộng thêm phổ kháng khuẩn của amoxicilin một cách hiệu quả đối với nhiều vi khuẩn thông thường đã kháng lại amoxicilin, kháng các penicilin khác và các cephalosporin.

Có thể coi amoxicilin và clavulanat là thuốc diệt khuẩn đối với các *Pneumococcus*, các *Streptococcus* beta tan máu, *Staphylococcus* (chúng nhạy cảm với penicilin không bị ảnh hưởng của penicilinase), *Haemophilus influenza* và *Branhamella catarrhalis* kể cả những chủng sản sinh mạnh beta - lactamase.

Phổ diệt khuẩn:

Vi khuẩn Gram dương:

✓ Loại hiếu khí: *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium*, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*.

✓ Loại yếm khí: Các loài *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*.

Vi khuẩn Gram âm:

✓ Loại hiếu khí: *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, các loài *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Bordetella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Vibrio cholerae*, *Pasteurella multocida*.

✓ Loại yếm khí: Các loài *Bacteroides* kể cả *B. fragilis*.

Thông tin kháng thuốc:

Acid clavulanat có khả năng ức chế beta-lactamase do phần lớn các vi khuẩn Gram âm và *Staphylococcus* sinh ra, tuy nhiên *Staphylococcus* kháng methicilin /oxacilin coi như đã kháng amoxicilin và acid clavulanat. Acid clavulanat có thể ức chế một vài loại cephalosporinase sinh ra do *Proteus vulgaris*, *Bacteroides fragilis* và *Burkholderia 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 clavulanat ức chế.

15. Đặc tính dược động học:

Hấp thu: Amoxicilin và acid clavulanat đều hấp thu dễ dàng qua đường uống. Nồng độ của 2 chất này trong huyết thanh đạt tối đa sau 1 - 2 giờ uống thuốc. Với liều 250 mg (hay 500 mg) sẽ có 5 microgam/ml (hay 8 - 9 microgam/ml) amoxicilin và khoảng 3 microgam/ml acid clavulanat trong huyết thanh. Sau 1 giờ uống 20 mg/kg amoxicilin + 5mg/kg acid clavulanat, sẽ có trung bình 8,7 microgam/ml amoxicilin và 3,0 microgam/ml acid clavulanat trong huyết thanh. Sự hấp thu của thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn và tốt nhất là uống ngay trước bữa ăn để tối ưu hóa sự hấp thu.

Khả dụng sinh học đường uống của amoxicilin là 90% và của acid clavulanat là 75%.

Phân bố: Khoảng 25% tổng nồng độ trong máu của acid clavulanat và 18% tổng nồng độ trong máu của amoxicilin liên kết với protein huyết tương. Thể tích phân bố của amoxicilin là khoảng 0,3-0,4 lít/kg và của acid clavulanat là khoảng 0,2 lít/kg. Cả amoxicilin và acid clavulanat đều có thể qua được hàng rào nhau thai và có mặt trong sữa mẹ.

Chuyển hóa: 10-25% liều amoxicilin được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt động như acid penicilic. Acid clavulanat được chuyển hóa.

Thải trừ: Thời gian bán thải của amoxicilin trong huyết thanh là 1 - 2 giờ và của acid clavulanat là khoảng 1 giờ. Khoảng 55 - 70% amoxicilin và 30 - 40% acid clavulanat được thải qua nước tiểu dưới dạng hoạt động. Probenecid kéo dài thời gian đào thải của amoxicilin nhưng không ảnh hưởng đến sự đào thải của acid clavulanat.

Dược động học của một số đối tượng đặc biệt:

- Tuổi tác: Thời gian bán thải của amoxicilin tương tự ở trẻ em từ 3 tháng tuổi trở lên và người lớn. Bệnh nhân cao tuổi chức năng thận có thể bị suy giảm, có thể điều chỉnh liều và theo dõi chức năng thận.

- Giới tính: Không có sự khác nhau về dược động học ở nam giới và nữ giới.

- Bệnh nhân suy thận: Độ thanh thải của amoxicilin bị giảm nhiều hơn so với acid clavulanat ở bệnh nhân mắc bệnh thận. Cần điều chỉnh liều ở nhóm bệnh nhân này.

- Bệnh nhân suy gan: Cần theo dõi chức năng gan đều đặn.

16. Quy cách đóng gói:

Hộp 1 túi x 14 gói x 2,2 gam thuốc bột pha hỗn dịch uống.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

- **Bảo quản:** Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C.

- **Hạn dùng:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng.

- **Tiêu chuẩn:** Tiêu chuẩn cơ sở.

18. Tên và địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

Tên nhà sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM HÀ TÂY

Địa chỉ: Tổ dân phố số 4, P. La Khê, Q. Hà Đông, TP. Hà Nội

Số điện thoại: 024.33824685, 024.33522204