

Rx

Augbidil 400mg/57mg

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đề xa tâm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. Thành phần công thức thuốc: Mỗi gói chứa:

- Thành phần hoạt chất:

Amoxicillin (dưới dạng Amoxicillin trihydrat) 400 mg
Acid clavulanic (dưới dạng Potassium clavulanate with silicon dioxide (1:1)) 57 mg

- Thành phần tá dược:

Magnesi stearat, xanthan gum, bột mùi dâu, colloidal silicon dioxide, crospovidon, natri benzoat, aspartam, manitol ...v.v 1 gói

2. Dạng bào chế:

2.1. Dạng bào chế: Bột pha hỗn dịch uống

2.2. Mô tả dạng bào chế: Bột khô tơi, không bị ẩm, vón.

3. Chỉ định:

Augbidil 400mg/57mg được chỉ định để điều trị các bệnh nhiễm trùng sau đây ở người lớn và trẻ em (xem phần 4, 6 và 12.1):

- Viêm xoang do nhiễm khuẩn cấp tính (được chẩn đoán đầy đủ).
- Viêm tai giữa cấp tính.
- Các đợt cấp của viêm phế quản mãn tính (được chẩn đoán đầy đủ).
- Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng.
- Viêm bàng quang.
- Viêm thận bề thận.
- Nhiễm trùng da và mô mềm đặc biệt viêm mô tế bào, vết cắn động vật, áp xe răng nặng với viêm mô tế bào lan tỏa.
- Nhiễm trùng xương và khớp, đặc biệt là viêm tủy xương.

Cần xem xét hướng dẫn chính thức về việc sử dụng các chất kháng khuẩn thích hợp.

4. Liều dùng và cách dùng:

4.1. Liều dùng

- **Trẻ em < 40 kg:**

+ Liều khuyến nghị:

++ 25 mg/3,6 mg/kg/ngày đến 45 mg/6,4 mg/kg/ngày được chia làm 2 lần.

++ Liều lên đến 70 mg/10 mg/kg/ngày được chia làm 2 lần có thể xem xét đối với một số loại nhiễm trùng (như viêm tai giữa, viêm xoang và nhiễm trùng đường hô hấp dưới).

Khi dùng liều khuyến cáo này, **Augbidil 400mg/57mg** cung cấp liều tối đa hàng ngày 1.000 - 2.800 mg amoxicillin/143 - 400 mg acid clavulanic.

+ Không có dữ liệu lâm sàng về liều amoxicillin : acid clavulanic (với tỷ lệ 7 : 1) cao hơn 45 mg/6,4 mg/kg mỗi ngày ở trẻ dưới 2 tuổi.

+ Không có dữ liệu lâm sàng về liều amoxicillin : acid clavulanic (với tỷ lệ 7 : 1) cho trẻ em dưới 2 tháng tuổi. Do đó, không có liều khuyến nghị cho trẻ em nhỏ hơn 2 tháng tuổi.

- **Người lớn và trẻ em ≥ 40 kg:**

+ Liều khuyến nghị:

++ Liều theo tiêu chuẩn (đối với tất cả chỉ định): 875 mg/125 mg/lần x 2 lần/ngày.

++ Liều cao hơn (đặc biệt đối với các bệnh nhiễm trùng như viêm tai giữa, viêm xoang, nhiễm trùng đường hô hấp dưới và nhiễm trùng đường tiết niệu): 875 mg/125 mg/lần x 3 lần/ngày.

Khi dùng liều khuyến cáo này, **Augbidil 400mg/57mg** cung cấp tổng liều hàng ngày là 1.750 mg amoxicillin/250 mg acid clavulanic với liều dùng 2 lần mỗi ngày và tổng liều 2.625 mg amoxicillin/375 mg acid clavulanic với liều dùng 3 lần mỗi ngày.

- Ghi chú:

+ Liều dùng được thể hiện theo hàm lượng amoxicillin/acid clavulanic trừ khi liều được thể hiện theo mỗi thành phần.

+ Liều **Augbidil 400mg/57mg** được chọn để điều trị theo từng trường hợp nên được tính đến:

++ Các mầm bệnh dự kiến và khả năng nhạy cảm của mầm bệnh với các tác nhân kháng khuẩn (xem phần 6).

++ Vị trí và mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng.

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

+ Việc sử dụng các chế phẩm thuốc thay thế cho **Augbidil 400mg/57mg** (ví dụ: chế phẩm có liều amoxicillin cao hơn và/hoặc có tỷ lệ amoxicillin với acid clavulanic khác) cần được xem xét nếu cần thiết (xem phần 6 và 9).

+ Nếu cần xem xét sử dụng liều amoxicillin hàng ngày cao hơn, nên sử dụng một chế phẩm khác để tránh sử dụng liều cao hàng ngày không cần thiết của acid clavulanic (xem phần 6 và 12.1).

+ Trẻ em có thể được điều trị với thuốc dạng viên nén, hỗn dịch uống hoặc gói bột cho trẻ em.

- Thời gian điều trị nên được xác định tùy theo đáp ứng của bệnh nhân. Một số bệnh nhiễm trùng (ví dụ viêm tủy xương) cần có thời

gian điều trị dài hơn. Không nên kéo dài thời gian điều trị quá 14 ngày mà không cần xem xét lại (xem phần 6 về điều trị kéo dài).

- Người cao tuổi: Không cần xem xét điều chỉnh liều.

- Suy thận:

+ Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CrCl) lớn hơn 30 ml/phút: không cần điều chỉnh liều.

+ Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CrCl) nhỏ hơn 30 ml/phút: Không khuyến nghị sử dụng **Augbidil 400mg/57mg** do chưa có khuyến cáo về điều chỉnh liều.

- Suy gan: Thận trọng với liều sử dụng và theo dõi chức năng gan thường xuyên (xem phần 5 và 6).

4.2. Cách dùng

- Bột thuốc được phân tán trong khoảng 5ml nước và khuấy đều. Sử dụng đường uống.

- Uống cùng với bữa ăn để giảm thiểu khả năng không dung nạp đường tiêu hóa.

- Điều trị có thể được bắt đầu bằng các chế phẩm dùng đường tiêm tĩnh mạch và tiếp tục sử dụng các chế phẩm dùng đường uống.

4.3. Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

5. Chống chỉ định

- Quá mẫn cảm với các hoạt chất, với bất kỳ penicillin hoặc với bất kỳ thành phần khác của thuốc.

- Tiền sử xảy ra phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ngay lập tức (như sốc phản vệ) với một kháng sinh nhóm beta-lactam khác (như một cephalosporin, carbapenem hoặc monobactam).

- Tiền sử vàng da/suy gan do amoxicillin/acid clavulanic (xem phần 10).

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

- Trước khi bắt đầu điều trị bằng amoxicillin/acid clavulanic, nên tìm hiểu kỹ các phản ứng quá mẫn trước đó với penicillin, cephalosporin hoặc các kháng sinh beta-lactam khác (xem phần 5 và 10).

- Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong (bao gồm cả phản ứng dạng phản vệ và phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở da) đã được báo cáo ở những bệnh nhân đang điều trị với penicillin. Những phản ứng này có khả năng xảy ra nhiều hơn ở những người có tiền sử mẫn cảm với penicillin và ở những người bị dị ứng. Nếu một phản ứng dị ứng xảy ra, phải ngừng điều trị bằng amoxicillin/acid clavulanic và bắt đầu điều trị thay thế thích hợp.

- Trong trường hợp nhiễm trùng được chứng minh là do các sinh vật nhạy cảm với amoxicillin nên cân nhắc chuyển từ amoxicillin/acid clavulanic sang amoxicillin theo hướng dẫn chính thức.

- **Augbidil 400mg/57mg** không thích hợp để sử dụng khi có nguy cơ cao các mầm bệnh được cho là đã giảm tính nhạy cảm hoặc kháng lại các tác nhân beta-lactam không qua trung gian bởi các beta-lactamase nhạy cảm với sự ức chế của acid clavulanic. **Augbidil 400mg/57mg** không nên sử dụng để điều trị *S. pneumoniae* kháng penicillin.

- Có giết có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị suy thận hoặc ở những người dùng liều cao (xem phần 10).

- Nên tránh dùng amoxicillin/acid clavulanic nếu nghi ngờ bệnh tăng bạch cầu đơn nhân do nhiễm trùng vì sự xuất hiện của phát ban dạng sởi có liên quan đến tình trạng này sau khi sử dụng amoxicillin.

- Sử dụng đồng thời allopurinol trong khi điều trị bằng amoxicillin có thể làm tăng khả năng xảy ra phản ứng dị ứng da.

- Việc sử dụng kéo dài đôi khi có thể dẫn đến sự phát triển quá mức của các sinh vật không nhạy cảm.

- Sự xuất hiện ban đỏ toàn thân gây sốt liên quan đến mụn mủ khi bắt đầu điều trị có thể là một triệu chứng của hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) (xem phần 10). Phản ứng này đòi hỏi phải ngừng sử dụng **Augbidil 400mg/57mg** và chống chỉ định sử dụng amoxicillin sau đó.

- Amoxicillin/acid clavulanic nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có bằng chứng suy gan (xem phần 4.1).

- Các biến cố về gan đã được báo cáo chủ yếu ở bệnh nhân nam giới và cao tuổi và có thể liên quan đến điều trị kéo dài. Những biến cố này rất hiếm khi được báo cáo ở trẻ em. Trong tất cả các đối tượng sử dụng, các dấu hiệu và triệu chứng thường xảy ra trong hoặc ngay sau khi điều trị nhưng trong một số trường hợp có thể không rõ ràng cho đến vài tuần sau khi điều trị đã chấm dứt. Các biến cố này thường hồi phục. Các biến cố về gan có thể nghiêm trọng và trong những trường hợp cực kỳ hiếm gặp, tử vong đã được báo cáo. Điều này hầu như luôn xảy ra ở những bệnh nhân mắc bệnh tiềm ẩn nghiêm trọng hoặc dùng đồng thời với các thuốc được biết có khả năng gây ảnh hưởng đến gan (xem phần 10).

- Viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh đã được báo cáo với gần như tất cả các tác nhân kháng khuẩn và có thể ở mức độ nghiêm trọng từ nhẹ đến đe dọa tính mạng (xem phần 10). Do đó, điều quan trọng là phải xem xét chẩn đoán này ở những bệnh nhân bị tiêu chảy trong hoặc sau khi dùng bất kỳ loại kháng sinh nào. Nếu viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh xảy ra, phải ngừng ngay amoxicillin/acid clavulanic, cần tư vấn bác sĩ và bắt đầu một liệu

pháp thích hợp. Các chế phẩm thuốc kháng nhu động bị chống chỉ định trong trường hợp này.

- Đánh giá định kỳ chức năng của các hệ cơ quan, bao gồm chức năng thận, gan và tạo máu được khuyến khích trong thời gian điều trị kéo dài.

- Kéo dài thời gian prothrombin đã được báo cáo hiếm gặp ở những bệnh nhân dùng amoxicillin/acid clavulanic. Nên theo dõi khi thuốc chống đông máu được kê đơn đồng thời. Điều chỉnh liều thuốc chống đông đường uống có thể cần thiết để duy trì mức độ chống đông máu mong muốn (xem phần 9.1 và 10).

- Ở bệnh nhân suy thận, nên điều chỉnh liều theo mức độ suy thận (xem phần 4.1).

- Ở những bệnh nhân bị giảm lượng nước tiểu, tinh thể niệu đã được quan sát rất hiếm gặp, chủ yếu với liều pháp đường tiêm. Trong quá trình sử dụng amoxicillin liều cao, nên duy trì đầy đủ lượng nước uống vào và lượng nước tiểu thải ra để giảm tinh thể niệu do amoxicillin. Ở những bệnh nhân có ống thông bàng quang, cần kiểm tra thường xuyên ống dẫn niệu (xem phần 11).

- Trong quá trình điều trị bằng amoxicillin, nên sử dụng phương pháp oxy hóa glucose bằng enzym bất cứ khi nào xét nghiệm sự hiện diện của glucose trong nước tiểu vì kết quả dương tính giả có thể xảy ra với các phương pháp không enzym.

- Sự hiện diện của acid clavulanic trong **Augbidil 400mg/57mg** có thể gây ra sự gắn kết không đặc hiệu của IgG và albumin bởi màng tế bào hồng cầu dẫn đến xét nghiệm Coombs dương tính giả.

- Đã có báo cáo về kết quả xét nghiệm dương tính bằng xét nghiệm Platelia *Aspergillus* EIA của công ty Bio-Rad Laboratories ở những bệnh nhân sử dụng amoxicillin/acid clavulanic, mặc dù các bệnh nhân này cuối cùng 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 thuốc thử xét nghiệm của Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Do đó, kết quả xét nghiệm dương tính ở bệnh nhân dùng amoxicillin/acid clavulanic nên được giải thích thận trọng và xác nhận bằng các phương pháp chẩn đoán khác.

- Thận trọng với tá dược:

+ **Augbidil 400mg/57mg** chứa tá dược manitol nên có thể gây ra tác dụng nhuận tràng nhẹ.

+ **Augbidil 400mg/57mg** chứa tá dược 24 mg aspartam/gói. Aspartam là nguồn cung cấp phenylalanin. Nó có thể gây hại nếu bệnh nhân bị phenylketon niệu (PKU), một rối loạn di truyền hiếm gặp, trong đó cơ thể tích tụ phenylalanin do cơ thể không thể loại bỏ đúng cách. Không có dữ liệu lâm sàng và cận lâm sàng để đánh giá việc sử dụng aspartam ở trẻ sơ sinh dưới 12 tuần tuổi.

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

7.1. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác động gây hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến mang thai, sự phát triển của phôi thai/thai nhi, sự sinh đẻ hoặc sự phát triển sau sinh. Dữ liệu hạn chế về việc sử dụng amoxicillin/acid clavulanic khi mang thai ở người không cho thấy tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh. Trong một nghiên cứu đơn ở phụ nữ sinh non, ối vỡ non, đã có báo cáo rằng điều trị dự phòng bằng amoxicillin/acid clavulanic có thể liên quan đến việc tăng nguy cơ viêm ruột hoại tử ở trẻ sơ sinh. Nên tránh sử dụng khi mang thai, trừ khi được chỉ định bởi bác sĩ.

7.2. Thời kỳ cho con bú:

Cả hai chất này đều được bài tiết vào sữa mẹ (chưa rõ tác dụng của acid clavulanic đối với trẻ bú mẹ). Do đó, tiêu chảy và nhiễm nấm ở niêm mạc có thể xảy ra ở trẻ bú mẹ, vì vậy có thể phải ngừng cho con bú. Amoxicillin/acid clavulanic chỉ nên được sử dụng trong thời gian cho con bú sau khi đánh giá lợi ích/rủi ro bởi bác sĩ.

8. Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy

Không có nghiên cứu về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc đã được thực hiện. Tuy nhiên, 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 sử dụng máy móc (xem phần 10).

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

9.1. Tương tác của thuốc:

Thuốc chống đông máu đường uống:

Thuốc chống đông máu đường uống và kháng sinh penicillin đã được sử dụng rộng rãi trên thực tế mà không có báo cáo về tương tác. Tuy nhiên, trong các y văn, có những trường hợp tăng chỉ số INR ở những bệnh nhân được duy trì bằng acenocoumarol hoặc warfarin và được kê toa 1 đợt amoxicillin. Nếu sử dụng đồng thời là cần thiết, thời gian prothrombin hoặc chỉ số INR nên được theo dõi cẩn thận với việc bổ sung hoặc ngừng sử dụng amoxicillin. Hơn nữa, có thể cần điều chỉnh liều thuốc chống đông đường uống (xem phần 6 và 10).

Methotrexat:

Penicillin có thể làm giảm bài tiết methotrexat nên có thể gây tăng độc tính.

Probenecid:

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời với probenecid. Probenecid làm giảm bài tiết amoxicillin ở ống thận. Sử dụng đồng thời với probenecid có thể làm tăng và kéo dài nồng độ amoxicillin trong máu nhưng không ảnh hưởng đến acid clavulanic.

Mycophenolat mofetil:

Ở những bệnh nhân dùng mycophenolat mofetil, đã có báo cáo về việc giảm nồng độ trước liều của chất chuyển hóa có hoạt tính acid mycophenolic (MPA) khoảng 50% sau khi bắt đầu uống amoxicillin kèm theo acid clavulanic. Sự thay đổi về nồng độ trước liều có thể không thể hiện chính xác những thay đổi trong phơi nhiễm MPA tổng thể. Do đó, việc thay đổi liều mycophenolat mofetil thường không cần thiết trong trường hợp không có bằng chứng lâm sàng về rối loạn chức năng mô ghép. Tuy nhiên, cần theo dõi lâm sàng chặt chẽ trong quá trình kết hợp và ngay sau khi điều trị bằng kháng sinh.

9.2. Tương kỵ của thuốc:

Chưa tìm thấy thông tin về tương kỵ của thuốc.

10. Tác dụng không mong muốn:

- Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất được báo cáo (ADR) là tiêu chảy, buồn nôn và nôn.

- Quy ước dưới đây được sử dụng để phân loại tần suất:

Rất hay gặp ($\geq 1/10$); hay gặp ($\geq 1/100, < 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000, < 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); chưa rõ (chưa ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	
Nhiễm nấm <i>Candida</i> trên niêm mạc da	Hay gặp
Sự phát triển quá mức của các vi sinh vật không nhạy cảm	Chưa rõ
Các rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Giảm bạch cầu có hồi phục (kể cả giảm bạch cầu trung tính)	Hiếm gặp
Giảm tiểu cầu	Hiếm gặp
Mất bạch cầu hạt có hồi phục	Chưa rõ
Thiếu máu tán huyết	Chưa rõ
Kéo dài thời gian chảy máu và thời gian prothrombin (1)	Chưa rõ
Các rối loạn hệ miễn dịch (10)	
Phù mạch thần kinh	Chưa rõ
Phản vệ	Chưa rõ
Hội chứng giống bệnh huyết thanh	Chưa rõ
Viêm mạch do quá mẫn	Chưa rõ
Các rối loạn hệ thần kinh	
Chóng mặt	Ít gặp
Đau đầu	Ít gặp
Chứng tăng động có thể hồi phục	Chưa rõ
Co giật (2)	Chưa rõ
Viêm màng não vô khuẩn	Chưa rõ
Các rối loạn dạ dày - ruột	
Tiêu chảy	Hay gặp
Buồn nôn (3)	Hay gặp
Nôn	Hay gặp
Khó tiêu	Ít gặp
Viêm đại tràng do kháng sinh (4)	Chưa rõ
Lưỡi lông đen	Chưa rõ
Thay đổi màu răng (11)	Chưa rõ
Các rối loạn gan mật	
Tăng AST và/hoặc ALT (5)	Ít gặp
Viêm gan (6)	Chưa rõ
Vàng da ứ mật (6)	Chưa rõ
Các rối loạn da và mô dưới da (7)	
Phát ban da	Ít gặp
Ngứa	Ít gặp
Mày đay	Ít gặp
Hồng ban đa dạng	Hiếm gặp
Các phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)	Chưa rõ
Hội chứng Stevens-Johnson	Chưa rõ
Hoại tử biểu bì da nhiễm độc	Chưa rõ
Viêm da tróc vảy có bóng nước	Chưa rõ
Ngoại ban viêm mủ toàn thân cấp tính (AGEP) (9)	Chưa rõ
Các rối loạn thận và tiết niệu	
Viêm thận kẽ	Chưa rõ
Tinh thể niệu (8)	Chưa rõ

(1) Xem phần 6.

(2) Xem phần 6.

(3) Buồn nôn thường xuất hiện hơn khi uống những liều cao hơn. Nếu các phản ứng trên đường tiêu hóa là rõ rệt thì có thể uống **Augbidil 400mg/57mg** vào đầu bữa ăn để làm giảm những phản ứng này.

- (4) Gồm viêm đại tràng giả mạc và viêm đại tràng xuất huyết (xem phần 6).
- (5) Đã ghi nhận tăng vừa phải AST và/hoặc ALT ở những bệnh nhân điều trị với kháng sinh nhóm beta-lactam, nhưng chưa biết ý nghĩa của những phát hiện này.
- (6) Những biến cố này đã được ghi nhận khi sử dụng các penicillin và cephalosporin khác (xem phần 6).
- (7) Nên ngừng điều trị nếu có bất kỳ phản ứng viêm da do quá mẫn nào xảy ra (xem phần 6).
- (8) Xem phần 11.
- (9) Xem phần 6.
- (10) Xem phần 5 và 6.
- (11) Sự đổi màu trên bề mặt ngoài của răng đã được báo cáo rất hiếm gặp ở trẻ em. Vệ sinh răng miệng sạch sẽ có thể giúp ngăn ngừa sự đổi màu răng vì nó có thể được loại bỏ bằng cách đánh răng.

11. Quá liều và cách xử trí:

11.1. Quá liều:

- Các triệu chứng trên đường tiêu hóa và rối loạn cân bằng nước và chất điện giải có thể rõ rệt. Đã quan sát thấy tình trạng amoxicillin niệu, trong một số trường hợp dẫn đến suy thận (xem phần 6).
- Co giật có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị suy thận hoặc dùng liều cao.
- Đã có báo cáo về việc kết tủa amoxicillin trong ống thông bàng quang, chủ yếu là sau khi tiêm tĩnh mạch các liều cao. Cần kiểm tra thường xuyên tính thông của ống dẫn niệu (xem phần 6).

11.2. Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều:

- Các triệu chứng đường tiêu hóa có thể được điều trị theo triệu chứng, chú ý đến sự cân bằng nước/điện giải.
- Amoxicillin/acid clavulanic có thể được loại bỏ khỏi tuần hoàn bằng thẩm tách máu.

12. Thông tin về dược lý, lâm sàng

12.1 Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Phối hợp penicillin, bao gồm chất ức chế beta-lactamase

Mã ATC: J01CR02

Dược lý và cơ chế tác dụng:

- Amoxicillin là một penicillin bán tổng hợp (kháng sinh beta-lactam) có tác dụng ức chế một hoặc nhiều enzym (thường được gọi là các protein gắn penicillin, PBPs) trong con đường sinh tổng hợp của peptidoglycan vi khuẩn, đây là thành phần cấu trúc không thể thiếu của thành tế bào vi khuẩn. Sự ức chế tổng hợp peptidoglycan dẫn đến suy yếu thành tế bào, thường xảy ra sau đó là ly giải tế bào và tử vong.

- Amoxicillin dễ bị thoái hóa bởi beta-lactamase được sản xuất bởi vi khuẩn kháng thuốc và do đó, phổ hoạt động của amoxicillin đơn độc không bao gồm các sinh vật sản xuất các enzym này.

- Acid clavulanic là một beta-lactam có cấu trúc liên quan đến các penicillin. Nó làm bất hoạt một số enzym beta-lactamase do đó ngăn chặn sự bất hoạt của amoxicillin. Acid clavulanic đơn độc không có tác dụng kháng khuẩn trên lâm sàng.

- Mối quan hệ dược động/dược lực:

Thời gian trên nồng độ ức chế tối thiểu (T > MIC) được coi là yếu tố chính quyết định hiệu quả của amoxicillin.

- Cơ chế đề kháng: Hai cơ chế đề kháng chính với amoxicillin/acid clavulanic là:

+ Bất hoạt bởi các beta-lactamase của vi khuẩn mà bản thân các enzym này không bị ức chế bởi acid clavulanic, bao gồm nhóm B, C và D.

+ Thay đổi các PBP, làm giảm ái lực của tác nhân kháng khuẩn đối với mục tiêu này.

+ Tính không thấm nước của vi khuẩn hoặc cơ chế bơm ngược có thể gây ra hoặc góp phần vào sự kháng thuốc của vi khuẩn, đặc biệt là ở vi khuẩn gram âm.

- Các giá trị ngưỡng:

Các giá trị ngưỡng MIC của amoxicillin/acid clavulanic là của Ủy ban châu Âu về thử nghiệm độ nhạy cảm vi khuẩn (EUCAST):

Vi sinh vật	Các giá trị ngưỡng nhạy cảm (µg/ml)		
	Nhạy cảm	Trung gian	Đề kháng
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
<i>Staphylococci</i> nhóm Coagulase âm tính ²	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1 - 2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	> 8
<i>Vi khuẩn kỵ khí Gram âm</i> ¹	≤ 4	8	> 8

Vi sinh vật	Các giá trị ngưỡng nhạy cảm (µg/ml)		
	Nhạy cảm	Trung gian	Đề kháng
<i>Vi khuẩn kỵ khí Gram dương</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Giá trị ngưỡng liên quan đến các loài khác</i> ¹	≤ 2	4 - 8	> 8

¹ Các giá trị được báo cáo là cho nồng độ amoxicillin. Đối với mục đích thử nghiệm độ nhạy cảm, nồng độ acid clavulanic được cố định ở mức 2 mg/l.

² Các giá trị được báo cáo là các nồng độ oxacillin.

³ Các giá trị ngưỡng trong bảng dựa trên các giá trị ngưỡng của ampicillin.

⁴ Các giá trị ngưỡng đề kháng R > 8 mg/l đảm bảo rằng tất cả các chủng phân lập có cơ chế kháng thuốc đều được báo cáo là kháng thuốc.

⁵ Các giá trị ngưỡng trong bảng dựa trên các giá trị ngưỡng của benzylpenicillin.

- Tỷ lệ đề kháng có thể thay đổi theo vùng địa lý và theo thời gian đối với các chủng vi khuẩn chọn lọc và nên có thông tin về sự đề kháng tại địa phương, đặc biệt là các nhiễm trùng nặng. Khi cần, nên tham khảo ý kiến chuyên gia nếu tỷ lệ đề kháng tại địa phương đối với việc dùng thuốc trên ít nhất một số bệnh lý nhiễm khuẩn vẫn chưa rõ ràng.

Các loài nhạy cảm thông thường

Vi sinh vật hiếu khí Gram dương
Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
Staphylococcus aureus (nhạy cảm với methicillin)[‡]
Staphylococci nhóm Coagulase âm tính (nhạy cảm với methicillin)
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae*¹
Streptococcus pyogenes và các loài *Streptococci* tan máu β khác
 Nhóm *Streptococcus viridans*
 Vi sinh vật hiếu khí Gram âm
Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae*²
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
 Vi sinh vật kỵ khí
Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Các chủng vi khuẩn có thể có vấn đề kháng thuốc

Vi sinh vật hiếu khí Gram dương
*Enterococcus faecium*⁵
 Vi sinh vật hiếu khí Gram âm
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Các chủng vi khuẩn đã kháng thuốc

Vi sinh vật hiếu khí Gram âm
Acinetobacter sp.
Citrobacter freundii
Enterobacter sp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia
 Các vi sinh vật khác
Chlamydomphila pneumoniae
Chlamydomphila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

⁵ Độ nhạy cảm trung gian tự nhiên không có trong cơ chế kháng thuốc mắc phải.

[‡] Tất cả các chủng *Staphylococci* kháng methicillin đều kháng với amoxicillin/acid clavulanic.

¹ *Streptococcus pneumoniae* kháng penicillin không nên được điều trị với các chế phẩm amoxicillin/acid clavulanic (xem phần 4.1 và 6).

² Các chủng có độ nhạy giảm đã được báo cáo ở một số quốc gia thuộc EU với tần suất cao hơn 10%.

12.2 Đặc tính dược động học:

Hấp thu:

- Amoxicillin và acid clavulanic, được phân tách hoàn toàn trong dung dịch nước ở pH sinh lý. Cả hai thành phần này được hấp thu

nhANH chóng và tốt bằng đường uống. Độ hấp thu của amoxicillin/acid clavulanic được tối ưu hóa khi uống tại thời điểm bắt đầu bữa ăn. Sau khi uống, sinh khả dụng của amoxicillin và acid clavulanic khoảng 70%. Các dữ liệu trong huyết tương của cả hai thành phần đều tương tự nhau và thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (Tmax) của mỗi chất là khoảng một giờ.

- Các kết quả được động học của một nghiên cứu, trong đó amoxicillin/acid clavulanic (viên nén 875 mg/125 mg, 2 lần mỗi ngày) được dùng ở trạng thái đói cho các nhóm tình nguyện khỏe mạnh được trình bày dưới đây.

Các thông số được động học trung bình (± SD)					
Hoạt chất được sử dụng	Liều	Cmax	Tmax *	AUC (0-24 h)	T _{1/2}
	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
Amoxicillin					
AMX/CA 875/125 mg	875	11,64 ± 2,78	1,5 (1,0-2,5)	53,52 ± 12,31	1,19 ± 0,21
Acid clavulanic					
AMX/CA 875/125 mg	125	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12

AMX: Amoxicillin, CA: Acid clavulanic
* Trung bình (trong khoảng)

- Nồng độ trong huyết thanh của amoxicillin và acid clavulanic đạt được với amoxicillin/acid clavulanic tương tự như nồng độ được sử dụng bằng đường uống với liều tương tự của amoxicillin hoặc acid clavulanic đơn độc.

Phân bố:

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

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

- Từ các nghiên cứu trên động vật, không có bằng chứng cho thấy sự lưu giữ ở mô đáng kể của các chế phẩm thuốc có nguồn gốc từ cả hai thành phần. Amoxicillin, giống như hầu hết các penicillin, có thể được phát hiện trong sữa mẹ. Số lượng dấu vết của acid clavulanic cũng có thể được phát hiện trong sữa mẹ (xem phần 7).

- Cả amoxicillin và acid clavulanic đã được chứng minh là vượt qua hàng rào nhau thai (xem phần 7).

Chuyển hóa sinh học:

Amoxicillin được bài tiết một phần qua nước tiểu dưới dạng acid penicilloic không hoạt tính với lượng tương đương tới 10 đến 25% liều ban đầu. Acid clavulanic được chuyển hóa rộng rãi ở người; được thải trừ trong nước tiểu, phân và dưới dạng carbon dioxide trong không khí thở ra.

Thải trừ:

- Con đường thải trừ chính của amoxicillin là qua thận, trong khi đối với acid clavulanic là do cả hai cơ chế qua thận và không qua thận.

- Amoxicillin/acid clavulanic có thời gian bán thải trung bình khoảng 1 giờ và tổng độ thanh thải trung bình khoảng 25 l/h ở những đối tượng khỏe mạnh. Khoảng 60 đến 70% amoxicillin và khoảng 40 đến 65% acid clavulanic được bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu trong 6 giờ đầu sau khi uống một gói bột pha hỗn dịch uống amoxicillin/acid clavulanic (400 mg/57 mg) hoặc một viên amoxicillin/acid clavulanic (250 mg/125 mg) hoặc (500 mg/125 mg). Các nghiên cứu khác nhau đã tìm thấy sự bài tiết trong nước tiểu là 50 - 85% đối với amoxicillin và từ 27 - 60% đối với acid clavulanic trong khoảng thời gian 24 giờ. Trong trường hợp sử dụng acid clavulanic, lượng lớn nhất của thuốc được bài tiết trong 2 giờ đầu sau khi dùng.

- Sử dụng đồng thời với probenecid làm chậm thải trừ amoxicillin nhưng không làm chậm thải trừ qua thận của acid clavulanic (xem phần 9).

Tuổi:

Thời gian bán thải do thải trừ của amoxicillin tương tự đối với trẻ em từ 3 tháng đến 2 tuổi, trẻ lớn hơn và người lớn. Đối với trẻ rất nhỏ (bao gồm cả trẻ sinh non) trong tuần đầu đời, khoảng cách dùng không được vượt quá hai lần mỗi ngày do thải trừ qua thận chưa hoàn thiện. Bởi vì bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng bị suy giảm chức năng thận, cần thận trọng trong việc lựa chọn liều và theo dõi chức năng thận có thể hữu ích.

Giới tính:

Sau khi uống amoxicillin/acid clavulanic cho nam và nữ khỏe mạnh, giới tính không có tác động đáng kể đến được động học của cả amoxicillin hoặc acid clavulanic.

Suy thận:

Độ thanh thải toàn phần trong huyết thanh của amoxicillin/acid clavulanic giảm tỷ lệ thuận với độ suy giảm chức năng thận. Giảm độ thanh thải của thuốc rõ rệt hơn đối với amoxicillin so với acid clavulanic, vì tỷ lệ thải trừ qua thận của amoxicillin cao hơn. Do đó, liều trong suy thận phải ngăn ngừa sự tích lũy quá mức của amoxicillin trong khi duy trì đầy đủ nồng độ acid clavulanic (xem phần 4.2).

Suy gan:

Nên sử dụng thuốc thận trọng và theo dõi định kỳ chức năng gan ở bệnh nhân suy gan.

13. Quy cách đóng gói: Hộp 12 gói. Hộp 20 gói.

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

14.1 Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

14.2 Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

14.3 Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

15. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC – TTYB BÌNH ĐỊNH (BIDIPHAR)
498 Nguyễn Thái Học, P. Quang Trung, Tp. Quy Nhơn, tỉnh Bình Định, Việt Nam

ĐT: 0256.3846500 - 3846040 * Fax: 0256.3846846