

Rx

AUGMENTIN ES

Amoxicillin - Acid Clavulanic

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
Đề xa tâm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất:

Sau khi hoàn nguyên, mỗi 5 mL hỗn dịch thuốc có chứa 600 mg amoxicillin (dưới dạng amoxicillin trihydrate) và 42,9 mg acid clavulanic (dưới dạng kali clavulanate), tỷ lệ 14:1.

Thành phần tá dược:

Bột pha hỗn dịch AUGMENTIN ES có chứa colloidal silicon khan, natri carboxymethylcellulose-12, hương kem dâu, xanthan gum, aspartame và silicon dioxide.

DẠNG BẢO CHẾ

Dạng bào chế: bột pha hỗn dịch uống.

AUGMENTIN ES là bột màu trắng ngà, sau khi hoàn nguyên sẽ tạo ra hỗn dịch vị dâu tây màu trắng ngà đến nâu vàng.

CHỈ ĐỊNH

AUGMENTIN ES được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn sau gây ra bởi hoặc được cho rằng có thể gây ra bởi *Streptococcus pneumoniae* kháng penicillin ở trẻ từ 3 tháng tuổi trở lên và có cân nặng dưới 40 kg (xem phần *Liều dùng, cách dùng, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính được học*):

- Viêm tai giữa cấp
- Viêm phổi mắc phải cộng đồng

Cần nhắc nhở theo Hướng dẫn chính thức về việc sử dụng thuốc kháng sinh hợp lý.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều dùng theo hướng dẫn sử dụng kết hợp amoxicillin và clavulanic acid từ trường hợp chỉ định liều cho từng thành phần.

Liều dùng của Augmentin được lựa chọn cho từng loại nhiễm khuẩn cần dựa vào:

- Loại vi khuẩn và độ nhạy cảm của mầm bệnh với các thuốc kháng sinh (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)
- Mức độ nặng và vị trí của nhiễm khuẩn
- Tuổi, cân nặng và chức năng thận của bệnh nhân như chỉ dẫn bên dưới.

Không nên dùng thuốc quá 14 ngày khi chưa kiểm tra lại (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, mục điều trị kéo dài*).

Người trưởng thành và trẻ em từ 40 kg trở lên:

Không có kinh nghiệm sử dụng hỗn dịch Augmentin đối với người trưởng thành và trẻ em từ 40 kg trở lên, và do đó không có liệu khuyến cáo cho những đối tượng này.

Trẻ em dưới 40 kg (từ 3 tháng tuổi trở lên)

Liều khuyến cáo của hỗn dịch uống Augmentin là 90/6,4 mg/kg/ngày chia làm 2 liều.

Không có dữ liệu lâm sàng của Augmentin ở trẻ dưới 3 tháng tuổi.

Trọng lượng cơ thể (kg)	Thể tích hỗn dịch AUGMENTIN ES cung cấp liều 90/6,4 mg/kg/ngày
8	3,0 mL hai lần mỗi ngày
12	4,5 mL hai lần mỗi ngày
16	6,0 mL hai lần mỗi ngày
20	7,5 mL hai lần mỗi ngày
24	9,0 mL hai lần mỗi ngày
28	10,5 mL hai lần mỗi ngày
32	12,0 mL hai lần mỗi ngày
36	13,5 mL hai lần mỗi ngày

Suy thận

Không yêu cầu điều chỉnh liều với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CrCl) lớn hơn 30 mL/phút.

Ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 30 mL/phút, không khuyến cáo sử dụng AUGMENTIN ES, cũng như không có khuyến cáo về điều chỉnh liều.

Suy gan

Thận trọng khi dùng và kiểm tra chức năng gan định kỳ thường xuyên (xem phần *Chống chỉ định và phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Cách dùng

Augmentin ES dùng đường uống.

Nên dùng AUGMENTIN ES vào đầu bữa ăn để hạn chế tối đa khả năng không dung nạp qua đường tiêu hóa. Sự hấp thu của AUGMENTIN là tối ưu khi uống thuốc vào đầu bữa ăn.

Không nên dùng thuốc quá 14 ngày khi chưa kiểm tra lại.

Có thể bắt đầu bằng đường tiêm truyền và tiếp nối bằng đường uống.

LẮC ĐỀU CHAI THUỐC TRƯỚC KHI SỬ DỤNG

Hướng dẫn hoàn nguyên thuốc trước khi sử dụng vui lòng xem phần

Hướng dẫn sử dụng và xử lý.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

AUGMENTIN ES được chống chỉ định ở những bệnh nhân có tiền sử phản ứng quá mẫn với các beta-lactam như các penicillin, carbapenem hoặc monobactam và các cephalosporin hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong mục *Thành phần tá dược*.

AUGMENTIN ES được chống chỉ định ở những bệnh nhân có tiền sử vàng da suy giảm chức năng gan liên quan đến amoxicillin/acid clavulanic.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Trước khi bắt đầu điều trị bằng AUGMENTIN ES, nên hỏi kỹ tiền sử về phản ứng quá mẫn với các penicillin, các cephalosporin hoặc các chất gây dị ứng khác.

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 phản ứng nặng trên da) ở những bệnh nhân điều trị bằng penicillin. Các phản ứng này thường xảy ra hơn ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với penicillin và có cơ địa dị ứng (xem phần *Chống chỉ định*). Phản ứng quá mẫn có thể tiến triển thành hội chứng Kounis, là một phản ứng dị ứng trầm trọng có thể dẫn tới nhồi máu cơ tim. Triệu chứng có thể bao gồm đau ngực xuất hiện cùng với các phản ứng dị ứng với AUGMENTIN ES (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Nếu phản ứng dị ứng xảy ra, phải ngừng liệu pháp điều trị bằng AUGMENTIN ES và thực hiện liệu pháp thay thế thích hợp. Các phản ứng phản vệ nghiêm trọng cần điều trị cấp cứu ngay lập tức với adrenalin. Thở oxy, tiêm tĩnh mạch các steroid và kiểm soát đường thở, bao gồm đặt nội khí quản cũng cần thiết được yêu cầu thực hiện.

Có giết có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận hoặc ở những bệnh nhân dùng liều cao.

Nên tránh sử dụng AUGMENTIN ES nếu nghi ngờ tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn do sự xuất hiện của ban dạng sởi liên quan đến tình trạng này sau khi dùng amoxicillin.

Sử dụng kéo dài đôi khi có thể gây tăng sinh các vi khuẩn không nhạy cảm.

Sốt phát ban kèm mẩn mủ xuất hiện khi bắt đầu sử dụng thuốc có thể là triệu chứng của Hội chứng mẩn mủ ngoại ban toàn thân cấp tính (AGEP) (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Yêu cầu dừng sử dụng AUGMENTIN ES và chống chỉ định sử dụng amoxicillin bất kỳ lần nào sau đó.

AUGMENTIN ES nên được thận trọng khi dùng đối với bệnh nhân suy gan (xem phần *Liều dùng, Cách dùng, phần Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc*, và phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Đã có báo cáo các biến cố về gan chủ yếu ở bệnh nhân nam, cao tuổi, và có thể liên quan tới việc kéo dài điều trị. Rất hiếm gặp các biến cố về gan trên bệnh nhi. Trong tất cả các quần thể, dấu hiệu và triệu chứng thường xuất hiện 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 kết thúc. Những triệu chứng này thường có khả năng hồi phục. Các vấn đề về gan có thể nghiêm trọng và trong những trường hợp cực kỳ hiếm, đã có báo cáo tử vong. Những biến cố này hầu như luôn xảy ra ở những bệnh nhân mắc bệnh tiềm ẩn nghiêm trọng hoặc đang dùng đồng thời các loại thuốc được biết là có khả năng gây ảnh hưởng đến gan (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Viêm đại tràng giả mạc đã được báo cáo khi sử dụng kháng sinh với mức độ nghiêm trọng từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Do đó, cần nhắc nhở bệnh nhân này rất quan trọng ở những bệnh nhân xuất hiện tiêu chảy trong hoặc sau khi dùng kháng sinh. Nếu tiêu chảy nặng hoặc kéo dài xảy ra hoặc bệnh nhân bị đau bụng cơ thắt, nên ngừng điều trị ngay lập tức, kiểm tra bệnh nhân thêm và tiến hành một liệu pháp thích hợp. Các thuốc giảm nhu động ruột chống chỉ định trong trường hợp này.

Nên đánh giá định kỳ chức năng các hệ cơ quan bao gồm thận, gan và chức năng tạo máu khi điều trị kéo dài.

Hiếm có báo cáo về việc kéo dài bất thường thời gian prothrombin ở những bệnh nhân dùng amoxicillin/ acid clavulanic. Vì vậy, nên theo dõi một cách thích hợp khi các thuốc chống đông máu được kê toa đồng thời. Có thể cần điều chỉnh liều các thuốc chống đông máu dùng đường uống để duy trì mức độ chống đông mong muốn (xem phần *Tương tác của thuốc và phần Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Đã quan sát thấy tình trạng giảm tiểu cầu ở những bệnh nhân giảm bài tiết nước tiểu nhưng rất hiếm, chủ yếu gặp khi bệnh nhân dùng đường tiêm truyền. Nên khuyến bệnh nhân uống nước và duy trì đủ lượng nước tiểu đào thải trong thời gian dùng amoxicillin liều cao để làm giảm khả năng xuất hiện tình trạng giảm tiểu cầu. Ở những bệnh nhân dùng ống thông bàng quang, cần kiểm tra thường xuyên độ thông thoáng của ống (xem phần *Quá liều*).

Khi điều trị bằng amoxicillin, nên dùng phương pháp glucose oxidase enzym để xác định sự có mặt của đường trong nước tiểu, vì các phương pháp non-enzym có thể cho kết quả dương tính giả.

Acid clavulanic trong AUGMENTIN có thể dẫn đến sự gán không đặc hiệu của IgG với albumin bởi màng tế bào hồng cầu dẫn tới dương tính giả trong xét nghiệm Coombs.

Đã có báo cáo dương tính trong xét nghiệm Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA ở bệnh nhân dùng amoxicillin/ acid clavulanic mà sau đó được xác định là không nhiễm *Aspergillus*. Đã có báo cáo về phản ứng chéo của polysaccharid và polyfuranose của *Aspergillus* với test Bio-Rad

ELA. Do đó, các kết quả xét nghiệm dương tính ở bệnh nhân sử dụng amoxicillin/acid clavulanic nên được thận trọng xem xét và xác nhận lại bằng các phương pháp chẩn đoán khác. AUGMENTIN ES có chứa 2,72 mg aspartam/mL, là một nguồn phenylalanin, do đó nên dùng thận trọng ở bệnh nhân bị phenylketon niệu. AUGMENTIN ES có chứa đường maltodextrin. Không nên dùng thuốc này cho bệnh nhân kém hấp thu glucose-galactose hiếm gặp.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra các tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với quá trình mang thai, phát triển phôi thai, sinh con hoặc phát triển sau khi sinh (xem phần *Thông tin phi lâm sàng*). Dữ liệu hạn chế về việc sử dụng amoxicillin/acid clavulanic trong thời kỳ mang thai ở người không cho thấy tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh. Trong một nghiên cứu đơn lẻ ở những phụ nữ bị vỡ màng thai non tháng, đã có báo cáo điều trị dự phòng bằng amoxicillin/acid clavulanic có thể làm tăng nguy cơ viêm ruột hoại tử ở trẻ sơ sinh. Nên tránh sử dụng trong thời kỳ mang thai, trừ khi bác sĩ cho là cần thiết.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Cả hai thành phần chính của thuốc đều được bài tiết vào sữa mẹ (chưa biết gì về tác dụng của acid clavulanic đối với trẻ bú mẹ). Do đó, trẻ sơ sinh bú sữa mẹ có thể bị tiêu chảy và nhiễm nấm, nên có thể phải ngừng bú mẹ. Độ nhạy của thuốc nên được tính đến. Amoxicillin/acid clavulanic chỉ nên được sử dụng trong thời kỳ cho con bú sau khi được bác sĩ đánh giá lợi ích/nguy cơ.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. 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 sử dụng máy móc (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

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 trong thực tế mà không có báo cáo về tương tác. Tuy nhiên, trong y văn có những trường hợp tăng tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế ở những bệnh nhân được duy trì bằng acenocoumarol hoặc warfarin và được kê đơn một đợt amoxicillin. Nếu cần dùng đồng thời, nên theo dõi cân thận thời gian prothrombin hoặc tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế khi bổ sung hoặc ngừng dùng amoxicillin. Hơn nữa, có thể cần điều chỉnh liều lượng của thuốc chống đông máu đường uống (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Methotrexat

Các thuốc penicillin có thể làm giảm bài tiết methotrexat, gây tăng độc tính.

Probenecid

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

Allopurinol

Sử dụng đồng thời allopurinol trong khi điều trị với amoxicillin có thể gây tăng khả năng xảy ra các phản ứng dị ứng trên da. Không có dữ liệu về việc sử dụng kết hợp AUGMENTIN ES với allopurinol.

Thuốc tránh thai đường uống

Cũng giống như các kháng sinh khác, AUGMENTIN có thể ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn đường ruột dẫn đến làm giảm tái hấp thu oestrogen và làm giảm hiệu quả của các thuốc tránh thai đường uống dạng kết hợp.

Mycophenolat mofetil

Ở những bệnh nhân đang dùng mycophenolat mofetil, đã có báo cáo về sự giảm nồng độ trước liều (pre-dose concentration) của chất chuyển hóa có hoạt tính acid mycophenolic (MPA) khoảng 50% sau khi bắt đầu dùng amoxicillin đường uống kết hợp acid clavulanic. Sự thay đổi nồng độ trước liều có thể không thể hiện chính xác những thay đổi về mức phơi nhiễm MPA tổng thể. Do đó, không cần thiết phải thay đổi liều mycophenolat mofetil trong trường hợp không có bằng chứng lâm sàng về rối loạn chức năng cơ quan ghép. Tuy nhiên, cần theo dõi lâm sàng chặt chẽ trong quá trình phối hợp và một thời gian ngắn sau khi điều trị kháng sinh.

Tương kỵ của thuốc

Chưa được biết.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng lớn đã được sử dụng để xác định tần suất của tác dụng không mong muốn từ rất phổ biến đến hiếm. Tần suất quy định cho tất cả các tác dụng không mong muốn khác (ví dụ, xuất hiện dưới 1/10.000) được xác định chủ yếu từ các dữ liệu sau khi thuốc lưu hành và nhằm nói đến tỷ lệ báo cáo hơn là tần suất thực.

Quy ước dưới đây được sử dụng để phân loại tần suất các tác dụng không mong muốn:

rất thường gặp ($\geq 1/10$)

thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)

ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$)

hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1000$)

rất hiếm gặp ($< 1/10.000$)

không rõ (không thể xác định dựa trên dữ liệu sẵn có)

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	
Thường gặp	Nhiễm nấm candida trên da và niêm mạc
Không rõ	Sự phát triển quá mức của các vi khuẩn không nhạy cảm
Rối loạn hệ máu và bạch huyết	
Hiếm gặp	Giảm bạch cầu có hồi phục (kể cả giảm bạch cầu trung tính) và giảm tiểu cầu
Rất hiếm gặp	Mất bạch cầu hạt có hồi phục và thiếu máu tan máu. Kéo dài thời gian chảy máu và thời gian prothrombin
Rối loạn hệ miễn dịch	
Rất hiếm gặp	Phù mạch thần kinh, phản vệ, hội chứng giống bệnh huyết thanh, viêm mạch quá mẫn.
Rối loạn hệ thần kinh	
Ít gặp	Chóng mặt, đau đầu
Rất hiếm gặp	Chứng tăng động có hồi phục, viêm màng não vô khuẩn, co giật. Có thể xuất hiện co giật ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc bệnh nhân dùng liều cao
Rối loạn tim mạch	
Rất hiếm gặp	Hội chứng Kounis (xem phần <i>Cảnh báo và thận trọng</i> khi dùng thuốc)
Rối loạn đường tiêu hóa	
Thường gặp	Tiêu chảy, buồn nôn, nôn. Buồn nôn thường xuất hiện hơn khi uống những liều cao. Nếu có dấu hiệu của các phản ứng trên đường tiêu hóa, có thể uống AUGMENTIN vào đầu bữa ăn để làm giảm những phản ứng này.
Ít gặp	Khó tiêu
Rất hiếm gặp	Viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh (kể cả viêm đại tràng giả mạc và viêm đại tràng xuất huyết – xem <i>Cảnh báo và Thận trọng</i>). Lưỡi lông đen. Rất hiếm có các báo cáo về thay đổi màu răng ở trẻ. Vệ sinh răng miệng tốt có thể phòng tránh thay đổi màu răng vì triệu chứng này có thể bị loại bỏ bằng cách đánh răng.
Rối loạn gan mật	
Thường gặp	Đã ghi nhận tăng vữa 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.
Rất hiếm gặp	Viêm gan và vàng da ở mắt. Những biến cố này đã được ghi nhận khi sử dụng các penicillin và cephalosporin khác.
Những biến cố về gan chủ yếu được báo cáo ở nam giới và bệnh nhân cao tuổi và có thể liên quan đến thời gian điều trị kéo dài. Rất hiếm có báo cáo về những biến cố này ở trẻ em. Các dấu hiệu và triệu chứng thường xuất hiện trong hoặc ngay sau khi điều trị nhưng một số trường hợp có thể không trở nên rõ ràng cho đến vài tuần sau khi ngừng thuốc. Các biến cố này thường hồi phục. Những biến cố trên gan có thể nặng và trong một số trường hợp cực hiếm đã có báo cáo tử vong. Hầu hết các trường hợp này thường xảy ra ở những bệnh nhân đang bị bệnh nền nặng hoặc đang dùng những thuốc đã biết có khả năng ảnh hưởng đến gan.	
Rối loạn da và mô dưới da	
Ít gặp	Ban trên da, ngứa, mề đay
Hiếm gặp	Hồng ban da dạng
Rất hiếm gặp	Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, viêm da bong nước bong vảy, ngoại ban viêm mô toàn thân cấp tính (AGEP), và hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và những triệu chứng toàn thân (DRESS)
Nên ngừng điều trị nếu có bất kỳ phản ứng viêm da quá mẫn nào xảy ra.	
Rối loạn thận và tiết niệu	
Rất hiếm gặp	Viêm thận kẽ, tinh thể niệu

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

QUẢN LÝ VÀ CÁCH ỨNG DỤNG

Dấu hiệu và triệu chứng khi quá liều

Các triệu chứng trên đường tiêu hóa và rối loạn cân bằng nước điện giải có thể là biểu hiện của quá liều. Đã quan sát thấy tình trạng amoxicillin niệu, trong một số trường hợp dẫn đến suy thận (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Có thể xảy ra co giật ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận hoặc ở những người dùng liều cao.

Đã có báo cáo về việc kết tủa Amoxicillin trong ống thông bàng quang, chủ yếu sau khi tiêm tĩnh mạch liều lớn. Cần duy trì việc kiểm tra ống thông thường xuyên (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Xử trí khi dùng thuốc quá liều

Các triệu chứng về tiêu hóa có thể được xử trí bằng cách điều trị triệu chứng, chủ yếu cân bằng nước/ điện giải.

AUGMENTIN ES có thể được loại bỏ khỏi vòng tuần hoàn bằng thẩm phân máu.

Một nghiên cứu tiền cứu trên 51 bệnh nhân tại một trung tâm chống độc đã cho thấy quá liều tới dưới 250 mg/kg amoxicillin không đi kèm những triệu chứng lâm sàng đáng kể và không cần làm sạch dạ dày.

Lạm dụng và phụ thuộc thuốc

Chưa có báo cáo về phụ thuộc thuốc, nghiện hay lạm dụng đối với thuốc này.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

MS ATC: J01CR02.

Nhóm được trị liệu: Các phối hợp của các penicillin, bao gồm các chất ức chế beta-lactamase.

Cơ chế tác dụng

Amoxicillin là kháng sinh bán tổng hợp có phổ diệt khuẩn rộng đối với nhiều vi khuẩn gram dương và gram âm.

Amoxicillin là một penicillin bán tổng hợp (kháng sinh beta-lactam) ức chế một hoặc nhiều enzym (thường được gọi là protein liên kết với penicillin, PBP) trong con đường sinh tổng hợp peptidoglycan của vi khuẩn, là một thành phần cấu trúc không thể thiếu của thành tế bào vi khuẩn. Sự ức chế tổng hợp peptidoglycan dẫn đến sự yếu của thành tế bào, sau đó thường xảy ra hiện tượng ly giải và chết tế bào. Tuy nhiên, amoxicillin dễ bị phân hủy bởi các beta-lactamase và do đó phổ tác dụng của amoxicillin đơn độc không bao gồm những chủng vi khuẩn sinh các men này.

Acid clavulanic là một beta-lactam có liên quan về mặt cấu trúc với các penicillin, có khả năng bất hoạt các men beta-lactamase thường được phát hiện trong các vi khuẩn kháng các penicillin và cephalosporin. Đặc biệt, acid clavulanic có hoạt tính ức chế mạnh các beta-lactamase lan truyền qua plasmid quan trọng trên lâm sàng, vốn là nguyên nhân phổ biến gây kháng thuốc. Thường ít ảnh hưởng đến các enzyme beta-lactamase loại 1 qua trung gian chromosom.

Thành phần clavulanate trong AUGMENTIN ES bảo vệ amoxicillin khỏi sự phân hủy bởi men beta-lactamase và mở rộng có hiệu quả phổ kháng khuẩn của amoxicillin bao gồm nhiều vi khuẩn thông thường đề kháng với amoxicillin và các penicillin và cephalosporin. Do đó, AUGMENTIN ES mang đặc tính đặc biệt của một kháng sinh phổ rộng và một chất ức chế beta-lactamase.

Mối quan hệ được động/ được 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 chính của việc đề kháng với amoxicillin / acid clavulanic là:

- Bất hoạt bởi những beta-lactamase của vi khuẩn không bị ức chế bởi acid clavulanic, bao gồm cả nhóm B, C và D.
- Thay đổi các protein gắn với penicillin (PBP), làm giảm ái lực của chất kháng khuẩn đối với mục tiêu.

Tính không thấm của vi khuẩn hoặc cơ chế bơm đẩy thuốc ra khỏi tế bào, đặc biệt là ở vi khuẩn Gram âm, góp phần vào sự kháng thuốc của vi khuẩn. Tỷ lệ kháng thuốc có thể thay đổi theo vị trí địa lý và theo thời gian đối với cả thể được chọn, và phổ biến tốt thông tin về kháng thuốc ở địa phương, đặc biệt khi điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng. Khi cần thiết, nên tìm lời khuyên của chuyên gia khi tỷ lệ kháng thuốc tại địa phương đến mức nghi ngờ tác dụng của thuốc trong ít nhất một số loại bệnh nhiễm khuẩn.

Tác dụng được lực

Trong danh sách dưới đây, các vi khuẩn được phân loại dựa theo tính nhạy cảm *in vitro* với AUGMENTIN.

Tính nhạy cảm <i>in vitro</i> của các vi khuẩn với AUGMENTIN
Dấu hoa thị (*) biểu thị hiệu quả lâm sàng của AUGMENTIN đã được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng.
Các vi khuẩn không sinh beta-lactamase được đánh dấu (dấu*). Một mẫu phân lập nhạy cảm với amoxicillin có thể coi là nhạy cảm với AUGMENTIN.
Những vi khuẩn nhạy cảm thông thường
Gram dương hiếu khí:
<i>Bacillus anthracis</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> **
<i>Streptococcus pyogenes</i> **
<i>Streptococcus agalactiae</i> **
Liên cầu khuẩn nhóm viridans*
<i>Streptococcus</i> spp. (liên cầu tan máu nhóm β khác)**
<i>Staphylococcus aureus</i> (nhạy cảm với methicillin)*
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (nhạy cảm với methicillin)
Tụ cầu khuẩn không sinh men coagulase (nhạy cảm với methicillin)

Gram âm hiếu khí:
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Vibrio cholerae</i>

Khác:
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Leptospira icterohaemorrhagiae</i>
<i>Treponema pallidum</i>

Gram dương kỵ khí:
<i>Clostridium</i> spp.
<i>Peptococcus niger</i>
<i>Peptostreptococcus magnus</i>
<i>Peptostreptococcus micros</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.

Gram âm kỵ khí:
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Capnocytophaga</i> spp.
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Porphyromonas</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.

Những vi khuẩn có thể có vấn đề về sự kháng thuốc mắc phải

Gram âm hiếu khí:
<i>Escherichia coli</i> *
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Proteus</i> spp.
<i>Salmonella</i> spp.
<i>Shigella</i> spp.

Gram dương hiếu khí:
<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Enterococcus faecium</i>

Những vi khuẩn vốn đã kháng thuốc

Gram âm hiếu khí:
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Haemophilus</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Providencia</i> spp.
<i>Pseudomonas</i> spp.
<i>Serratia</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>

Khác:
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia psittaci</i>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Coxiella burnetii</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Amoxicillin và acid clavulanic được phân ly hoàn toàn trong dung dịch nước ở pH sinh lý. Cả hai thành phần đều được hấp thu nhanh chóng và tốt qua đường uống.

Các thông số được động học bên dưới của AUGMENTIN ES áp dụng đối với liều 45 mg/kg mỗi 12 giờ ở bệnh nhân.

Thành phần công thức thuốc	C max (mg/L)	T max (giờ)	AUC (mg.h/L)	T ½ (giờ)
AUGMENTIN ES 600/42,9 mg/5 mL Liều amoxicillin 45 mg/kg mỗi 12 giờ	Amoxicillin			
	15,7	2,0	59,8	1,4
	Clavulanate			
	1,7	1,1	4,0	1,1

Được động học của hai thành phần trong AUGMENTIN ES được có tính tương đồng chặt chẽ. Cả clavulanate và amoxicillin đều có nồng độ gắn kết thấp trong huyết thanh; khoảng 70% thành phần không bị gắn kết trong huyết thanh.

Phân bố

Sau khi dùng thuốc theo đường tĩnh mạch, có thể phát hiện nồng độ điều trị của cả amoxicillin và acid clavulanic trong mô và dịch kẽ. Nồng độ điều trị của cả hai chất này đều được tìm thấy trong tử nhũ, mô bụng, da, mô và mô cơ, các dịch bao gồm hoạt dịch, dịch phúc mạc, mật và sữa.

amoxicillin không gắn kết nhiều với protein, các nghiên cứu cho thấy khoảng 25% acid clavulanic và 18% amoxicillin của tổng lượng thuốc trong huyết tương gắn kết với protein. Từ các nghiên cứu trên động vật, không có bằng chứng cho thấy cả hai thành phần này tích lũy tại bất kỳ cơ quan nào. Giống như các penicillin khác, amoxicillin có thể được phát hiện trong sữa mẹ. Clavulanate cũng được phát hiện trong sữa với một lượng rất nhỏ. Ngoài nguy cơ bị mẫn cảm liên quan đến sự bài tiết này, chưa biết tác dụng bất lợi nào đối với trẻ bú mẹ. Các nghiên cứu về khả năng sinh sản trên động vật đã cho thấy cả amoxicillin và acid clavulanic đều qua được nhau thai. Tuy nhiên, chưa phát hiện bằng chứng về tác hại lên khả năng sinh sản hoặc gây hại đối với phôi thai.

Chuyển hóa

Amoxicillin được bài tiết một phần qua nước tiểu dưới dạng acid penicilloic bất hoạt với lượng tương đương 10-25% liều khởi đầu. Trên người, acid clavulanic được chuyển hóa chủ yếu thành 2,5-dihydro-4-(2-hydroxyethyl)-5-oxo-1H-pyrrole-3-carboxylic acid và l-amino-4-hydroxy-butan-2-one, và được thải trừ qua nước tiểu, phần và dưới dạng carbon dioxide trong khí thở ra.

Thải trừ

Cũng như các penicillin khác, amoxicillin thải trừ chủ yếu qua thận, trong khi clavulanate thải trừ cả qua thận và không qua thận. Khoảng 60-70% amoxicillin và khoảng 40-65% acid clavulanic được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu trong vòng 6 giờ đầu sau khi uống liều đơn viên nén 250/125 mg hoặc 500/125 mg. Dùng phối hợp với probenecid làm chậm sự thải trừ amoxicillin nhưng không làm chậm sự thải trừ qua thận của acid clavulanic (xem phần *Tương tác của thuốc*).

Độ tuổi

Thời gian bán thải của amoxicillin tương tự đối với trẻ em từ 3 tháng tuổi đến 2 tuổi, trẻ lớn hơn và người lớn. Đối với trẻ rất nhỏ (kể cả trẻ sinh non) trong tuần đầu tiên sau sinh, khoảng cách dùng thuốc không được vượt quá hai lần mỗi ngày do đường thải trừ qua thận chưa trưởng thành. Vì bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng bị suy giảm chức năng thận, nên cân nhắc trong việc lựa chọn liều lượng và nên theo dõi chức năng thận.

Giới tính

Giới tính không tác động đáng kể đến dược động học của amoxicillin hoặc acid clavulanic khi dùng đường uống đối với nam và nữ khỏe mạnh.

Suy thận

Độ thanh thải toàn phần trong huyết thanh của amoxicillin/ acid clavulanic giảm tương ứng với việc giảm chức năng thận. Sự giảm độ thanh thải của thuốc đối với amoxicillin rõ rệt hơn so với acid clavulanic, do một tỷ lệ cao hơn của amoxicillin được bài tiết qua đường thận. Do đó, liều dùng ở người suy thận phải ngăn ngừa sự tích tụ quá mức của amoxicillin trong khi vẫn duy trì đủ nồng độ acid clavulanic (xem phần *Liều dùng, cách dùng*).

Suy gan

Bệnh nhân suy gan nên dùng thuốc một cách thận trọng và theo dõi chức năng gan đều đặn.

THÔNG TIN PHÍ LÂM SÀNG

Dữ liệu phi lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt nào đối với con người dựa trên các nghiên cứu về dược lý an toàn, độc tính di truyền và độc tính sinh sản. Các nghiên cứu về độc tính liều lặp lại được thực hiện trên chó với amoxicillin/ acid clavulanic cho thấy sự kích ứng dạ dày, nôn mửa, và lười đổi màu. Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư đã không được thực hiện với amoxicillin/ acid clavulanic.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 chai chứa bột pha 50 mL hoặc 100 mL hỗn dịch uống.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất. Hạn dùng được ghi trên bao bì đóng gói.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C, trong bao bì đóng kín. Điều kiện bảo quản được ghi trên bao bì đóng gói. Không dùng thuốc sau ngày hết hạn ghi trên bao bì. Sau khi hoàn nguyên, hỗn dịch AUGMENTIN ES phải được bảo quản trong tủ lạnh (2°C đến 8°C) và sử dụng trong vòng 10 ngày. Không để đông đá. Bảo quản trong bao bì đóng kín (xem phần *Hướng dẫn sử dụng và Xử lý*).

BẢN CHẤT VÀ THÀNH PHẦN BAO BÌ ĐÓNG GÓI

Bột pha hỗn dịch uống AUGMENTIN ES được trình bày trong chai thủy tinh trong suốt chứa bột đồng khô để hoàn nguyên. Chai thủy tinh có thể được cung cấp cùng nắp nhôm xoáy với một vòng niêm phong hoặc một nắp nhựa chống trẻ em với một màng niêm phong có thể tháo rời trên chai. Các vạch để pha được ghi trên nhãn chai. Chai có thể được cung cấp cùng với dụng cụ phân liều bằng nhựa.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ XỬ LÝ

Đối với chai có nắp nhôm xoáy, kiểm tra nắp niêm phong phải còn nguyên vẹn trước khi sử dụng. Ngoài ra, đối với chai có nắp nhựa chống trẻ em, kiểm tra màng niêm phong phải còn nguyên vẹn trước khi sử dụng. Khi dùng thuốc, bột đồng khô phải được hoàn nguyên để tạo thành hỗn dịch uống, cụ thể như sau:

- Lộn ngược và lắc chai để làm tơi bột
- Thêm nước (như chỉ dẫn bên dưới). Lộn ngược và lắc kỹ chai.
- Hoặc, đổ nước vào chai đến gần dưới vạch ghi trên nhãn.
- Lộn ngược và lắc kỹ chai, sau đó thêm nước đúng đến vạch. Lộn ngược và lắc kỹ chai lần nữa.
- Lắc đều trước mỗi lần sử dụng.

Hàm lượng	Thể tích nước cần thêm khi hoàn nguyên (mL)	Thể tích cuối cùng của hỗn dịch sau khi hoàn nguyên (mL)
600mg/ 42,9mg/ 5mL	50	50
	90	100

Dụng cụ chia liều được cung cấp cùng hộp đựng chai thuốc, có thể sử dụng để đo liều chính xác. Loại bỏ phần hỗn dịch chưa sử dụng sau 10 ngày. Nên vứt bỏ thuốc chưa sử dụng hoặc chất thải y tế theo quy định của địa phương.

SẢN XUẤT BỞI

Glaxo Wellcome Production

ZI de la Peyronnière

Meyrme, 53100, Pháp.

Số phiên bản: GDS25/IPH2

Ngày phát hành: 10 tháng 2 năm 2022

Nhãn hiệu sở hữu bởi hoặc cấp phép cho tập đoàn GSK.

AUGES 0922-12/100222