

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất: 574 mg amoxicillin trihydrat tương đương 500 mg amoxicillin và 149 mg kali clavulanat tương đương 125 mg acid clavulanic

Tá dược: magie stearat, bột talc, povidon (K25), cellulose vi tinh thể, croscarmellose natri, triethyl citrat, hypromellose, ethylcellulose phân tán (ethyl cellulose, natri lauryl sulphat, cetyl alcohol), titan dioxit E171.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 5 vỉ x 4 viên nén bao phim

Hộp 20 vỉ x 4 viên nén bao phim

Hộp 25 vỉ x 4 viên nén bao phim

NHÀ SẢN XUẤT

Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl, Áo

CHỈ ĐỊNH

Curam 625 mg được sử dụng cho người lớn và trẻ em để điều trị nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm như:

- Viêm xoang cấp và viêm tai giữa cấp
- Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu (viêm bàng quang, viêm thận-bể thận)
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm đặc biệt là viêm mô tế bào, vết cắn của động vật
- Nhiễm khuẩn răng: áp xe ổ răng nặng kèm theo viêm mô tế bào lan tỏa hoặc nhiễm khuẩn răng không đáp ứng với các kháng sinh ban đầu (1st line)
- Nhiễm khuẩn xương và khớp đặc biệt viêm xương tủy.
- Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Các liều được đề cập hoàn toàn dưới dạng hàm lượng của amoxicillin/acid clavulanic.

Liều Curam được chọn để điều trị một trường hợp nhiễm khuẩn riêng biệt cần tính đến:

- Các tác nhân gây bệnh có thể có và khả năng nhạy cảm của chúng với các thuốc kháng khuẩn (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng)
- Độ nặng và vị trí nhiễm khuẩn
- Tuổi, cân nặng và chức năng thận của bệnh nhân như được trình bày dưới đây.

Việc sử dụng những dạng trình bày khác của dạng phối hợp amoxicillin/acid clavulanic (ví dụ những dạng dung cấp các liều amoxicillin cao hơn và/hoặc tỷ lệ khác nhau giữa amoxicillin và acid clavulanic) nên được xem xét khi cần thiết (xem các phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng và Các đặc tính dược lực học).

Đối với người lớn và trẻ em ≥ 40 kg công thức Curam này cung cấp một tổng liều 1500 mg amoxicillin/375 mg acid clavulanic hàng ngày, khi dùng như được khuyến cáo dưới đây. Nếu xét thấy cần sử dụng một liều amoxicillin hàng ngày cao hơn, khuyến cáo chọn một chế phẩm Curam khác để tránh dùng liều cao acid clavulanic hàng ngày không cần thiết (xem các phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng và Các đặc tính dược lực học).

Thời gian điều trị nên được xác định theo đáp ứng của bệnh nhân. Một số trường hợp nhiễm khuẩn (ví dụ viêm xương tủy) cần thời gian điều trị lâu hơn. Quá trình điều trị không nên kéo dài quá 14 ngày mà không xem xét lại (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng về việc điều trị kéo dài).

Người lớn và trẻ em ≥ 40 kg

Dùng một viên nén (liều 500 mg/125 mg), 3 lần/ngày.

Trẻ em có thể được điều trị với viên nén Curam hoặc các công thức dược phẩm khác của dạng phối hợp amoxicillin/acid clavulanic như hỗn dịch hoặc gói dành cho trẻ em. Trẻ em từ 6 tuổi trở xuống tốt hơn nên được điều trị bằng amoxicillin/acid clavulanic dạng hỗn dịch hoặc gói dành cho trẻ em.

Không có dữ liệu lâm sàng về liều lượng của Curam (công thức 4:1) cao hơn 40 mg/10 mg/kg/ngày đối với trẻ em dưới 2 tuổi.

Người cao tuổi

Không cần xem xét điều chỉnh liều.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CrCl) lớn hơn 30 ml/phút.

Suy gan

Cần thận trọng về liều dùng và theo dõi chức năng gan ở những khoảng cách đều đặn (xem các phần Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Cách dùng

Viên nén Curam được dùng đường uống.

Dùng thuốc vào đầu bữa ăn để làm giảm thiểu khả năng không dung nạp của đường tiêu hóa và tối ưu hóa sự hấp thu amoxicillin/acid clavulanic.

Có thể bắt đầu điều trị bằng đường tiêm theo Tỉ lệ đặc tính sản phẩm của công thức dùng tiêm tĩnh mạch và tiếp tục với chế phẩm dùng đường uống.

Thời gian điều trị: tùy thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân. Không dùng thuốc quá 14 ngày mà không đánh giá lại.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với các hoạt chất, với bất kỳ thuốc nào thuộc nhóm penicillin hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Quá mẫn với bất kỳ kháng sinh beta lactam nào.

Tiền sử vàng da/rối loạn chức năng gan liên quan đến amoxicillin/clavulanic

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Trước khi bắt đầu điều trị với amoxicillin/acid clavulanic, nên điều tra một cách cẩn thận những phản ứng quá mẫn trước đó với penicillin, cephalosporin hoặc các thuốc khác thuộc nhóm beta-lactam (xem các phần Chống chỉ định và Tác dụng không mong muốn).

Đã có báo cáo về những phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong (dạng phản vệ) ở những bệnh nhân đang điều trị bằng penicillin. Các phản ứng này có nhiều khả năng xảy ra hơn ở những người có tiền sử quá mẫn với penicillin và những người có cơ địa dị ứng. Nếu một phản ứng dị ứng xảy ra, phải ngưng điều trị với amoxicillin/acid clavulanic và thiết lập điều trị thay thế thích hợp.

Trong trường hợp chứng minh được nhiễm khuẩn là do các sinh vật nhạy cảm với amoxicillin, nên xem xét để chuyển từ amoxicillin/acid clavulanic sang amoxicillin theo sự hướng dẫn chính thức.

Dạng trình bày Curam này không thích hợp sử dụng khi có nguy cơ cao về các tác nhân gây bệnh phỏng đoán đề kháng với các thuốc nhóm beta-lactam không qua trung gian các beta-lactamase nhạy cảm với sự ức chế do acid clavulanic. Không nên dùng dạng trình bày này để điều trị *S. pneumoniae* đề kháng penicillin.

Có giết có thể xảy ra ở bệnh nhân bị suy chức năng thận hoặc ở những người đang dùng liều cao (xem phần Tác dụng không mong muốn).

Nên tránh sử dụng amoxicillin/acid clavulanic nếu nghi ngờ bị bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn vì sự xuất hiện ban dạng sởi từng liên quan với tình trạng này sau khi sử dụng amoxicillin.

Sử dụng đồng thời với allopurinol trong thời gian điều trị với amoxicillin có thể làm tăng khả năng bị các phản ứng dị ứng da.

Sử dụng thuốc kéo dài đôi khi có thể dẫn đến sự phát triển quá mức về các sinh vật không nhạy cảm.

Sự xuất hiện ban đỏ toàn thân có sốt lúc bắt đầu điều trị kết hợp với mụn mủ có thể là một triệu chứng của hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) (xem phần Tác dụng không mong muốn). Phản ứng này đòi hỏi phải ngưng dùng Curam và chống chỉ định dùng bất cứ dạng amoxicillin nào sau đó.

Cần thận trọng khi dùng amoxicillin/acid clavulanic ở những bệnh nhân có triệu chứng về suy gan (xem các phần Liều lượng và cách dùng, Chống chỉ định và Tác dụng không mong muốn).

Đã có báo cáo các phản ứng phụ trên gan, chủ yếu ở nam giới và người cao tuổi, có thể liên quan với điều trị kéo dài. Rất hiếm khi có báo cáo về những phản ứng phụ này ở trẻ em. Trong tất cả các nhóm nghiên cứu, những dấu hiệu và triệu chứng thường xảy ra trong thời gian điều trị hoặc một thời gian ngắn sau khi điều trị, nhưng một số trường hợp xảy ra không rõ ràng cho đến vài tuần sau khi ngưng điều trị. Những triệu chứng này thường có thể hồi phục. Các phản ứng phụ về gan có thể nặng và trong một số trường hợp cực kỳ hiếm gặp đã có báo cáo về tử vong. Những trường hợp này hầu như luôn luôn xảy ra trên những bệnh nhân có bệnh nghiêm trọng sẵn từ trước hoặc đang dùng đồng thời với các thuốc đã biết có khả năng gây các phản ứng phụ trên gan (xem phần Tác dụng không mong muốn).

DẪN SỬ DỤNG

625 mg

Viên nén bao phim

Acid clavulanic 125 mg

Viêm đại tràng liên quan với kháng sinh đã được báo cáo với gần như tất cả các thuốc kháng khuẩn và độ nặng có thể trong phạm vi từ nhẹ đến đe dọa tính mạng (xem phần Tác dụng không mong muốn). Vì vậy, điều quan trọng là xem xét chẩn đoán này ở những bệnh nhân bị tiêu chảy trong hoặc sau khi dùng bất kỳ kháng sinh nào. Nếu viêm đại tràng liên quan với kháng sinh xảy ra, phải ngừng ngay Curam, hỏi ý kiến bác sĩ và bắt đầu một trị liệu thích hợp. Chống chỉ định dùng các thuốc làm giảm nhu động ruột trong tình trạng này.

Cần đánh giá định kỳ các chức năng hệ thống cơ quan, bao gồm chức năng thận, gan và cơ quan tạo máu trong thời gian điều trị kéo dài.

Đã có báo cáo hiếm gặp về thời gian prothrombin kéo dài ở những bệnh nhân đang sử dụng amoxicillin/acid clavulanic. Cần theo dõi thích hợp khi thuốc chống đông được kê đơn đồng thời. Có thể cần điều chỉnh liều của thuốc chống đông dùng đường uống để duy trì nồng độ thuốc chống đông mong muốn (xem các phần Tương tác với các thuốc khác và Tác dụng không mong muốn).

Ở bệnh nhân suy thận, nên điều chỉnh liều dùng theo mức độ suy thận (xem phần Liều lượng và cách dùng).

Ở bệnh nhân có lượng nước tiểu giảm, trong những trường hợp rất hiếm gặp đã quan sát thấy tinh thể niệu, chủ yếu khi điều trị bằng đường tiêm. Trong khi dùng amoxicillin liều cao, nên duy trì lượng dịch đưa vào đầy đủ và lượng nước tiểu thải ra để giảm khả năng xuất hiện tinh thể amoxicillin niệu. Ở những bệnh nhân có đặt ống thông bàng quang nên duy trì kiểm tra đều đặn tình trạng thông suốt (xem phần Quá liều).

Trong thời gian điều trị với amoxicillin, nên dùng phương pháp glucose oxidase enzym bất cứ khi nào cần kiểm tra sự hiện diện của glucose trong nước tiểu vì kết quả dương tính giả có thể xảy ra với phương pháp không dùng enzym.

Sự hiện diện của acid clavulanic trong Curam có thể gây ra sự gắn kết IgG và albumin không đặc hiệu bởi màng hồng cầu dẫn đến thử nghiệm Coombs dương tính giả.

Đã có báo cáo về kết quả thử nghiệm dương tính, sử dụng thử nghiệm Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA ở những bệnh nhân đang dùng amoxicillin/acid clavulanic là những người sau đó được nhận thấy không bị nhiễm *Aspergillus*. Phản ứng chéo với các polysaccharide không *Aspergillus* và polyfuranose với thử nghiệm Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA đã được báo cáo. Vì vậy, nên xem xét một cách thận trọng các kết quả thử nghiệm dương tính ở bệnh nhân đang dùng amoxicillin/acid clavulanic và cần xác nhận bằng những phương pháp chẩn đoán khác.

Thông tin quan trọng về một số thành phần của Curam 625 mg

Curam 625 mg có chứa 0,63 mmol (24,5 mg) kali mỗi viên. Cần cân nhắc điều này nếu có các vấn đề về thận hay đang trong chế độ ăn có kiểm soát kali.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Chống đông dạng uống

Thuốc chống đông máu và kháng sinh penicillin đã được dùng rộng rãi trong thực tế và không có báo cáo về tương tác. Tuy nhiên, trong y văn có những ca tăng tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế (INN) ở những bệnh nhân duy trì sử dụng acenocoumarol hoặc warfarin và được kê thêm amoxicillin. Nếu việc dùng đồng thời là cần thiết, nên theo dõi cẩn thận thời gian chảy máu hoặc tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế khi dùng thêm hoặc ngừng sử dụng amoxicillin. Hơn nữa, việc chỉnh liều thuốc chống đông có thể là cần thiết.

Methotrexat

Các penicillin có thể làm giảm sự bài tiết methotrexat gây tăng nguy cơ độc tính.

Probenecid

Sử dụng đồng thời với probenecid không được khuyến cáo. Probenecid làm giảm bài tiết amoxicillin ở ống thận. Sử dụng đồng thời với probenecid có thể gây kết quả làm tăng và kéo dài mức amoxicillin ở máu nhưng không ảnh hưởng đến mức độ acid clavulanic.

Mycophenolat mofetil

Ở những bệnh nhân sử dụng mycophenolate mofetil, đã có báo cáo về việc giảm nồng độ liều khởi đầu của việc chuyển hóa acid mycophenolic (MPA) xấp xỉ 50% khi sử dụng amoxicillin và acid clavulanic đường uống. Sự thay đổi trong mức khởi đầu liều có thể không đại diện cho sự thay đổi tổng thể mức phơi nhiễm MPA. Do đó, sự thay đổi liều mycophenolat mofetil thông thường không cần thiết trong trường hợp không có bằng chứng lâm sàng trong việc rối loạn chức năng ghép. Tuy nhiên, việc theo dõi sát sao cần được thực hiện trong suốt quá trình dùng đồng thời các thuốc và thời gian ngắn sau khi kết thúc điều trị bằng kháng sinh.

Allopurinol

Dùng đồng thời với allopurinol trong quá trình điều trị với amoxicillin có thể làm tăng khả năng bị các phản ứng dị ứng da. Nguyên nhân của các phản ứng này chưa được xác định.

Các thuốc tránh thai đường uống

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

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy các tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với thai kỳ, sự phát triển của phôi/thai, sự sinh đẻ và phát triển sau sinh. Các dữ liệu còn hạn chế về việc sử dụng amoxicillin/acid clavulanic trong thai kỳ ở người không cho thấy tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh. Trong một nghiên cứu đơn trên những phụ nữ sinh non vỡ màng ối sớm, đã có báo cáo là điều trị dự phòng với amoxicillin/acid clavulanic có thể liên quan đến việc tăng nguy cơ viêm ruột hoại tử ở trẻ sơ sinh. Nên tránh sử dụng thuốc trong thai kỳ, trừ khi được bác sĩ cho là cần thiết.

Cho con bú

Cả hai chất đều được bài tiết qua sữa mẹ (tác dụng của acid clavulanic lên trẻ sơ sinh qua sữa mẹ vẫn chưa được biết đến).

Do đó, tiêu chảy và nhiễm nấm ở niêm mạc có thể xảy ra ở trẻ bú mẹ, cho nên có thể phải dừng cho con bú. Amoxicillin/acid clavulanic có thể được sử dụng trong thời kỳ cho con bú sau khi được cân nhắc nguy cơ/lợi ích bởi thầy thuốc.

TÁC ĐỘNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu về tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, có thể xảy ra các tác động không mong muốn (ví dụ phản ứng dị ứng, chóng mặt, co giật), có thể gây ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các phản ứng phụ của thuốc (ADR) đã được báo cáo thường gặp nhất là tiêu chảy, buồn nôn và nôn.

Các phản ứng phụ của thuốc từ những nghiên cứu lâm sàng và theo dõi hậu mãi đã được phân loại bởi MedDRA theo nhóm cơ quan hệ thống được liệt kê dưới đây.

Các thuật ngữ sau đây được sử dụng để phân loại sự xuất hiện những 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 ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$)

Rất hiếm gặp ($< 1/10000$)

Chưa rõ (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có)

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	
Nhiễm nấm <i>Candida</i> ở da và niêm mạc	Thường gặp
Phát triển quá mức các sinh vật không nhạy cảm	Chưa rõ
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Giảm bạch cầu có hồi phục (bao gồm giảm bạch cầu trung tính)	Hiếm gặp
Giảm tiểu cầu	Hiếm gặp
Mất bạch cầu hạt có hồi phục	Chưa rõ
Thiếu máu tan huyết	Chưa rõ
Thời gian chảy máu và thời gian prothrombin kéo dài ¹	Chưa rõ
Rối loạn hệ miễn dịch¹⁰	
Phù thận kinh mạch	Chưa rõ
Phản vệ	Chưa rõ
Hội chứng giống bệnh huyết thanh	Chưa rõ
Viêm mạch quá mẫn	Chưa rõ
Rối loạn hệ thần kinh	
Chóng mặt	Ít gặp
Nhức đầu	Ít gặp
Tăng động có hồi phục	Chưa rõ
Co giật ²	Chưa rõ
Viêm màng não vi rút (vô khuẩn)	Chưa rõ

Rối loạn tiêu hóa	
Tiêu chảy	Rất thường gặp
Buồn nôn ³	Thường gặp
Nôn	Thường gặp
Khó tiêu	Ít gặp
Viêm đại tràng liên quan với kháng sinh ⁴	Chưa rõ
Lưỡi lông đen	Chưa rõ
Rối loạn gan mật	
Tăng AST và/hoặc ALT ⁵	Ít gặp
Viêm gan ⁶	Chưa rõ
Vàng da ứ mật ⁶	Chưa rõ
Rối loạn da và mô dưới da⁷	
Nổi ban da	Ít gặp
Ngứa	Ít gặp
Nổi mề đay	Ít gặp
Ban đỏ đa dạng	Hiếm gặp
Hội chứng Stevens-Johnson	Chưa rõ
Hoại tử biểu bì nhiễm độc	Chưa rõ
Viêm da bóng nước tróc vảy	Chưa rõ
Hội chứng mụn mủ ngoại ban toàn thân cấp tính (AGEP) ⁹	Chưa rõ
Rối loạn thận và tiết niệu	
Viêm thận kẽ	Chưa rõ
Tinh thể niệu ⁸	Chưa rõ
¹ Xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng ² Xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng ³ Buồn nôn thường gặp hơn, liên quan với các liều uống cao hơn. Nếu có phản ứng về đường tiêu hóa rõ ràng, có thể làm giảm các phản ứng này bằng cách uống Curam vào đầu bữa ăn. ⁴ Bao gồm cả viêm đại tràng màng giả và viêm đại tràng xuất huyết (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng) ⁵ Đã ghi nhận tăng trung bình về AST và/hoặc ALT ở những bệnh nhân điều trị bằng các kháng sinh nhóm beta-lactam, nhưng chưa rõ ý nghĩa của những phát hiện này. ⁶ Những phản ứng này đã được ghi nhận với các penicillin khác và cephalosporin (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng). ⁷ Nếu bất kỳ phản ứng viêm da quá mẫn nào xảy ra, phải ngưng điều trị (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng). ⁸ Xem phần Quá liều ⁹ Xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng ¹⁰ Xem phần Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng	

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

QUÁ LIỀU

Triệu chứng và dấu hiệu của quá liều:

Biểu hiện của quá liều có thể là các triệu chứng của đường tiêu hóa và rối loạn cân bằng nước và điện giải. Đã quan sát thấy tinh thể amoxicillin niệu, trong một vài trường hợp có thể dẫn đến suy thận.

Có giạt có thể xảy ra ở bệnh nhân suy thận hoặc trong những trường hợp sử dụng liều cao.

Đã có báo cáo về việc amoxicillin kết tủa trong ống thông bàng quang, chủ yếu là sau khi truyền tĩnh mạch liều lớn. Nên duy trì việc kiểm tra thường xuyên ống thông.

Điều trị ngộ độc:

Các triệu chứng tiêu hóa có thể được điều trị theo triệu chứng, nên chú ý đến cân bằng nước điện giải.

Amoxicillin/acid clavulanic có thể được loại bỏ khỏi vòng tuần hoàn bằng thẩm phân máu.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC

Nhóm trị liệu: penicillin kết hợp với chất ức chế beta-lactamase, mã ATC: J01CR02

Cơ chế tác dụng:

Amoxicillin là một penicillin bán tổng hợp (nhóm kháng sinh beta-lactam) ức chế một hoặc nhiều enzyme (thường được gọi là protein gắn penicillin, PBPs) trong con đường sinh tổng hợp peptidoglycan vi khuẩn, là thành phần cấu trúc không thể thiếu của thành tế bào vi khuẩn. Ức chế tổng hợp peptidoglycan dẫn đến làm suy yếu thành tế bào, sau đó là ly giải và chết tế bào.

Amoxicillin dễ bị phân hủy bởi men beta-lactamase được sản xuất bởi các vi khuẩn đề kháng và do đó phổ hoạt động của một mình amoxicillin không bao gồm các vi khuẩn sản xuất enzym này.

Acid clavulanic là một beta-lactam có liên quan về mặt cấu trúc với các penicillin. Acid clavulanic bất hoạt một số enzym beta-lactamase do đó ngăn ngừa sự bất hoạt của amoxicillin. Acid clavulanic một mình không gây ra tác dụng kháng khuẩn hữu ích nào trên lâm sàng.

Mối quan hệ được đồng – dược lực (PK/PD)

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

Cơ chế đề kháng

Hai cơ chế chính của sự đề kháng với amoxicillin/acid clavulanic là:

- Bất hoạt bởi men beta-lactamase của vi khuẩn mà men này không bị ức chế bởi acid clavulanic, như nhóm B, C và D.
- Thay đổi các protein gắn penicillin PBPs, làm giảm ái lực của tác nhân kháng khuẩn với tế bào đích. Tính chống thấm của vi khuẩn hay cơ chế bơm ngược dòng có thể gây ra hoặc góp phần vào sự đề kháng của vi khuẩn, đặc biệt ở vi khuẩn Gram âm.

Nồng độ ngưỡng

Các nồng độ ngưỡng ức chế tối thiểu đối với amoxicillin/acid clavulanic theo Thử nghiệm của Ủy ban Châu Âu về tính nhạy cảm kháng khuẩn (EUCAST).

Vi khuẩn	Nồng độ ngưỡng nhạy cảm (µg/ml)		
	Nhạy cảm	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
Coagulase âm tính với staphylococci 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
Gram-âm kỵ khí ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-dương kỵ khí ¹	≤ 4	8	> 8
Nồng độ ngưỡng không liên quan đến loài ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Các giá trị ghi nhận được là cho nồng độ amoxicillin, đối với mục đích thử nghiệm tính nhạy cảm, nồng độ acid clavulanic được cố định ở 2 mg/l.

² Các giá trị ghi nhận được là cho nồng độ oxacillin.

³ Giá trị nồng độ ngưỡng trong bảng được dựa vào giá trị nồng độ ngưỡng của ampicillin.

⁴ Nồng độ ngưỡng đề kháng R > 8 mg/l đảm bảo rằng tất cả các phân lập với các cơ chế kháng thuốc được báo cáo đề kháng.

⁵ Các giá trị nồng độ ngưỡng trong bảng là dựa trên nồng độ ngưỡng của benzylpenicillin.

Sự đề kháng kháng sinh có thể thay đổi theo từng vùng địa lý và thời gian đối với các loài vi khuẩn chọn lọc và thông tin về sự đề kháng ở địa phương là cần thiết, đặc biệt khi điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng. Khi cần thiết nên hỏi ý kiến chuyên gia về thông tin đề kháng kháng sinh ở địa phương khi có nghi ngờ về tính hữu dụng của kháng sinh trong vài trường hợp nhiễm khuẩn.

Các chủng nhạy cảm thường gặp

Vi khuẩn hiếu khí gram-dương

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (nhạy cảm - methicillin)⁶

Ấm tính-coagulase staphylococci (nhạy cảm - methicillin)⁶

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes và các beta-haemolytic streptococci

Nhóm *Streptococcus viridans*

Vi khuẩn kỵ khí gram-âm

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Vì khuẩn kỵ khí

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Các loài có sự đề kháng có thể gây rắc rối

Vì khuẩn hiếu khí Gram-dương

Enterococcus faecium[§]

Vì khuẩn hiếu khí Gram-âm

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Vì khuẩn vốn kháng

Vì khuẩn hiếu khí gram-âm

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas sp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Các vi khuẩn khác

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§] Nhạy cảm trung gian tự nhiên trong trường hợp không có cơ chế kháng.

[¶] Tất cả các staphylococci kháng methicillin đều kháng amoxicillin/clavulanic acid

¹ *Streptococcus pneumoniae* nhạy cảm hoàn toàn với penicillin có thể được điều trị bằng amoxicillin/clavulanic acid như đã trình bày. Những vi khuẩn cho thấy giảm nhạy cảm với penicillin không nên được điều trị như đã trình bày.

² Các chủng giảm nhạy cảm đã được báo cáo ở một vài nước ở EU với tần suất cao hơn 10%.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Amoxicillin và acid clavulanic phân ly hoàn toàn trong dung dịch nước ở pH sinh lý. Cả hai thành phần nhanh chóng được hấp thu tốt bằng đường uống. Sự hấp thu amoxicillin và acid clavulanic tốt nhất khi dùng vào đầu bữa ăn. Khi dùng đường uống, sinh khả dụng của amoxicillin và acid clavulanic là khoảng 70%. Đường biểu diễn trong huyết tương của hai thành phần là giống nhau và thời gian đạt đỉnh trong huyết tương (T_{max}) trong mỗi thành phần là khoảng 1 giờ.

Kết quả nghiên cứu dược động học, trong đó amoxicillin/acid clavulanic (viên nén 500 mg/125 mg, 3 lần mỗi ngày) được cho uống lúc đói cho các nhóm người tình nguyện khỏe mạnh được trình bày dưới đây.

Các chỉ số dược động tính giá trị trung bình (± SD)					
Hoạt chất sử dụng	Liều dùng	C _{max}	T _{max} [*]	AUC _(0-24h)	T 1/2
	(mg)	(µg/ml)	(giờ)	(µg.giờ/ml)	(giờ)
Amoxicillin					
AMX/CA 500/125 mg	500	7,19 ± 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5±8,87	1,15 ±0,20
Acid clavulanic					
AMX/CA 500/125 mg	125	2,40 ±0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 ±3,86	0,98 ±0,12
AMX - amoxicillin, CA - clavulanic acid					
[*] Median (khoảng)					

Nồng độ amoxicillin và acid clavulanic trong huyết thanh đạt được khi uống sản phẩm kết hợp amoxicillin/acid clavulanic cũng tương tự như liều tương đương amoxicillin hoặc acid clavulanic khi dùng riêng lẻ.

Phân bố

Khoảng 25% acid clavulanic trong huyết tương và 18% amoxicillin trong huyết tương gắn kết với protein. Thể tích phân bố biểu kiến khoảng 0,3 – 0,4 l/kg đối với amoxicillin và khoảng 0,2 l/kg đối với acid clavulanic.

Sau khi truyền tĩnh mạch, cả amoxicillin và acid clavulanic đều được tìm thấy trong túi mật, mô bụng, da, mỡ, mô cơ, chất lỏng hoạt dịch và phúc mạc, mật và mủ. Amoxicillin không phân phối vào dịch não tủy.

Các nghiên cứu trên động vật không có bằng chứng cho thấy các chất chuyển hóa của từng thành phần thuốc giữ lại đáng kể ở mô. Amoxicillin, giống như hầu hết các penicillin, có thể được tìm thấy trong sữa mẹ. Số lượng vết của acid clavulanic cũng có thể được phát hiện trong sữa mẹ.

Cả amoxicillin và acid clavulanic đã được chứng minh qua hàng rào nhau thai.

Chuyển hóa

Amoxicillin bài tiết một phần trong nước tiểu dưới dạng acid penicilloic không có hoạt tính với khoảng 10-25% liều ban đầu. Phần lớn acid clavulanic được chuyển hóa ở người và thải trừ trong nước tiểu và phân và dưới dạng khí carbon dioxid trong khí thở ra.

Thải trừ

Amoxicillin được thải trừ chính qua thận, trong khi acid clavulanic được thải trừ qua thận và không qua thận.

Thời gian bán hủy trung bình của amoxicillin/acid clavulanic khoảng một giờ và độ thanh thải toàn phần trung bình xấp xỉ 25 l/giờ ở người khỏe mạnh. Khoảng 60 – 70% amoxicillin và 40 – 65% acid clavulanic được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi trong 6 giờ đầu tiên sau khi sử dụng liều đơn amoxicillin/acid clavulanic 250 mg/125 mg hoặc 500 mg/125 mg. Nhiều nghiên cứu cho thấy lượng bài tiết qua nước tiểu khoảng 50 – 85% cho amoxicillin và 27 – 60% đối với acid clavulanic trong khoảng thời gian 24 giờ. Trong trường hợp của acid clavulanic, một lượng lớn thuốc được bài tiết trong 2 giờ đầu tiên sau khi dùng thuốc.

Sử dụng đồng thời probenecid làm chậm bài tiết amoxicillin nhưng không làm chậm trễ bài tiết acid clavulanic qua thận.

Tuổi

Thời gian bán hủy của amoxicillin là tương tự đối với trẻ từ 3 tháng đến 2 tuổi, trẻ lớn hơn và người trưởng thành. Đối với trẻ rất nhỏ (bao gồm cả trẻ sinh non thiếu tháng) trong tuần đầu tiên chào đời, khoảng cách liều không được vượt quá 2 lần/ngày do sự đào thải qua thận chưa hoàn chỉnh. Bởi vì chức năng thận có thể giảm ở người lớn tuổi, cần thận trọng trong việc chọn liều và nên theo dõi chức năng thận.

Giới tính

Khi cho uống amoxicillin/clavulanic acid ở nam giới và phụ nữ khỏe mạnh, giới tính không có tác động đáng kể trên dược động học của amoxicillin hoặc acid clavulanic.

Suy thận

Độ thanh thải huyết thanh toàn phần của amoxicillin/clavulanic acid giảm tỉ lệ với suy giảm chức năng thận. Độ thanh thải của amoxicillin giảm rõ rệt hơn so với acid clavulanic vì amoxicillin được bài tiết qua thận với tỷ lệ cao hơn. Liều dùng trong trường hợp suy thận phải được điều chỉnh để ngăn chặn sự tích tụ quá mức của amoxicillin trong khi vẫn duy trì đủ lượng acid clavulanic.

Suy gan

Thận trọng khi kê liều cho bệnh nhân suy gan và cần theo dõi chức năng gan định kỳ.

HẠN DÙNG

18 tháng kể từ ngày sản xuất

BẢO QUẢN

Không bảo quản trên 30°C.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ

Đề xa tầm tay trẻ em

Tờ hướng dẫn sử dụng được cập nhật lần cuối theo CDS v03_02_2014.