

安滅菌糖漿用粉劑 457 毫克/5 毫升

AUGMENTIN Syrup 457 mg/5 mL

Amoxicillin trihydrate - Potassium clavulanate

衛署藥輸字第 022447 號

定性與定量組成

AUGMENTIN Syrup 457 mg/5 mL (7:1 配方)：泡製後每 5 毫升中含 400 毫克 Amoxicillin (以 Amoxicillin trihydrate 型態存在) 以及 57 毫克 clavulanic acid (以 potassium clavulanate 型態存在)。

劑型

本品為白色至米白色乾粉製劑，加水配製成米白色綜合水果口味懸浮液。

臨床特性

【適應症】

葡萄球菌，鏈球菌，肺炎雙球菌，腦膜炎球菌及其他具有感受性細菌引起之感染症。

【說明】

AUGMENTIN Syrup (457 mg/5 mL) (7:1 配方) 每日口服投予兩次 (b.i.d.)，適用於當懷疑病原菌可能是會產生 β 內酰胺酶 (β -lactamase) 而對 Amoxicillin 具抗藥性的菌株時，短期治療下列部位的病菌感染症；在其它的情況下，則應考慮使用單方 Amoxicillin。

— 上呼吸道感染 (包括耳鼻喉)；如復發的扁桃腺炎、鼻竇炎、中耳炎。

— 下呼吸道感染；如急性與慢性支氣管炎 (特別是嚴重者)、肺葉肺炎及支氣管肺炎。

— 泌尿道感染症；如膀胱炎 (特別是復發或有併發症者，但前列腺炎除外)。

— 皮膚與軟組織感染症；如蜂窩組織炎、動物叮咬。

— 牙科感染症；如伴有擴散性蜂窩組織炎的嚴重牙齒膿腫。

— 對本品具感受性之病菌詳列於“藥效學”中。

對 Amoxicillin 具感受性之病菌與對 AUGMENTIN 具感受性之可產生 β 內酰胺酶的病菌所共同造成的混合感染症，可以 AUGMENTIN Syrup (457 mg/5 mL) (7:1 配方) 治療之，這類感染症應該不須再加上另一個對抗 β 內酰胺酶的抗生素。

【劑量及用法】

本藥須由醫師處方使用

使用劑量須依據病人的年齡、腎功能狀況及感染嚴重程度下服用。

劑量以 amoxicillin/clavulanate 的含量表示，除非當劑量以各別組成呈現。

為了將此藥物對腸胃所造成的不適降至最低，應於用餐開始時服用。此藥在用餐開始時服用可得到最佳吸收效果。

如未重作評估，此藥之使用不可持續超過 14 天。

治療的方式可先以注射的方式開始給藥，再改以口服的方式繼續給藥。

AUGMENTIN 糖漿配備劑量裝置。有關糖漿的準備，請參閱使用及操作說明。

7:1 配方一般建議的每日劑量為：

- 較低劑量：25/3.6 至 45/6.4 mg/kg/day，分兩次治療輕至中度感染症 (上呼吸道感染，如復發性扁桃腺炎；下呼吸道感染；及皮膚與軟組織感染症)。
- 較高劑量：45/6.4 至 70/10 mg/kg/day，分兩次治療較嚴重的感染症 (上呼吸道感染，如中耳炎及鼻竇炎；下呼吸道感染，如支氣管肺炎；及泌尿道感染症)。

對於 2 歲以下兒童，沒有超過 45 / 6.4 mg / kg / day 劑量的臨床數據。

AUGMENTIN Syrup 457 mg/5 mL (7:1 配方) 沒有臨床數據提供 2 個月以下兒童的劑量建議。

下表為兒童給藥指南：

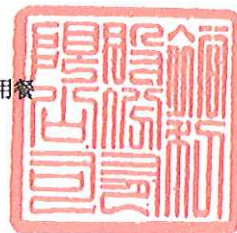
兩歲及兩歲以上之兒童

| AUGMENTIN Syrup 457 mg/5 mL (7:1 配方) | | |
|--------------------------------------|------------------------|------------------------|
| 體重 (kg) | 較低劑量範圍 (mL 每 12 小時) | 較高劑量範圍 (mL 每 12 小時) |
| 12 to 16 | 2.5 | 5 |
| 17 to 26 | 5 | 7.5 |
| 27 to 35 | 7.5 | 10 |
| 36 to < 40 | 10 | 12.5 |

兩個月大至兩歲以下之兒童

AUGMENTIN Syrup 457 mg/5 mL (7:1 配方)

| 體重 (公斤) | 於 25/3.6 mg/kg/day 較 低劑量 (mL/每 12 小 時) | 於 45/6.4 mg/kg/day 較 高劑量 (mL/每 12 小 時) |
|------------|--|--|
| 2 | 0.3 | 0.6 |
| 3 | 0.5 | 0.8 |
| 4 | 0.6 | 1.1 |
| 5 | 0.8 | 1.4 |
| 6 | 0.9 | 1.7 |
| 7 | 1.1 | 2.0 |
| 8 | 1.3 | 2.3 |
| 9 | 1.4 | 2.5 |



AUGMENTIN Syrup 457 mg/5 mL (7:1 配方)

| 體重 (公斤) | 於 25/3.6 mg/kg/day 較 低劑量 (mL/每 12 小 時) | 於 45/6.4 mg/kg/day 較 高劑量 (mL/每 12 小時) |
|------------|--|--|
| | 較低劑量 (mL/每 12 小 時) | 較高劑量 (mL/每 12 小時) |
| 10 | 1.6 | 2.8 |
| 11 | 1.7 | 3.1 |
| 12 | 1.9 | 3.4 |
| 13 | 2.0 | 3.7 |
| 14 | 2.2 | 3.9 |
| 15 | 2.3 | 4.2 |

腎功能損害：

肌酐清除率 (CrCl) 大於 30 mL/min 的病人無需調整劑量。

AUGMENTIN Syrup 457 mg/5 mL (7:1 配方) 不建議使用於肌酐清除率 (CrCl) 小於 30 mL/min 的病人。

肝功能損害：

小心用藥；定期監測肝功能，目前尚無足夠的證據可據以提供劑量建議。

【禁忌症】

對 β -lactams (penicillins, cephalosporins) 有過敏病史之病人。

出現過與 AUGMENTIN 或 penicillin 有關的黃疸/肝功能失常的病史。

【警語及注意事項】

- 在開始 AUGMENTIN 治療之前，應仔細詢問是否曾經發生 penicillins、cephalosporins 以及其他過敏原相關之過敏反應。
- 以 penicillins 治療的病人曾有嚴重且偶爾會致死之過敏性反應 (包含類過敏性及嚴重的皮膚不良反應) 的報告。這些反應較易發生於有 penicillins 過敏病史的病人 (見“禁忌症”)。如果出現過敏反應時，必須停止使用 AUGMENTIN 治療，並選擇適當的替代性療法。嚴重的類過敏性反應需要立即使用腎上腺素進行緊急治療。於治療時可能也會需要氧氣、靜脈注射類固醇及呼吸道處置 (包含插管)。
- 疑似有感染性單核白血球增多症時，應避免使用 AUGMENTIN，因為在這個狀況下使用 Amoxicillin 可能出現麻疹樣疹。
- 延長使用偶而可能會造成非感受性微生物的過度生長。
- 已有報告使用抗生素與偽膜性結腸炎相關，且嚴重程度範圍可能由輕度至危及生命。因此，對於在抗生素使用期間或之後發生腹瀉的病人，需要考慮偽膜性結腸炎的可能性。若發生長期或嚴重的腹瀉或病人出現腹部絞痛，治療應立即停止，並對病人進一步探討。
- 曾有罕見的報告顯示病人在接受 AUGMENTIN 及口服抗凝血治療後會出現異常的凝血時間延長 (INR 上升) 情形。對於同時正在接受抗凝血療法的病人，應小心監測。必要時應調整口服抗凝血劑以維持適當的抗凝血功能。

- 某些接受 AUGMENTIN 治療的病人中，曾發現肝功能試驗結果產生變化的例子。這些變化的臨床意義尚不清楚，但肝功能不正常的病人在使用 AUGMENTIN 時應特別小心。
- 極少數報告會有膽汁鬱滯性黃疸的出現，可能會很嚴重但為可逆。在停止給藥後六週內，其徵候及症狀可能漸不明顯。
- 對於患有腎功能損傷的病人，AUGMENTIN 的劑量應依照劑量及用法一節所建議的內容作適當調整。
- 在排尿量減少的病人，曾經發生結晶尿，但非常罕見，大多數發生在接受注射治療的病人。高劑量 Amoxicillin 給藥期間，建議維持適當的水份攝取和排尿，以減少發生結晶尿的可能性 (見“過量”)。
- AUGMENTIN Syrup 457 mg/5 mL (綜合水果口味) 每 5 毫升的劑量中含有 12.5 毫克的冬朮酸衍生物 (aspartame)，因此，使用於苯酮尿症 (phenylketonuria) 病人時，應加小心。

【藥物交互作用】

不建議同時使用 probenecid，因其會減少腎小管對 AUGMENTIN 的排除作用。AUGMENTIN 與 probenecid 併用，可能會提高並延長 Amoxicillin 的血中濃度，不過不影響 clavulanate。

Amoxicillin 與 allopurinol 併用會增加皮膚過敏反應的可能性；至於

AUGMENTIN 與 allopurinol 併用，目前無相關數據。

和其他抗生素相同，AUGMENTIN 可能會影響腸內菌株，造成雌激素再吸收降低並使得口服避孕藥效果下降。

曾有罕見的案例見於文獻報告中，關於持續使用 acenocoumarol 或 warfarin 且併用 Amoxicillin 的病人出現 INR (International normalized ratio) 上升的情形。如需併用此類藥物，應小心監測凝血時間或 International normalized ratio 且適時增加或停用 AUGMENTIN。

有文獻指出接受 mycophenolate mofetil 的病人，在開始口服 amoxicillin 加 clavulanic acid 後降低大約 50% 活性代謝物 mycophenolic acid 的給藥前濃度，但給藥前濃度的改變可能無法準確地代表整體 mycophenolic acid 暴露量的變化。

【懷孕與授乳】

利用小白鼠及大白鼠所進行的動物試驗中，在經口及注射的方式授予 AUGMENTIN 後顯示此藥並不會有畸胎的情形發生。一針對孕婦早產和胚胎膜早熟破裂 (premature rupture of the foetal membrane, pPROM) 進行之單盲試驗指出，AUGMENTIN 之預防療法可能與新生兒壞死性腸炎的危險性增加有關。如同所有其他藥品一樣，若非醫師認為有必要，在懷孕期間應避免使用，尤其是在懷孕的前三個月。

在授乳的期間仍可使用 AUGMENTIN，本藥用於母體時，對於嬰兒並不會有所傷害，唯一的例外是當微量的藥物隨著母乳進入嬰兒體內時，可能會有造成過敏的危險。

【對駕駛及機械操作能力的影響】

目前未發現有相關副作用。

【不良反應】

根據大型臨床試驗的數據，將副作用的發生率歸類為極常見(very common)、常見(common)、不常見(uncommon)或罕見(rare)。至於歸類為極罕見(very rare)的副作用，則是使用上市後的數據，因此其較接近通報率而非實際的發生率。

極常見(very common)：≥1/10

常見(common)：≥1/100，<1/10

不常見(uncommon)：≥1/1000，<1/100

罕見(rare)：≥1/10000，<1/1000

極罕見(very rare)：<1/10000

感染及寄生蟲

常見：皮膚黏膜念珠菌症。

血液及淋巴系統疾患

罕見：可逆性白血球減少症(含中性球減少)及血小板減少。

極罕見：可逆性顆粒性白血球減少、溶血性貧血。流血時間及凝血時間延長。

免疫系統疾患

極罕見：血管神經性水腫、過敏反應、血清病變樣症候群、過敏性血管炎。

神經系統疾患

不常見：頭昏、頭痛。

極罕見：可逆性亢奮、無菌性腦膜炎、痙攣。痙攣可能發生在腎功能不全或使用高劑量的病人。

腸胃道疾患

成人：

極常見：腹瀉。

常見：噁心、嘔吐。

兒童：

常見：腹瀉、噁心、嘔吐。

所有族群：

噁心常與較高的口服劑量相關。倘若腸胃之反應明顯，可於開始進食時服用以減輕腸胃不適。

不常見：消化不良。

極罕見：與抗生素相關之結腸炎(包括偽膜性結腸炎及出血性結腸炎-見“警語及注意事項”)。
黑色毛樣舌。
於兒童曾有極罕見牙齒表面變色發生的報告。良好的口腔衛生習慣可以幫助預防牙齒變色的發生且此情形通常可以刷牙移除。

肝膽疾患

不常見：曾在使用β-lactams類抗生素的病人，發現中度AST及(或)ALT上升的現象，然目前其重要性不明。

極罕見：肝炎及膽汁鬱滯性黃膽。其他penicillins、cephalosporins亦有相同之報告。

肝臟反應主要發生於男性及高齡病人，並可能與治療時間延長有關。在孩童則極罕見。

徵候及症候可通常在治療期間或治療後不久即出現，但也有些病例是在治療結束

數週後才發生。這些反應通常是可逆轉的。至於肝臟方面的反應但可能會很嚴重，也曾報告有極罕見的死亡病例。這些大部分發生在帶有嚴重疾病的病人或同時服用已知會造成肝損害的藥物。

皮膚及皮下組織疾患

不常見：皮疹、搔癢、蕁麻疹。

罕見：多形性紅斑。

極罕見：Stevens-Johnson症候群、毒性表皮壞死、水泡剝離性皮膚炎、急性全身性膿疹、藥物敏感症候群(DRESS)。

若發生其中任何一種過敏性皮膚炎反應，均應停止治療。

腎及泌尿道疾患

極罕見：間質性腎炎、結晶尿(見“過量”)。

【過量】

可能有明顯的腸胃道症狀、體液與電解質的失衡。採取症狀療法，並注意水與電解質的平衡，可緩解症狀。

曾經發現Amoxicillin結晶尿在某些情況下引起腎衰竭(見警語及注意事項)。

AUGMENTIN可經由血液透析而自循環中排除。

藥理學特性

【藥效學】

細菌的抗藥性來自於細菌產生的酵素，使抗生素作用在病原體前就被破壞。AUGMENTIN中的clavulanate就是針對此一防衛機制抑制β-lactamase，增加微生物對抗生素的感受度，使Amoxicillin在一般血中濃度時就能對微生物形成快速的殺菌效果。Clavulanate本身略具抗菌效果，但與Amoxicillin配方成AUGMENTIN後，則形成一廣效性抗生素，可廣泛使用於醫院與診所。

下表中，依據微生物對AUGMENTIN之體外感受性分類。

| |
|---|
| 微生物對AUGMENTIN之體外感受性 |
| 已於臨床試驗中證實AUGMENTIN之臨床療效者以(*)顯示。 |
| 不產生β-lactamase之微生物以(†)鑑別。若一分離物對amoxicillin有感受性，可被視為具AUGMENTIN感受性。 |
| 常見之感受性菌種 |
| 格蘭氏陽性需氧菌： |
| <i>Bacillus anthracis</i> |
| <i>Enterococcus faecalis</i> |
| <i>Listeria monocytogenes</i> |

| |
|--|
| <i>Streptococcus pyogenes</i> *† |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> † |
| <i>Streptococcus</i> spp. (other β -hemolytic) † |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin susceptible)* |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> (methicillin susceptible) |
| <i>Coagulase negative staphylococcus</i> (methicillin susceptible) |
| <u>格蘭氏陰性需氧菌:</u> |
| <i>Bordetella pertussis</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> * |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i> |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> * |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> |
| <i>Pasteurella multocida</i> |
| <i>Vibrio cholerae</i> |
| <u>格蘭氏陽性厭氧菌:</u> |
| <i>Clostridium</i> spp. |
| <i>Peptococcus niger</i> |
| <i>Peptostreptococcus magnus</i> |
| <i>Peptostreptococcus micros</i> |
| <i>Peptostreptococcus</i> spp. |
| <u>格蘭氏陰性厭氧菌:</u> |
| <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. |
| <u>具抗藥性可能是問題之菌種</u> |
| <u>格蘭氏陰性需氧菌:</u> |
| <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. |
| <u>格蘭氏陽性需氧菌:</u> |
| <i>Corynebacterium</i> spp. |
| <i>Enterococcus faecium</i> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> *† |

| |
|-------------------------------------|
| <i>Viridans group streptococcus</i> |
| 固有抗藥性之微生物 |
| 格蘭氏陰性需氧菌: |
| <i>Acinetobacter spp.</i> |
| <i>Citrobacter freundii</i> |
| <i>Enterobacter spp.</i> |
| <i>Hafnia alvei</i> |
| <i>Legionella pneumophila</i> |
| <i>Morganella morganii</i> |
| <i>Providencia spp.</i> |
| <i>Pseudomonas spp.</i> |
| <i>Serratia spp.</i> |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| <i>Yersinia enterocolitica</i> |
| 其他: |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> |
| <i>Chlamydia psittaci</i> |
| <i>Chlamydia spp.</i> |
| <i>Coxiella burnetii</i> |
| <i>Mycoplasma spp.</i> |

【藥物動力學】

【吸收】

AUGMENTIN Syrup 457 mg/5 mL 中的兩種成分，Amoxicillin 與 clavulanate，在

生理酸鹼值的水溶液中均可完全游離。口服投予後，兩種成分均可快速充分地吸收。當於開始進食時服用 AUGMENTIN，其吸收極佳。

在成人中，一天兩次投予 AUGMENTIN 875/125 mg 錠劑，或一天三次投予 AUGMENTIN 500/125 mg 錠劑，其 Amoxicillin 的平均濃度曲線下面積(AUC)事實上是相同的。投予不同劑量的 Amoxicillin，待常態化之後，比較 Amoxicillin 的半衰期($T_{1/2}$)與血中最高濃度(C_{max})，結果發現一天兩次 875 mg 與 500 mg 一天三次這兩種療法之間未見任何差異。同樣地，在劑量適當地常態化之後，兩種療法間的 clavulanate 之半衰期、血中最高濃度、或濃度曲線下面積亦未見任何差異。

在成人中，投予 AUGMENTIN 與開始進食的相對時間，對 Amoxicillin 的藥物動力學並無任何明顯的影響。在一項對 AUGMENTIN 875/125 mg 錠劑的研究中顯示，投藥與食物消化的相對時間，對 clavulanate 的藥物動力學有明顯的影響。相較於空腹狀態、或開始進食 30 分鐘後、或開始進食 150 分鐘後投藥，於開始進食時投予 AUGMENTIN 可達到最高的 clavulanate 濃度曲線下面積及血中最高濃度，且個體間的差異也最小。

下表為於開始進食時投予單一劑量的 875/125 mg 之 Amoxicillin/clavulanate 之後，Amoxicillin 與 clavulanate 之平均血中最高濃度(C_{max})、半衰期($T_{1/2}$)與濃度曲線下面積(AUC)

平均藥物動力學參數

| 投予之藥物 | 劑量 (mg) | 血中最高濃度 (C_{max}) (mg/L) | 達到最高濃度 所需之時間 (T_{max})* (hours) | 濃度曲線下 面積 (AUC) (mg·h/L) | 半衰期 ($T_{1/2}$) (hours) |
|---------------|------------|-----------------------------------|--|-------------------------------|---------------------------------|
| AUGMENTIN 1 g | | | | | |
| Amoxicillin | 875 | 12.4 | 1.5 | 29.9 | 1.36 |
| Clavulanate | 125 | 3.3 | 1.3 | 6.88 | 0.92 |

*中位數值(Median values)

口服投予劑量相當之單方 Amoxicillin 與 AUGMENTIN 所達到之 Amoxicillin 血中濃度相近。

【分佈】

AUGMENTIN 中之兩種成份的藥物動力學極為相符。

Clavulanate 與 Amoxicillin 兩者血漿蛋白結合率都很低；在血漿中均維持 70% 的游離態。

AUGMENTIN 的劑量加倍後，其所達到的血中濃度也約增為兩倍。

【臨床前安全性資料】

無進一步相關資料。

藥劑學特性

【賦形劑】

Xanthan gum, hydroxypropylmethylcellulose, colloidal silica, succinic acid, silicon dioxide, aspartame and dry flavours (raspberry, orange "1", orange "2", and golden