

NIELAD® S

THUỐC BỘT PHA HỖN DỊCH UỐNG

- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- Để xa tầm tay trẻ em.
- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Mỗi gói chứa:

Amoxicilin (dưới dạng Amoxicilin trihydrat powder).....	600 mg.
Acid clavulanic (dưới dạng Kali clavulanat - Syloid (1:1)).....	42,9 mg.

Thành phần tá dược: Acid citric khan, Natri citrat, Bột mùi dâu, Bột mùi tutti frutti, Colloidal anhydrous silica, Sucralose, Manitol, Hydroxypropyl methylcellulose.

Thuốc bột pha hỗn dịch uống.

Thuốc bột khô tơi, màu trắng ngà, có mùi thơm.

NIFLAD S được chỉ định để điều trị viêm tai giữa cấp tính kéo dài hoặc tái phát gây ra bởi *S. pneumoniae*, *H. influenzae* (bao gồm các chủng sinh enzyme β - lactamase) hoặc *M. catarrhalis* (bao gồm các chủng sinh enzyme β - lactamase) ở trẻ em từ 2 tuổi trở xuống hoặc trong độ tuổi đi nhà trẻ đã sử dụng kháng sinh điều trị viêm tai giữa trong 3 tháng trở lại đây (xem mục *Đặc tính dược lực học*).

- Viêm tai giữa cấp tính do *S. pneumoniae* đơn thuần có thể được điều trị bằng amoxicilin. Không nên sử dụng NIFLAD S để điều trị viêm tai giữa cấp tính do *S. pneumoniae* có MIC penicilin ≥ 4 mcg/ mL.

- Chỉ sử dụng thuốc trong điều trị các nhiễm khuẩn do hoặc nghi ngờ do vi khuẩn nhạy cảm gây ra để giảm thiểu vi khuẩn kháng thuốc và duy trì hiệu quả điều trị của kháng sinh.
- Trong trường hợp không có thông tin nuôi cấy vi khuẩn, dữ liệu về tính nhạy cảm của các vi khuẩn tại nơi điều trị có thể hỗ trợ việc lựa chọn thuốc theo kinh nghiệm.

LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:

Liều dùng:

Liều dùng được thể hiện theo hàm lượng amoxicilin.

Trẻ em từ 3 tháng tuổi trở lên và cân nặng dưới 40 kg:

- **Liều khuyến cáo:** 90 mg amoxicilin/ kg/ ngày, chia thành 2 lần uống, khoảng cách giữa 2 lần sử dụng khoảng 12 giờ. Thời gian điều trị: 10 ngày.
- **Liều dùng quy đổi theo dạng gói:**

Cân nặng	Liều dùng
Dưới 11 kg	Hàm lượng amoxicilin trong thuốc này không thích hợp để sử dụng.
Từ 11 kg đến dưới 16 kg	1 gói/ lần x 2 lần/ ngày
Từ 16 kg đến dưới 30 kg	1 - 2 gói/ lần x 2 lần/ ngày
Từ 30 kg đến dưới 40 kg	2 - 3 gói/ lần x 2 lần/ ngày

Trẻ em từ 40 kg trở lên:

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng amoxicilin/ acid clavulanic hàm lượng 600 mg/ 42,9 mg cho nhóm đối tượng này.

Người lớn:

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng amoxicilin/ acid clavulanic hàm lượng 600 mg/ 42,9 mg cho người lớn. Ở bệnh nhân gặp khó khăn khi nuốt viên thuốc, việc sử dụng NIFLAD S để thay thế cho các thuốc amoxicilin và acid clavulanic dạng viên chứa 500 mg hoặc 875 mg amoxicilin cần tham khảo ý kiến bác sĩ.

Bệnh nhân suy gan:

Thận trọng khi sử dụng và định kỳ kiểm tra chức năng gan (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Cách dùng:

- Dùng theo đường uống. Cho bột thuốc trong gói vào ly, thêm một ít nước (khoảng 5 mL), khuấy đều và uống ngay.
- Nên uống thuốc vào đầu bữa ăn để giảm khả năng không dung nạp ở đường tiêu hóa.
- Trường hợp quên uống một liều thuốc: Cần uống một liều ngay khi nhớ ra. Dùng liều kế tiếp sau tối thiểu 4 giờ. Không uống liều gấp đôi để bổ sung cho liều đã quên.

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

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

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn nghiêm trọng (như sốc phản vệ hoặc hội chứng Stevens-Johnson) với amoxicilin, acid clavulanic, các kháng sinh khác nhóm beta-lactam hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc (xem mục *Thành phần công thức thuốc*).
- Bệnh nhân có tiền sử vàng da hoặc rối loạn chức năng gan do amoxicilin và acid clavulanic.



CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Phản ứng dị ứng nghiêm trọng, bao gồm sốc phản vệ:

Phản ứng dị ứng nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong (sốc phản vệ) đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị với các kháng sinh nhóm beta - lactam, bao gồm amoxicilin/ acid clavulanic với hàm lượng 600 mg/ 42,9 mg. Các phản ứng này thường xảy ra ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với penicilin và/ hoặc các dị nguyên khác. Trước khi bắt đầu điều trị với NIFLAD S, nên hỏi kỹ tiền sử về phản ứng quá mẫn của bệnh nhân với penicilin, cephalosporin hoặc các dị nguyên khác. Nếu phản ứng dị ứng xảy ra, ngừng sử dụng NIFLAD S và lựa chọn liệu pháp điều trị thay thế thích hợp.

Phản ứng không mong muốn nghiêm trọng trên da (Severe Cutaneous Adverse Reactions - SCAR):

- Đã ghi nhận các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng trên da (SCAR) khi sử dụng phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic với hàm lượng 600 mg/ 42,9 mg như hội chứng Stevens - Johnson (Stevens - Johnson Syndrome - SJS), hoại tử biểu bì da nhiễm độc (Toxic Epidermal Necrolysis - TEN), hội chứng phát ban do thuốc với chứng tăng bạch cầu ưa acid và những triệu chứng toàn thân (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS), hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis - AGEP). Nếu bệnh nhân bị phát ban da, nên theo dõi chặt chẽ và ngừng sử dụng thuốc nếu tổn thương tiến triển.

Hội chứng viêm ruột kích thích do thuốc (Drug-Induced Enterocolitis Syndrome - DIES):

- Hội chứng viêm ruột kích thích do thuốc (DIES) đã được ghi nhận khi sử dụng amoxicilin, một thành phần của NIFLAD S, chủ yếu là ở trẻ em từ 18 tuổi trở xuống. DIES là phản ứng quá mẫn không qua trung gian IgE với triệu chứng chính là nôn mửa kéo dài 1 đến 4 giờ sau khi dùng thuốc mà không có các triệu chứng dị ứng da hoặc hô hấp. Các triệu chứng khác có thể bao gồm xanh xao, mệt mỏi, hạ huyết áp, sốc, tiêu chảy trong vòng 24 giờ sau khi uống amoxicilin và tăng bạch cầu bao gồm bạch cầu trung tính. Nếu DIES xảy ra, ngưng sử dụng NIFLAD S và lựa chọn liệu pháp điều trị thay thế thích hợp.

Rối loạn chức năng gan:

- Thận trọng khi sử dụng NIFLAD S cho những bệnh nhân có biểu hiện rối loạn chức năng gan. Độc tính trên gan liên quan đến việc sử dụng phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic với hàm lượng 600 mg/ 42,9 mg thường có thể hồi phục. Các trường hợp tử vong đã được báo cáo với tần suất nhỏ hơn 1/4.000.000 đơn thuốc trên toàn thế giới. Những trường hợp này chủ yếu được ghi nhận ở bệnh nhân có các bệnh nền nghiêm trọng hoặc sử dụng phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic với hàm lượng 600 mg/ 42,9 mg đồng thời với các thuốc khác (xem mục *Chống chỉ định* và mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile* associated diarrhoea - CDAD):

- Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile* (CDAD) đã được báo cáo với gần như tất cả các



tác nhân kháng khuẩn bao gồm cả phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic với hàm lượng 600 mg/ 42,9 mg ở mức độ từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng đe dọa tính mạng. Sử dụng các tác nhân kháng khuẩn có thể làm thay đổi hệ vi sinh vật thông thường của đường tiêu hóa, dẫn đến sự phát triển quá mức của *C. difficile*.

C. difficile sản sinh độc tố A và B góp phần vào sự phát triển của CDAD. Các chủng *C. difficile* tạo hypertoxin gây tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong vì các nhiễm khuẩn này có thể kháng lại các liệu pháp kháng khuẩn và yêu cầu phải cắt bỏ ruột kết. CDAD phải được xem xét trong tất cả các bệnh nhân có biểu hiện tiêu chảy sau khi dùng kháng sinh. Cần xem xét tiền sử dùng thuốc do CDAD đã được báo cáo sau hai tháng dùng thuốc kháng khuẩn.

- Nếu nghi ngờ hoặc xác định CDAD, ngưng sử dụng kháng sinh không có tác dụng chống *C. difficile* bao gồm NIFLAD S. Tiến hành truyền dịch và điện giải thích hợp, bổ sung protein, điều trị với kháng sinh chống *C. difficile* và chỉ định phẫu thuật khi cần thiết.

Phát ban da ở những bệnh nhân có tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn:

- Khi sử dụng amoxicilin ở bệnh nhân có tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, một tỉ lệ lớn bệnh nhân xuất hiện hồng ban trên da. Vì vậy, tránh sử dụng NIFLAD S ở nhóm bệnh nhân này.

Nguy cơ phát triển quá mức các vi khuẩn:

- Cần lưu ý khả năng bội nhiễm nấm hoặc vi khuẩn trong quá trình điều trị. Nếu bội nhiễm xảy ra (thường liên quan đến *Pseudomonas* spp. hoặc *Candida* spp.) nên ngừng thuốc và tiến hành liệu pháp điều trị thích hợp.

Trẻ dưới 3 tháng tuổi:

- Chưa rõ tính an toàn và hiệu quả của phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic với hàm lượng 600 mg/ 42,9 mg ở trẻ dưới 3 tháng tuổi.

Các thông tin liên quan đến tá dược có trong công thức thuốc:

- Mỗi gói NIFLAD S chứa một lượng natri nhỏ hơn 1 mmol (23 mg) nên có thể xem như sản phẩm không chứa natri.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát ở phụ nữ có thai. Do đó, chỉ sử dụng NIFLAD S trong quá trình mang thai khi thật cần thiết.

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản trên chuột cống và chuột nhắt mang thai có sử dụng amoxicilin/ acid clavulanic tỷ lệ 2/1 với liều amoxicilin uống lên đến 1200 mg/ kg/ ngày cho thấy thuốc không gây hại cho thai nhi. Liều amoxicilin thử nghiệm ở loài gặm nhấm bao gồm chuột cống và chuột nhắt (tính theo diện tích bề mặt cơ thể và giả sử trên một đực 20 kg) lần lượt gấp khoảng 2 lần và bằng với liều khuyến nghị trên lâm sàng của NIFLAD S (liều 90 mg amoxicilin/ kg/ ngày). Tính theo acid clavulanic, liều thử nghiệm gấp khoảng 15 lần và 7,5 lần so với liều khuyến cáo hằng ngày của NIFLAD S.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Thuốc kháng khuẩn nhóm ampicilin qua được sữa mẹ; do đó nên thận trọng khi sử dụng



NIFLAD S cho phụ nữ đang cho con bú.

ANH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Chưa có các nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, một số tác dụng không mong muốn của thuốc như kích động, chóng mặt, co giật, mất ngủ... có thể ảnh hưởng đến khả năng tập trung và phản ứng của bệnh nhân. Vì vậy, thận trọng khi sử dụng thuốc cho các đối tượng này. Nếu bệnh nhân gặp phải các tác dụng không mong muốn kể trên thì không nên lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Tương tác của thuốc:

Probenecid:

- Probenecid làm giảm bài tiết amoxicilin ở ống thận, dẫn đến làm tăng và kéo dài nồng độ amoxicilin trong máu. Không dùng đồng thời probenecid với NIFLAD S.

Thuốc chống đông máu dùng đường uống:

- Thời gian prothrombin kéo dài bất thường (tăng chỉ số bình thường hóa quốc tế (International Normalized Ratio - INR)) đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng amoxicilin với các thuốc chống đông máu dùng đường uống. Do đó, nên theo dõi tình trạng bệnh nhân khi sử dụng đồng thời với thuốc chống đông máu. Điều chỉnh liều thuốc chống đông máu dùng đường uống (nếu cần) để duy trì mức độ chống đông máu mong muốn.

Allopurinol:

- Sử dụng đồng thời allopurinol với amoxicilin làm tăng đáng kể tỷ lệ phát ban so với những bệnh nhân chỉ dùng amoxicilin đơn lẻ. Chưa rõ hiện tượng phát ban này là do allopurinol hay do tăng acid uric máu ở bệnh nhân. Chưa có dữ liệu về việc sử dụng đồng thời NIFLAD S với allopurinol.

Thuốc tránh thai dùng đường uống:

- NIFLAD S có thể làm biến đổi hệ vi khuẩn đường ruột, dẫn đến làm giảm tái hấp thu estrogen ở ruột và giảm hiệu quả của các thuốc tránh thai dùng đường uống dạng phối hợp estrogen/progesteron.

Các xét nghiệm chẩn đoán:

- Nồng độ amoxicilin trong nước tiểu cao có thể gây dương tính giả xét nghiệm glucose trong nước tiểu bằng phương pháp Clinitest, dung dịch Benedict hoặc dung dịch Fehling. Vì vậy, trong thời gian điều trị với NIFLAD S, nên sử dụng phương pháp dùng enzym glucose oxidase khi cần xét nghiệm glucose trong nước tiểu
- Sử dụng amoxicilin ở phụ nữ có thai làm giảm thoái qua nồng độ estriol liên hợp toàn phần, estriol - glucuronid, estron liên hợp và estradiol trong huyết tương.

Tương kỵ của thuốc:

Do chưa có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.



TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Xem thêm thông tin của các tác dụng không mong muốn dưới đây ở mục *Cảnh báo và thận trọng* khi dùng thuốc.

- Phản ứng dị ứng nghiêm trọng, bao gồm sốc phản vệ.
- Phản ứng không mong muốn nghiêm trọng trên da (SCAR).
- Hội chứng viêm ruột kích thích do thuốc (DIES).
- Rối loạn chức năng gan.
- Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile* (CDAD).

Các tác dụng không mong muốn được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng:

Đã tiến hành hai thử nghiệm lâm sàng đánh giá tính an toàn của thuốc chứa 600 mg amoxicilin/ 42,9 mg acid clavulanic (90 mg/ 6,4 mg/ kg/ ngày, uống mỗi 12 giờ) khi điều trị viêm tai giữa cấp tính cho trẻ em trong 10 ngày.

Nghiên cứu đầu tiên có sự tham gia của 521 bệnh nhi (3 tháng đến 50 tháng) cho thấy tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là nôn mửa (7%), sốt (6%), viêm da tiếp xúc (ví dụ: kích ứng da) (6%), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (4%) và tiêu chảy (4%). Triệu chứng tiêu chảy xảy ra ở 13% bệnh nhân, được xác định bởi việc đi ngoài phân lỏng 3 lần trở lên trong một ngày hoặc 2 lần mỗi ngày trong 2 ngày liên tiếp.

Nghiên cứu thứ hai được tiến hành trên 450 bệnh nhi (3 tháng đến 12 tuổi) trong 10 ngày để so sánh tính an toàn của thuốc chứa 600 mg amoxicilin/ 42,9 mg acid clavulanic (90 mg/ 6,4 mg/ kg/ ngày, uống mỗi 12 giờ) với thuốc chứa amoxicilin/ acid clavulanic với tỉ lệ 7/1 (45 mg/ 6,4 mg/ kg/ ngày, uống mỗi 12 giờ). Kết quả cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có 1 hoặc nhiều tác dụng không mong muốn giữa 2 thuốc không khác biệt có ý nghĩa thống kê, trong đó các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất của thuốc chứa 600 mg amoxicilin/ 42,9 mg acid clavulanic và thuốc so sánh chứa amoxicilin/ acid clavulanic với tỉ lệ 7/1 là ho (12% so với 7%), nôn mửa (7% so với 8%), viêm da tiếp xúc (ví dụ: kích ứng da, 6% so với 5%), sốt (6% so với 4%) và nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (3% so với 9%). Tỷ lệ tiêu chảy (được ghi nhận khi có các biểu hiện như đã đề cập trong nghiên cứu đầu tiên) của thuốc chứa 600 mg amoxicilin/ 42,9 mg acid clavulanic (11%) không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với thuốc chứa amoxicilin/ acid clavulanic với tỉ lệ 7/1 (9%). Trong đó, 2 bệnh nhân trong nhóm sử dụng thuốc chứa 600 mg amoxicilin/ 42,9 mg acid clavulanic và 1 bệnh nhân trong nhóm sử dụng thuốc chứa amoxicilin/ acid clavulanic với tỉ lệ 7/1 đã rút khỏi điều trị do tiêu chảy.

Các tác dụng không mong muốn được ghi nhận trong quá trình lưu hành:

Các tác dụng không mong muốn dưới đây được ghi nhận trong thời gian lưu hành trên thị trường của thuốc chứa amoxicilin/ acid clavulanic, bao gồm thuốc chứa 600 mg amoxicilin/ 42,9 mg acid clavulanic. Các tác dụng không mong muốn này được ghi nhận từ các báo cáo tự nguyện với tổng số bệnh nhân sử dụng chưa biết rõ, do đó chưa thể ước tính được tần suất của tác dụng không mong muốn.



Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn
	Hội chứng viêm ruột kích thích do thuốc (DIES), tiêu chảy, buồn nôn, nôn, khó tiêu, viêm dạ dày, viêm miệng, viêm lưỡi, lưỡi “có lông” đen, nhiễm nấm <i>Candida</i> niêm mạc, viêm ruột, viêm đại tràng xuất huyết/ giả mạc. Viêm đại tràng giả mạc có thể xảy ra trong hoặc sau khi điều trị bằng kháng sinh.
Hệ miễn dịch	Phản ứng quá mẫn, phản ứng phản vệ/ phản ứng dạng phản vệ (bao gồm sốc phản vệ), phù mạch, phản ứng giống bệnh huyết thanh (mày đay hoặc phát ban da kèm theo viêm khớp, đau khớp, đau cơ và sốt thường xuyên), viêm mạch quá mẫn.
Da và tổ chức dưới da	Phát ban, ngứa, mày đay, hồng ban đa dạng, SJS, TEN, DRESS, AGEP, viêm da tróc vảy, bệnh da IgA bong nước thành dải (linear IgA bullous dermatosis).
Gan mật	Tăng trung bình AST (SGOT) và/ hoặc ALT (SGPT). Rối loạn chức năng gan hiếm gặp bao gồm tăng transaminase huyết thanh (AST và/ hoặc ALT), bilirubin huyết thanh và/ hoặc phosphatase kiềm. Các tác dụng không mong muốn này thường gặp hơn ở người cao tuổi, nam giới hoặc bệnh nhân điều trị kéo dài. Sinh thiết gan cho thấy các thay đổi bao gồm ứ mật, thay đổi tế bào gan, hoặc vừa ứ mật vừa thay đổi tế bào gan. Rối loạn chức năng gan có thể xảy ra trong hoặc sau vài tuần ngừng điều trị. Rối loạn chức năng gan có thể nghiêm trọng và thường hồi phục. Một số trường hợp tử vong đã được ghi nhận.
Thận và đường tiết niệu	Viêm thận kẽ, tiểu máu và tinh thể niệu (xem mục <i>Quá liều và cách xử trí</i>).
Máu và hệ bạch huyết	Thiếu máu bao gồm thiếu máu tán huyết, giảm tiểu cầu, phát ban xuất huyết giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ái toan, giảm bạch cầu và mất bạch cầu hạt. Các tác dụng không mong muốn này được cho là biểu hiện quá mẫn và thường hồi phục sau khi ngừng thuốc. Tăng thời gian prothrombin khi dùng đồng thời với thuốc chống đông máu.
Hệ thần kinh	Kích động, lo lắng, thay đổi hành vi, viêm màng não vô khuẩn, lú lẫn, co giật, chóng mặt, mất ngủ, tăng động có hồi phục.
Khác	Răng bị đổi màu (nâu, vàng hoặc xám) và chủ yếu xảy ra ở trẻ em. Tác dụng không mong muốn này hầu hết có thể giảm bớt hoặc loại bỏ bằng cách đánh răng hoặc làm sạch răng.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Quá liều:

Các triệu chứng quá liều chủ yếu trên đường tiêu hóa bao gồm đau dạ dày và đau bụng, nôn mửa và tiêu chảy. Phát ban, hiệu động thái quá hoặc buồn ngủ cũng đã được ghi nhận ở một số ít bệnh nhân.

- Một nghiên cứu tiền cứu được tiến hành tại một trung tâm kiểm soát chất độc trên 51 bệnh nhân nhi cho thấy quá liều dưới 250 mg amoxicilin/ kg không có các triệu chứng lâm sàng đáng kể và không cần loại bỏ thuốc ra khỏi dạ dày.
- Viêm thận kẽ dẫn đến suy thận thiếu niệu đã xảy ra ở một số ít bệnh nhân sau khi dùng quá liều amoxicilin. Tiểu ra tinh thể trong một số trường hợp dẫn đến suy thận cũng đã được báo cáo sau khi dùng quá liều amoxicilin ở người lớn và trẻ em.
- Suy giảm chức năng thận thường hồi phục sau khi ngừng thuốc. Tăng huyết áp thường xảy ra ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận do giảm độ thanh thải của amoxicilin và acid clavulanic.

Cách xử trí:

- Ngừng sử dụng thuốc, tiến hành điều trị triệu chứng và hỗ trợ nếu cần. Nếu quá liều mới xảy ra và không có chống chỉ định, có thể gây nôn hoặc các biện pháp khác để loại bỏ thuốc ra khỏi dạ dày.
- Cần cung cấp đủ nước cho cơ thể và duy trì bài niệu để giảm nguy cơ tiểu ra tinh thể amoxicilin.
- Có thể loại bỏ cả amoxicilin và acid clavulanic khỏi vòng tuần hoàn bằng phương pháp thẩm phân máu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Phối hợp của kháng sinh nhóm penicilin với chất ức chế beta - lactamase.

Mã ATC: J01CR02.

Cơ chế tác động:

- NIFLAD S là thuốc kháng sinh uống có thành phần phối hợp gồm amoxicilin (kháng sinh bán tổng hợp) và acid clavulanic (chất ức chế enzym β - lactamase).
- Amoxicilin là kháng sinh bán tổng hợp có phổ diệt khuẩn rộng đối với nhiều vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Tuy nhiên, amoxicilin dễ bị phân hủy bởi enzym β - lactamase, do đó phổ kháng khuẩn không bao gồm những vi khuẩn sinh enzym này.
- Acid clavulanic là một β - lactamase liên quan về mặt cấu trúc với các penicilin, có khả năng vô hiệu hóa nhiều loại enzym β - lactamase thường gặp ở các vi sinh vật kháng penicilin và cephalosporin, đặc biệt có hoạt tính tốt chống lại các enzym β - lactamase qua trung gian plasmid quan trọng trong lâm sàng (tác nhân thường gây ra tình trạng kháng thuốc do chuyển đổi gen). Acid clavulanic trong NIFLAD S giúp bảo vệ amoxicilin khỏi sự phân hủy bởi các enzym β - lactamase và mở rộng phổ kháng khuẩn của amoxicilin, bao gồm các vi khuẩn kháng amoxicilin và các thuốc khác nhóm β - lactamase. Do đó, NIFLAD S có các tính chất đặc trưng của hoạt chất kháng khuẩn phổ rộng và chất ức chế enzym β - lactamase.



Phối hợp amoxicilin/ acid clavulanic đã được chứng minh có hoạt tính chống lại hầu hết các chủng vi sinh vật phân lập sau đây, cả trong *in vitro* và trong lâm sàng (xem mục *Chỉ định*).

Phổ kháng khuẩn:

- Vi khuẩn Gram dương: *Streptococcus pneumoniae* (bao gồm các chủng có MIC penicillin $\leq$ 2 microgram/ mL).
- Vi khuẩn Gram âm: *Haemophilus influenzae* (bao gồm các chủng sinh enzym β - lactamase), *Moraxella catarrhalis* (bao gồm các chủng sinh enzym β - lactamase).
 - Ít nhất 90% các vi khuẩn sau có MIC *in vitro* nhỏ hơn hoặc bằng điểm gãy nhạy cảm (the susceptible breakpoint) đối với amoxicilin/ acid clavulanic, tuy nhiên chưa có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát trên lâm sàng về tính an toàn, hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi các vi sinh vật này:
 - + Vi khuẩn Gram dương: *Staphylococcus aureus* (bao gồm các chủng sinh enzym β - lactamase), *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes* không sinh enzym β - lactamase), do đó nhạy cảm với amoxicilin khi sử dụng riêng lẻ. Các thử nghiệm lâm sàng đầy đủ và có kiểm soát đã chứng minh hiệu quả của amoxicilin riêng lẻ trong điều trị một số bệnh nhiễm khuẩn trên lâm sàng do *S. pyogenes*.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

- Nghiên cứu dược động học được tiến hành trên 19 bệnh nhi từ 8 tháng đến 11 tuổi khi sử dụng thuốc chứa amoxicilin/ acid clavulanic có hàm lượng 600 mg/ 42,9 mg với liều 45 mg amoxicilin/ kg mỗi 12 giờ cùng với bữa ăn nhẹ hoặc bữa ăn chính. Giá trị trung bình trong huyết tương của các thông số dược động học của amoxicilin và acid clavulanic được ghi nhận như sau:

Thông số	Amoxicilin	Acid clavulanic
C _{max} (microgram/ mL)	15,7 $\pm$ 7,7	1,7 $\pm$ 0,9
T _{max} (giờ)	2,0 (1,0 - 4,0)	1,1 (1,0 - 4,0)
AUC _(0-T) (microgram.giờ/ mL)	59,8 $\pm$ 20,0	4,0 $\pm$ 1,9
T _{1/2} (giờ)	1,4 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,3
CL/F (L/ giờ/ kg)	0,9 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 1,1

Ghi chú: Trung bình số học $\pm$ độ lệch chuẩn, ngoại trừ giá trị T_{max} là trung vị (khoảng).

- Chưa nghiên cứu ảnh hưởng của thức ăn đến sự hấp thu qua đường uống của thuốc chứa 600 mg amoxicilin và 42,9 mg acid clavulanic.
- Khoảng 50 - 70% amoxicilin và 25 - 40% acid clavulanic được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu trong 6 giờ đầu sau khi dùng 10 mL hỗn dịch thuốc chứa amoxicilin/ acid clavulanic với hàm lượng 250 mg amoxicilin/ 5 mL.
- Dùng đồng thời với probenecid có thể làm chậm thải trừ amoxicilin, nhưng không ảnh hưởng đến sự thải trừ của acid clavulanic qua thận.
- Tỷ lệ liên kết với protein huyết thanh của thuốc chứa 600 mg amoxicilin và 42,9 mg acid clavulanic thấp, khoảng 25% đối với acid clavulanic và 18% đối với amoxicilin.



Sử dụng thuốc chứa amoxicilin/ acid clavulanic có hàm lượng 600 mg/ 42,9 mg cho các bệnh nhi từ 9 tháng đến 8 tuổi với một liều duy nhất 45 mg amoxicilin/ kg, thu được dữ liệu được động học của amoxicilin trong huyết tương và dịch tai giữa (Middle Ear Fluid - MEF) như sau:

Thời gian		Nồng độ amoxicilin trong huyết tương (microgram/ mL)	Nồng độ amoxicilin trong dịch tai giữa (microgram/ mL)
1 giờ	Trung bình	7,7	3,2
	Trung vị	9,3	3,5
	Khoảng	1,5 - 14,0 (với n = 5)	0,2 - 5,5 (với n = 4)
2 giờ	Trung bình	15,7	3,3
	Trung vị	13,0	2,4
	Khoảng	11,0 - 25,0 (với n = 7)	1,9 - 6 (với n = 5)
3 giờ	Trung bình	13,0	5,8
	Trung vị	12,0	6,5
	Khoảng	5,5 - 21,0 (với n = 5)	3,9 - 7,4 (với n = 5)

Ghi chú: Thuốc được uống ngay trước khi ăn.

- Amoxicilin khuếch tán dễ dàng vào hầu hết các mô và dịch cơ thể, ngoại trừ dịch não và tủy sống. Kết quả của các thí nghiệm liên quan đến việc sử dụng acid clavulanic trên động vật cho thấy thuốc phân bố tốt vào các mô cơ thể tương tự như amoxicilin.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 1 túi x 12 gói x 1,6 g.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Không quá 30°C, tránh ẩm và ánh sáng.

HẠN DÙNG:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Tiêu chuẩn chất lượng: USP (Dược điển Mỹ)



Cơ sở sản xuất:

CHI NHÁNH CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM IMEXPHARM - NHÀ MÁY KHÁNG SINH CÔNG NGHỆ CAO VĨNH LỘC

Lô B15/I - B16/I, Đường 2A, Khu công nghiệp Vĩnh Lộc, Phường Bình Hưng Hòa B, Quận Bình Tân, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

Hotline: 1800 555 535

Email: imp@imexpharm.com