

Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

COLISTIMETATO DE SODIO ALTAN PHARMA 1 MILLÓN DE UI

(Colistimethat natri)

Bột đông khô pha dung dịch tiêm truyền

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thành phần công thức thuốc:

Mỗi lọ bột chứa:

Thành phần hoạt chất: Colistimethat natri 1.000.000 IU

Thành phần tá dược: Không có

Dạng bào chế:

Bột đông khô pha dung dịch tiêm truyền

Mô tả: Bột đông khô màu trắng

Chỉ định điều trị:

Chỉ sử dụng khi không dùng được những kháng sinh khác trong điều trị.

Colistimethat natri là kháng sinh dùng để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng đường hô hấp và tiết niệu do các vi khuẩn nhạy cảm với colistimethat natri.

Ngoài ra, còn điều trị bệnh nhiễm trùng phổi ở bệnh nhân xơ nang (dùng colistimethat natri dạng khí dung).

Cách dùng, liều dùng:

Đường dùng: Tiêm truyền tĩnh mạch hoặc đường khí dung.

Liều dùng:

Tiêm truyền tĩnh mạch:

Trẻ em và người lớn (bao gồm cả người cao tuổi):

Trọng lượng trên 60 kg: liều khuyến cáo từ 1.000.000 -2.000.000 IU/ngày, 3 lần/ngày, không dùng vượt quá liều tối đa là 6.000.000 IU/ngày.

Trọng lượng từ 60 kg trở xuống: Liều khuyến cáo là 50.000 IU/kg/ngày. Tối đa là 75.000 IU/kg/ngày. Tổng liều hàng ngày nên chia làm 3 lần, cách nhau khoảng mỗi 8 giờ.

Thời gian điều trị tối thiểu là 5 ngày.

Suy chức năng thận: Đối với suy thận vừa hoặc nặng và bài tiết colistimethat natri bị kéo dài. Do đó, liều lượng và khoảng thời gian liều dùng nên được điều chỉnh để ngăn ngừa sự tích lũy thuốc trong cơ thể. Bảng dưới đây là hướng dẫn để thay đổi chế độ liều ở những bệnh nhân có khối lượng cơ thể 60 kg trở lên.

Liều đề nghị điều chỉnh trong suy thận:

Mức độ suy thận	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Trên 60 kg trọng lượng cơ thể
Nhẹ	20-50	1.000.000 – 2.000.000 IU, cách mỗi 8 giờ
Trung bình	10-20	1.000.000 IU, cách mỗi 12-18 giờ

Nặng	<10	1.000.000 IU, cách mỗi 18-24 giờ
------	-----	----------------------------------

Đường khí dung:

Ở những bệnh nhân bị xơ nang, các liều khuyến cáo cho cả trẻ em trên 2 tuổi và người lớn là 1.000.000 -2.000.000 IU, hai lần một ngày. Liều này có thể được tăng tối đa lên đến 2.000.000 IU ba lần một ngày (tổng liều hàng ngày tối đa 6.000.000 IU) trong các trường hợp nhiễm trùng thường xuyên xảy ra.

Nếu bệnh nhân bị xơ nang nhận được phương pháp điều trị khác như vật lý trị liệu hoặc phương pháp điều trị khác cho đường hô hấp (ví dụ thuốc giãn phế quản), cần lưu ý rằng colistimethat natri nên được dùng sau những phương pháp điều trị này.

Cách dùng:

Tiêm truyền tĩnh mạch:

Dung dịch colistimethat natri để truyền tĩnh mạch cần sử dụng ngay sau khi pha.

Kiểm tra bằng mắt dung dịch thuốc trước khi sử dụng để phát hiện các hạt bụi có thể nhìn thấy trong dung dịch trước khi dùng và loại bỏ dung dịch thuốc trong trường hợp thuốc có bụi.

Dung dịch tương thích: natri clorid 0,9% và nước cất pha tiêm.

Đường khí dung:

Nên pha loãng colistimethat Natri 1.000.000 IU với 2-4 ml nước cất pha tiêm.

Chống chỉ định:

Người bệnh dị ứng với colistimethat natri (colistin) hoặc polymyxin.

Người bị bệnh nhược cơ nặng như yếu cơ nặng và mệt mỏi.

Người bệnh bị suy thận nặng, người bệnh đang dùng thuốc khác độc đối với thận.

Trẻ em dưới 2 tháng tuổi.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Người bị bệnh nhược cơ nặng như yếu cơ nặng và mệt mỏi.

Người bệnh bị suy thận nặng, người bệnh đang dùng thuốc khác độc đối với thận.

Khi cần điều trị với các kháng sinh khác có thể làm tăng nguy cơ tổn thương đến thận hoặc gây ra tác dụng phụ ở não như chóng mặt hoặc thay đổi thị giác.

Người bệnh bị suy thận nặng, cần thiết phải giảm liều.

Người bệnh có chuyển hóa porphyrin (bệnh chuyển hóa hiếm có ở một số người từ khi sinh ra).

Người bệnh xơ nang, có thể dùng thuốc này ở dạng khí dung. Trong trường hợp này, ho và co thắt phế quản (khó thở) có thể xuất hiện, vì vậy dùng đường khí dung nên được thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ.

Thuốc có thể gây ức chế thần kinh - cơ (liệt) ở người bệnh mắc bệnh phổi mạn tính, có thể dẫn đến tử vong do ngừng thở.

Dùng thuốc dài ngày có thể dẫn đến phát triển quá mức các vi khuẩn không nhạy cảm, đặc biệt *Proteus*.

Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác:

Sử dụng đồng thời colistimethat natri với các thuốc khác có tiềm năng gây độc thần kinh và/hoặc độc trên thận nên tránh, bao gồm các thuốc kháng sinh aminoglycosid như gentamicin, amikacin,

netilmicin và tobramycin. Có thể có nguy cơ độc tính trên thận tăng nếu dùng đồng thời với thuốc kháng sinh cephalosporin. Đặc biệt, bạn nên thông báo cho bác sĩ nếu bạn đang dùng bất kỳ loại thuốc khác (chủ yếu là kháng sinh) có thể ảnh hưởng đến chức năng thận hoặc gây chóng mặt, rối loạn thị giác hoặc nhầm lẫn, bao gồm thuốc không cần toa bác sĩ.

Các thuốc ức chế thần kinh cơ và ether nên được sử dụng hết sức thận trọng ở những bệnh nhân dùng colistimethat natri.

Tính tương kỵ: Tránh trộn lẫn thuốc với dung dịch tiêm truyền, thuốc tiêm và dung dịch khí dung khác có liên quan đến colistimethat natri.

Phụ nữ mang thai và cho con bú:

Mang thai:

Colistimethat natri có thể đi qua nhau thai, thuốc chỉ sử dụng trong thời kỳ mang thai khi lợi ích tiềm năng vượt trội so với nguy hại có thể có đối với thai nhi.

Cho con bú:

Không nên dùng colistimethat natri trong thời kỳ cho con bú. Dùng thuốc theo hướng dẫn của bác sĩ.

Tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy:

Colistimethat natri có thể gây chóng mặt, nhầm lẫn, hoặc rối loạn thị giác, không nên lái xe hoặc sử dụng máy móc nguy hiểm khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn:

Colistimethat natri có thể gây ra các tác dụng không mong muốn ảnh hưởng chủ yếu đến chức năng của thận, hệ thần kinh.

Khoảng 20% người bệnh dùng colistin bị các tác dụng có hại cho thận. Ngoài tác dụng phụ hay gặp nhất là hoại tử ống thận, còn gặp cả viêm thận kẽ. Dùng thuốc liều cao, kéo dài, suy thận là các yếu tố dễ gây hại cho thận. Các tổn thương thận do colistin gây ra thường hồi phục được nhưng có trường hợp vẫn nặng lên sau khi đã ngưng dùng thuốc.

Thường gặp $ADR > 1/100$:

Phản ứng dị ứng: Sốt do thuốc. Cũng như các polymyxin khác, colistin kích ứng phế quản do có tác dụng gây giải phóng histamin. Phản ứng này có thể xảy ra rất nhanh và điều trị bằng thuốc gây giãn phế quản không tác dụng.

Hệ thần kinh (có tới 7% người bệnh có chức năng thận bình thường bị ảnh hưởng): Tê quanh môi, rối loạn vận mạch, hoa mắt. Ở bệnh nhân suy thận, có thể xuất hiện các độc tính nghiêm trọng với các hệ thần kinh như: Lú lẫn, hôn mê, loạn thần, co giật.

Thận: Suy thận hồi phục được

Ít gặp $1/1000 < ADR < 1/100$:

Phản ứng dị ứng: Phát ban sần, tổn thương da.

Hệ thần kinh: Mất điều hòa vận động, co giật, mất phương hướng, ngừng thở.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa, viêm ruột kết màng giả.

Tại chỗ: Đau tại chỗ tiêm

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$:

Suy thận (khi dùng liều >10 000 000 đvqd/ngày) có thể phục hồi sau khi ngừng colistin.

Kích ứng màng não (tiêm thuốc vào ống tủy).

Điếc, tổn thương ốc tai (khi nhỏ thuốc qua màng nhĩ bị thủng).

Gây ức chế thần kinh – cơ.

Độc tính trên gan.

Giảm bạch cầu hạt.

Thông báo cho bác sĩ hoặc được sự đồng ý những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều và cách xử trí:

Quá liều:

Dùng quá liều có thể dẫn đến phong tỏa thần kinh cơ, có thể dẫn đến yếu cơ, ngưng thở và có thể ngưng hô hấp. Quá liều cũng có thể gây suy thận cấp đặc trưng bởi lượng nước tiểu giảm và làm tăng nồng độ BUN và creatinin trong huyết thanh.

Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều:

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Kiểm soát bằng điều trị hỗ trợ và các biện pháp để tăng tỷ lệ bài xuất colistimethat, ví dụ mannitol lợi tiểu, lọc máu kéo dài hoặc thẩm phân phúc mạc.

Thông tin về dược lý, lâm sàng:

Đặc tính dược lực học:

Phân loại tác động dược lý: là kháng sinh thuộc nhóm polymyxin, kháng khuẩn dùng toàn thân.

Mã ATC: J01XB01

Cơ chế tác dụng:

Colistimethat (còn gọi là colistin) là một kháng sinh đa peptid vòng có nguồn gốc từ vi khuẩn *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* và thuộc nhóm polymyxin. Các kháng sinh nhóm polymyxin là những tác nhân ion dương có tác dụng làm tổn hại đến màng tế bào và gây chết vi khuẩn. Polymyxin được chọn lọc cho các vi khuẩn Gram âm có màng ngoài kỵ nước.

Tính đề kháng:

Vi khuẩn đề kháng bằng cách thay đổi các nhóm lipopolysaccharid phosphat do thay thế ethanolamin hoặc aminoarabinose. Vi khuẩn Gram âm đề kháng tự nhiên, chẳng hạn như *Proteus mirabilis* và *Burkholderia cepacia*, biểu hiện thay thế hoàn toàn lipid phosphat của vi khuẩn bằng ethanolamin hoặc aminoarabinose.

Kháng chéo giữa colistimethat và polymyxin B sẽ xảy ra. Do cơ chế hoạt động của nhóm polymyxin khác so với các kháng sinh khác, khả năng kháng colistimethat và polymyxin bởi cơ chế chọn lọc trên sẽ không xảy ra đề kháng với các loại thuốc khác.

Mối liên quan P_K / P_D :

Polymyxin đã được báo cáo là có tác dụng diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ lên các vi khuẩn nhạy cảm. FAUC / MIC có tương quan với hiệu quả lâm sàng.

Các giá trị ngưỡng EUCAST:

	Nhạy cảm (S)	Kháng (R) ^a
Acinetobacter	$S \leq 2$	$R > 2$ mg/L
Enterobacteriaceae	$S \leq 2$	$R > 2$ mg/L
Pseudomonas spp	$S \leq 4$	$R > 4$ mg/L

^a Các ngưỡng áp dụng cho liều 2 000 000 – 3 000 000 IU x 3. Dừng liều tại 9 000 000 IU khi cần thiết.

Tính nhạy cảm:

Tỷ lệ đề kháng có thể khác nhau tùy thuộc về mặt địa lý và theo thời gian đối với các chủng vi khuẩn chọn lọc và thông tin vùng về đề kháng là cần thiết, đặc biệt khi điều trị nhiễm khuẩn nặng.

Khi cần thiết, nên tham khảo ý kiến của chuyên gia nếu tỷ lệ kháng địa phương cao đến mức tác dụng của thuốc trong một số nhiễm khuẩn không còn đảm bảo nữa.

Các chủng vi khuẩn nhạy cảm thường gặp :

Chủng *Acinetobacter**

Chủng *Citrobacter*

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Pseudomonas aeruginosa

Chủng ít đề kháng:

Chủng *Enterobacter*

Chủng *Klebsiella*

Chủng từng đề kháng:

Chủng *Brucella*

Burkholderia cepacia và các chủng vi khuẩn có liên quan.

Chủng *Neisseria*

Chủng *Proteus*

Chủng *Providencia*

Chủng *Serratia*

Vi khuẩn kỵ khí:

Tất cả các vi khuẩn Gram dương

* Lưu ý: các chứng minh *in-vitro* về tính nhạy cảm có thể không dự đoán đáng tin cậy hiệu quả điều trị đối với các loài *Acinetobacter spp.*

Đặc tính dược động học:

Hấp thu:

Thông tin về dược động học của colistimethat natri (CMS) và colistin còn rất hạn chế. Có các dấu hiệu cho thấy dược động học ở những bệnh nhân bị bệnh nặng cũng khác với bệnh nhân rối loạn về sinh lý ít trầm trọng và khác với ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Các dữ liệu sau đây được dựa trên các nghiên cứu sử dụng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) để xác định nồng độ colistimethat natri/ colistin trong huyết tương.

Sau khi truyền tĩnh mạch colistimethat natri, tiền chất không hoạt tính được chuyển thành colistin hoạt tính. Nồng độ đỉnh của colistin trong huyết tương đã xuất hiện chậm đến 7 giờ sau khi dùng colistimethat natri ở những bệnh nhân nặng.

Hấp thu rất kém ở đường tiêu hóa (chỉ khoảng 0,5%) và không được hấp thu qua da lành.

Khi dùng thuốc qua máy xông, sự hấp thu thuốc biến đổi phụ thuộc vào kích thước hạt khí dung, hệ thống máy xông và tình trạng phổi. Nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân có các nhiễm khuẩn khác nhau đã ghi nhận nồng độ thuốc trong huyết thanh từ 0 đến nồng độ có khả năng điều trị là 4mg/lít trở lên. Vì vậy, khả năng hấp thu thuốc toàn thân luôn luôn cần được lưu ý khi điều trị cho bệnh nhân bằng đường khí dung.

Phân bố:

Thể tích phân bố của colistin thấp ở những người khỏe mạnh và tương đương với dịch ngoại bào (ECF). Thể tích phân bố được mở rộng một cách hợp lý ở những người bị bệnh nặng. Gắn kết protein trung bình và giảm ở nồng độ cao hơn. Trong trường hợp không viêm màng não, thuốc thâm nhập vào dịch não tủy (CSF) ít, nhưng tăng khi viêm màng não.

Colistimethat natri và colistin biểu hiện tuyến tính về dược động học ở khoảng liều liên quan lâm sàng.

Sau khi dùng thuốc cho bệnh nhân xơ nang (CF) liều 7,5 mg /kg /ngày chia làm nhiều lần, truyền tĩnh mạch 30 phút để ở trạng thái ổn định, Cmax được xác định là 23 ($\pm$ 6) mg /lít và Cmin lúc 8 giờ là 4,5 ($\pm$ 4) mg/lít. Trong một nghiên cứu khác ở bệnh nhân xơ nang (CF) dùng 2 triệu đơn vị mỗi 8 giờ trong 12 ngày, nồng độ tối đa Cmax là 12,9 mg/lít (5,7-29,6 mg/lít) và nồng độ tối thiểu Cmin là 2,76 mg/lít (1,0-6,2 mg/lít). Những người tình nguyện khỏe mạnh được tiêm bolus 150 mg (khoảng 2 triệu đơn vị), nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 18mg/lít được quan sát 10 phút sau khi tiêm.

Thuốc gắn kết với protein thấp. Polymyxin tồn tại trong gan, thận, não, tim và cơ bắp. Một nghiên cứu ở những bệnh nhân xơ nang (CF) ước tính thể tích phân phối ở trạng thái ổn định là 0,09 lít/kg.

Chuyển dạng sinh học:

Colistimethat natri được chuyển đổi trong cơ thể. 80% liều dùng có thể được phục hồi dưới dạng không đổi trong nước tiểu, và không có sự bài tiết qua mật, có thể giả định rằng thuốc còn lại bị bất hoạt trong các mô. Cơ chế chưa được biết rõ.

Thải trừ:

Người ta ước tính khoảng 30% lượng colistimethat natri được chuyển thành colistin ở những người khỏe mạnh, độ thanh thải của colistimethat natri phụ thuộc vào độ thanh thải creatinin và do chức năng thận giảm, phần lớn colistimethat natri chuyển thành colistin. Ở các bệnh nhân chức năng thận rất kém (độ thanh thải creatinin <30 ml/phút), khoảng chuyển đổi có thể lên tới 60 -70%. Colistimethat natri được đào thải chủ yếu qua thận thông qua lọc cầu thận. Ở các đối tượng khỏe mạnh, 60% đến 70% colistimethat natri bài xuất ở dạng không đổi trong nước tiểu trong vòng 24 giờ.

Đặc tính thải trừ của colistin hoạt tính chưa đầy đủ. Colistin trải qua tái hấp thu rộng rãi ở ống thận và có thể được làm sạch không phải ở thận hoặc trải qua chuyển hóa ở thận với tiềm năng tích tụ ở thận. Độ thanh thải colistin giảm ở suy thận, có thể do tăng chuyển đổi của colistimethat natri.

Thời gian bán thải của colistin ở những người khỏe mạnh và ở những người bị xơ nang được báo cáo là khoảng 3 giờ và 4 giờ, tương ứng, với độ thanh thải toàn phần khoảng 3 lít/giờ. Ở những bệnh nhân nặng, thời gian bán thải đã được báo cáo kéo dài đến 9-18 giờ.

Sự thải trừ colistimethat natri sau khi dùng đường khí dung chưa được nghiên cứu. Một nghiên cứu ở những bệnh nhân xơ nang không phát hiện bất kỳ colistimethat natri trong nước tiểu sau khi dùng 1 triệu đơn vị dùng đường khí dung hai lần mỗi ngày trong 3 tháng.

Được động học của colistimethat natri tương tự ở trẻ em và người lớn, bao gồm cả người già có chức năng thận được xem là bình thường. Dữ liệu có sẵn còn hạn chế khi sử dụng ở trẻ sơ sinh cho thấy rằng được động học tương tự như ở trẻ em và người lớn nhưng khả năng nồng độ đỉnh trong huyết thanh cao hơn và thời gian bán thải kéo dài, ở những bệnh nhân nhi này cần được xem xét và theo dõi nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Lưu ý đặc biệt khi loại bỏ và các xử lý khác:

Thông thường máy xông phân tử hóa (jet) hay máy siêu âm (ultrasonic) hay máy được ưu tiên dùng để xông kháng sinh. Các máy xông này sinh ra các phân tử khí hô hấp có phạm vi đường kính khoảng 0,5-5,0 micron khi dùng với thiết bị nén phù hợp. Tuân thủ theo hướng dẫn của nhà sản xuất khi thao tác và vệ sinh máy xông và thiết bị nén.

Tính tương thích: Dung dịch tương thích: natri clorid 0,9% và nước cất pha tiêm.

Quy cách đóng gói: Hộp 10 lọ bột đông khô.

Điều kiện bảo quản của thuốc: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

Hạn sử dụng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Dung dịch Colistimethat natri sau khi pha nên sử dụng ngay. Nếu chưa dùng ngay, có thể được bảo quản không quá 24 giờ ở nhiệt độ từ 2°C - 8°C.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

Tên và địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

ALTAN PHARMACEUTICALS, S.A.

Địa chỉ: Avda. de la Constitución, 198-199, Poligono Industrial Monte Boyal, Casarrubios del Monte, 45950 Toledo España/Spain /Tây Ban Nha.

