



Hướng dẫn sử dụng thuốc

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Tên thuốc: Aciste 2 MIU

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

THUỐC ĐỘC

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

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

Không dùng khi thuốc đã hết hạn sử dụng, biến màu ...

3. Thành phần công thức thuốc

Thành phần được chất

Colistimethat natri 2.000.000 IU.

Thành phần tá dược

Không có.

4. Dạng bào chế: Thuốc bột pha tiêm.

Mô tả dạng bào chế: Thuốc đóng trong lọ thủy tinh trung tính, nút kín bằng nút cao su, nắp ngoài bằng nhôm gắn nhựa màu. pH của thuốc sau khi pha trong nước không có carbon dioxid (có nồng độ 125.000 I.U. (IU)/mL): từ 6,5 đến 8,5.

5. Chỉ định

Chỉ sử dụng khi không dùng được những thuốc khác trong các điều trị sau:

Nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram âm: Nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não, nhiễm khuẩn thận, nhiễm khuẩn đường niệu - sinh dục do các vi khuẩn nhạy cảm.

6. Cách dùng, liều dùng

Nên tính đến mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn cũng như đáp ứng lâm sàng khi đưa ra liều dùng và thời gian điều trị. Nên tuân thủ hướng dẫn điều trị.

Liều lượng được biểu thị bằng mg Colistin base có hoạt tính (CBA). Bảng quy đổi từ Colistimethat natri (CMS) tính bằng IU sang mg CMS cũng như mg CBA nằm ở cuối mục này.

CÁCH DÙNG

TIÊM TĨNH MẠCH, TIÊM TRUYỀN TĨNH MẠCH

1. Tiêm chậm—Ngắt quãng trực tiếp một nửa tổng liều hàng ngày trong khoảng thời gian từ 3 đến 5 phút sau mỗi 12 giờ.

2. Tiêm chậm—Truyền liên tục một nửa tổng liều hàng ngày trong vòng 3 đến 5 phút. Thêm một nửa còn lại của tổng liều hàng ngày của Aciste vào dung dịch NaCl 0,9%.

Không có đủ dữ liệu để khuyến nghị sử dụng Aciste với các loại thuốc khác hoặc ngoài dung dịch tiêm truyền trên.

Dùng nửa sau của tổng liều hàng ngày bằng cách truyền tĩnh mạch chậm, bắt đầu từ 1 đến 2 giờ sau liều ban đầu, trong 22 đến 23 giờ tiếp theo. Khi có suy giảm chức năng thận, giảm tốc độ tiêm truyền tùy theo mức độ suy thận.

Việc lựa chọn dung dịch tiêm tĩnh mạch và thể tích được quyết định bởi nhu cầu về nước và chất điện giải.

TIÊM BẮP

1. Đối với tiêm bắp, sử dụng bằng cách tiêm bắp sâu vào một khối lượng cơ lớn (như cơ mông hoặc phần bên của đùi).

Thuốc đã pha với dung dịch NaCl 0,9% nên được dùng ngay và thời gian tiêm truyền không được kéo dài quá 24 giờ.

LIỀU DÙNG

Người lớn và bệnh nhi — Tiêm tĩnh mạch, tiêm truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp:

Liều dùng của Aciste nên là 75.000 đến 150.000 IU (tương đương 2,5 đến 5 mg colistin)/kg mỗi ngày, chia làm 2 đến 4 lần cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường, tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn.

Ở những người béo phì, liều lượng nên dựa trên trọng lượng cơ thể lý tưởng.

Liều hàng ngày và tần suất nên được giảm đối với bệnh nhân suy thận. Các sửa đổi đề xuất về liều lượng cho bệnh nhân suy thận được trình bày trong Bảng 1.

BẢNG 1. Đề xuất sửa đổi bảng kê liều dùng Aciste cho người lớn bị suy giảm chức năng thận

	Mức độ suy thận			
	Bình thường	Nhẹ	Trung bình	Nặng
Độ thanh thải creatinin (mL/phút)	≥80	50-79	30-49	10-29
Bảng kê liều dùng	2,5 - 5 mg/kg, chia thành 2 đến 4 liều mỗi ngày	2,5 - 3,8 mg/kg, chia làm 2 lần mỗi ngày	2,5 mg/kg, một lần mỗi ngày hoặc chia thành 2 lần mỗi ngày	1,5 mg/kg mỗi 36 giờ

Lưu ý: Tổng liều đề xuất hàng ngày được tính từ hoạt chất colistin.

Ở bệnh nhân lớn tuổi và bệnh nhân suy gan: Không cần điều chỉnh liều.

Bảng quy đổi liều từ IU sang mg:

Tại EU, liều lượng CMS phải được kê đơn và chỉ sử dụng dưới dạng IU. Nhãn sản phẩm ghi số lượng IU mỗi lọ.

Nhầm lẫn và sai sót trong dùng thuốc đã xảy ra do cách diễn đạt liều lượng khác nhau về hoạt lực. Liều lượng được biểu thị ở Hoa Kỳ và các nơi khác trên thế giới, dưới dạng miligam CBA (mg CBA).

Bảng quy đổi sau đây được chuẩn bị cho thông tin và các giá trị chỉ được coi là danh nghĩa và gần đúng.

Bảng quy đổi CMS

Hoạt lực		≈ khối lượng CMS (mg)*
IU	≈ mg CBA	
12.500	0.4	1
150.000	5	12
1.000.000	34	80
4.500.000	150	360
9.000.000	300	720

* Hoạt lực danh nghĩa của dược chất = 12.500 IU/mg.

7. Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng Aciste cho bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với thuốc hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

CẢNH BÁO

Liều hàng ngày tối đa được tính theo hoạt chất colistin không được quá 5 mg/kg/ngày với chức năng thận bình thường.

Rối loạn thần kinh thoáng qua có thể xảy ra. Bao gồm dị cảm quanh miệng hoặc tê, ngứa ran hoặc cảm giác kiến bò đầu chi, ngứa toàn thân, chóng mặt, hoa mắt và nói lắp. Vì những lý do này, bệnh nhân nên được cảnh báo không lái xe hoặc sử dụng máy móc nguy hiểm trong khi điều trị. Giảm liều lượng có thể làm giảm các triệu chứng. Không cần ngừng điều trị, nhưng những bệnh nhân như vậy cần được chăm sóc đặc biệt.

Độc tính trên thận có thể xảy ra và có thể là một tác dụng phụ thuộc vào liều lượng của colistimethat natri. Các biểu hiện của độc tính trên thận này có thể hồi phục sau khi ngừng kháng sinh.

Dùng quá liều có thể dẫn đến suy thận, yếu cơ và ngừng thở (xem mục 13). Xem mục 11 để dùng đồng thời với các thuốc kháng sinh khác và các thuốc curariform.

Ngừng hô hấp đã được báo cáo sau khi tiêm bắp colistimethat natri. Suy giảm chức năng thận làm tăng khả năng ngừng thở và phong tỏa thần kinh cơ sau khi dùng colistimethat natri. Do đó, điều quan trọng là phải tuân theo liều lượng khuyến nghị. Xem mục 6 để dùng cho bệnh nhân suy thận.

Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile* (CDAD) đã được báo cáo khi dùng gần như với tất cả các thuốc kháng sinh, bao gồm Aciste, và mức độ nghiêm trọng có thể từ tiêu chảy nhẹ đến tử vong do viêm ruột kết. Điều trị bằng các thuốc kháng sinh làm thay đổi hệ thực vật bình thường của ruột kết dẫn đến phát triển quá mức của *C. difficile*.

C. difficile tạo ra độc tố A và B góp phần tăng CDAD. Siêu độc tố sản sinh ra bởi các chủng *C. difficile* gây tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong, vì những bệnh nhiễm khuẩn này có thể không chịu được liệu pháp kháng sinh và có thể phải cắt bỏ. CDAD phải được xem xét ở tất cả các bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi sử dụng kháng sinh. Cần phải quan tâm bệnh sử kể từ khi CDAD được báo cáo đã xảy ra hơn hai tháng sau khi sử dụng các thuốc kháng sinh.

Nếu nghi ngờ hoặc xác nhận có CDAD, có thể cần ngừng việc sử dụng kháng sinh liên tục không nhằm mục đích chống lại *C. difficile*. Dùng chất lỏng và điện giải thích hợp, bổ sung protein, kháng sinh điều trị *C. difficile*, và đánh giá phẫu thuật nên được tiến hành theo chỉ định lâm sàng.

THẬN TRỌNG

Chung

Aciste thải trừ khỏi cơ thể chủ yếu qua thận. Nên dùng thận trọng ở người suy giảm chức năng thận. Nên cân nhắc việc dùng thuốc cho bệnh nhân cao tuổi bị suy giảm chức năng thận. Có thể dùng Aciste cho bệnh nhân suy thận, nhưng cần thận trọng khi dùng và giảm liều tương ứng với mức độ suy thận. Dùng lượng Aciste vượt quá công năng của thận sẽ làm tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh và có thể gây suy thận nặng hơn, nếu bắt đầu một đợt dùng thuốc mà không xem xét, có thể gây suy thận, suy thận cấp tính, nồng độ thuốc tăng thêm đến mức gây hại cho cơ thể. Tại thời điểm này, sự giao thoa của sự dẫn truyền thần kinh tại các mối nối thần kinh cơ có thể xảy ra gây yếu cơ và ngừng thở (xem mục 13).

Các dấu hiệu cho thấy sự phát triển suy giảm chức năng thận bao gồm: giảm lượng nước tiểu, tăng BUN và creatinin huyết thanh và giảm độ thanh thải creatinin. Nên ngừng điều trị với Aciste ngay nếu có dấu hiệu suy giảm chức năng thận. Tuy nhiên, nếu cần tiếp tục dùng thuốc, nên điều chỉnh liều lượng cho phù hợp sau khi nồng độ thuốc trong huyết tương đã giảm (xem mục 6).

Kê đơn Aciste trong trường hợp chưa được chứng minh hoặc nghi ngờ nhiễm khuẩn nặng hoặc chỉ định dự phòng thường không mang lại lợi ích cho bệnh nhân và làm tăng nguy cơ phát triển vi khuẩn kháng thuốc.

Sinh ung thư, Gây đột biến, Suy giảm khả năng sinh sản

Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư ở động vật và nghiên cứu độc tính di truyền trong thời gian dài đã không được thực hiện với colistimethat natri. Không có tác dụng phụ đối với khả năng sinh sản hoặc sinh sản ở chuột với liều 9,3 mg/kg/ngày (0,30 lần liều hàng ngày tối đa của người khi tính theo mg/m²).

Sử dụng trong lão khoa

Các nghiên cứu lâm sàng về colistimethat natri không bao gồm đủ số lượng đối tượng từ 65 tuổi trở lên để xác định xem thuốc có phản ứng nào khác với các đối tượng nhỏ tuổi hơn hay không. Kinh nghiệm lâm sàng đã được báo cáo khác chưa xác định được sự khác biệt về đáp ứng giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi. Nói chung, nên cảnh báo việc lựa chọn liều cho bệnh nhân cao tuổi, thường bắt đầu ở mức thấp của phạm vi dùng thuốc, phản ánh tần suất suy giảm chức năng gan, thận hoặc tim lớn hơn và của bệnh đồng thời hoặc điều trị bằng thuốc khác. Thuốc này được biết là được bài tiết đáng kể bởi thận, và nguy cơ phản ứng ngộ độc với thuốc này có thể lớn hơn ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Vì bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng bị suy giảm chức năng thận, nên cần thận trọng khi lựa chọn liều lượng, và nên đồng thời theo dõi chức năng thận.

Sử dụng cho trẻ em

Trong các nghiên cứu lâm sàng, colistimethat natri được sử dụng cho trẻ em (trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ, trẻ em và thanh thiếu niên). Mặc dù các phản ứng phụ xuất hiện giống nhau ở người lớn và nhi khoa,

các triệu chứng chủ quan của độc tính có thể không được báo cáo bởi các bệnh nhi. Đồng theo dõi lâm sàng ở bệnh nhi đã được khuyến nghị.

Thông tin cho bệnh nhân

Nên tư vấn cho bệnh nhân rằng các loại thuốc kháng sinh bao gồm Aciste chỉ nên dùng để điều trị nhiễm khuẩn. Thuốc không điều trị nhiễm vi-rút (ví dụ: cảm lạnh thông thường). Khi Aciste được kê đơn để điều trị nhiễm khuẩn, nên nói với bệnh nhân rằng mặc dù thông thường sẽ sớm cảm thấy tốt hơn trong quá trình điều trị, nhưng thuốc phải được dùng chính xác theo chỉ dẫn. Bỏ qua liều hoặc không hoàn thành toàn bộ liệu trình có thể gây (1) giảm hiệu quả của việc điều trị ngay lập tức và (2) tăng khả năng vi khuẩn phát triển kháng thuốc và sẽ không thể điều trị được bằng Aciste hoặc các loại thuốc kháng sinh khác trong tương lai.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Phân loại thai kỳ: Mức độ C

Tiêm bắp colistimethat natri trong suốt quá trình tạo cơ quan ở thỏ liều 4,15 và 9,3 mg/kg gây ra tật bàn chân vẹo vào với các tỉ lệ tương ứng là 2,6% và 2,9%. Các liều này bằng 0,25 và 0,55 lần liều tối đa hàng ngày ở người dựa trên mg/m^2 . Thêm vào đó, tăng hủy xương xuất hiện ở liều 9,3 mg/kg. Colistimethat natri không gây quái thai ở chuột cống với liều 4,15 hoặc 9,3 mg/kg. Các liều này bằng 0,13 và 0,30 lần liều tối đa hàng ngày ở người tính theo mg/m^2 . Chưa có dữ liệu nghiên cứu đầy đủ trên phụ nữ mang thai. Vì colistimethat natri có thể đi qua nhau thai, thuốc chỉ nên sử dụng trong thời kỳ mang thai khi đánh giá lợi ích cao hơn nguy cơ có thể xảy ra với thai nhi.

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ colistimethat natri có bài tiết trong sữa mẹ không. Tuy nhiên, colistimethat sulfat được bài tiết trong sữa mẹ. Do đó, cần thận trọng khi dùng colistimethat natri trong thời kỳ cho con bú.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Rối loạn thần kinh thoáng qua có thể xảy ra. Bao gồm dị cảm quanh miệng hoặc tê, ngứa ran hoặc cảm giác kiến bò đầu chi, ngứa toàn thân, chóng mặt, hoa mắt và nói lắp. Do vậy, bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc trong khi điều trị.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Đã có báo cáo cho thấy một số kháng sinh khác (như aminoglycosid và polymyxin) can thiệp vào việc dẫn truyền thần kinh ở các khớp nối thần kinh. Do đó, không nên dùng đồng thời các kháng sinh này với Aciste trừ trường hợp cảnh báo lớn nhất.

Các thuốc giãn cơ curariform (ví dụ: tubocurarin) và các loại thuốc khác, bao gồm ether, succinylcholin, gallamin, decamethonium và natri citrat, tăng cường tác dụng ngăn chặn thần kinh cơ và nên hết sức thận trọng khi dùng ở những bệnh nhân đang điều trị bằng Aciste.

Cephalothin natri có thể làm tăng độc tính trên thận của Aciste. Nên tránh dùng đồng thời Aciste với cephalothin natri.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Các phản ứng phụ sau đây đã được báo cáo:

Hệ tiêu hóa: rối loạn tiêu hóa.

Hệ thần kinh: ngứa ran các đầu chi và lưỡi, nói lắp, chóng mặt, hoa mắt, dị cảm và co giật.

Da: ngứa toàn thân, mề đay và phát ban.

Toàn thân: sốt và sốc phản vệ.

Sai lệch trong phòng thí nghiệm: tăng nitơ urê máu (BUN), tăng creatinin và giảm độ thanh thải creatinin.

Hệ hô hấp: suy hô hấp và ngừng thở.

Hệ thống thận: nhiễm độc thận và giảm lượng nước tiểu.

13. Quá liều và cách xử trí

Quá liều với colistimethate natri có thể gây phong tỏa thần kinh cơ, đặc trưng bởi dị cảm, hôn mê, lú lẫn, chóng mặt, mất điều hòa, rung giật nhãn cầu, rối loạn ngôn ngữ và ngừng thở. Liệt cơ hô hấp có thể dẫn đến ngừng thở, ngừng hô hấp và tử vong. Dùng quá liều lượng thuốc cũng có thể gây suy thận cấp, biểu hiện là giảm lượng nước tiểu và tăng nồng độ BUN và creatinine trong huyết thanh.

Như trong bất kỳ trường hợp quá liều nào, nên ngừng điều trị bằng colistimethat natri và sử dụng các biện pháp hỗ trợ chung.

Chưa rõ colistimethat natri có thể được loại bỏ bằng thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc trong các trường hợp quá liều hay không.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc kháng khuẩn dùng toàn thân.

Mã ATC: J01XB01

Colistimethat natri là thuốc kháng sinh nhóm polymyxin, được chuyển hóa thành hoạt chất colistin trong cơ thể người.

Trong dung dịch, colistimethat natri bị thủy phân thành colistin có hoạt tính.

Colistimethat natri là một chất hoạt động bề mặt làm thay đổi tính thấm thấu và phá vỡ màng tế bào vi khuẩn. Thuốc đã được chứng minh có hoạt tính diệt khuẩn chống lại hầu hết các chủng vi khuẩn sau, cả *in vitro* và các nhiễm khuẩn trên lâm sàng như mô tả trong mục chỉ định và cách dùng:

Vi khuẩn hiếu khí Gram âm: *Enterobacteraerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* và *Pseudomonas aeruginosa*.

Chưa thấy nói đến vi khuẩn trở nên kháng thuốc theo cơ chế di truyền hay qua trung gian plasmid.

Vi khuẩn kháng tự nhiên với colistin: Vi khuẩn Gram dương, cầu khuẩn Gram âm, *Proteus*, *Providencia*, *Mycobacteria* và vi khuẩn kỵ khí.

Có kháng chéo với polymyxin B.

15. Đặc tính dược động học

Nồng độ thuốc thông thường trong huyết thanh và nước tiểu sau khi dùng liều đơn 150 mg tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch ở người lớn như sau:

- Sau khi tiêm tĩnh mạch 10 phút, nồng độ thuốc trong huyết thanh tăng.
- Nồng độ thuốc trong huyết thanh giảm với nửa đời huyết tương là 2-3 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp ở người lớn và ở trẻ em, kể cả trẻ sinh non.
- Colistimethat natri đào thải chủ yếu nhờ quá trình lọc ở cầu thận dưới dạng không đổi hoặc dạng chuyển hóa. Nồng độ thuốc trong nước tiểu trung bình dao động từ 270 mcg/ml lúc 2 giờ đến 15 mcg/ml lúc 8 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch và từ 200 đến khoảng 25 mcg/ml trong khoảng thời gian tương tự sau khi tiêm bắp.

16. Quy cách đóng gói

Hộp 1 lọ, kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc. Hộp 10 lọ, kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Bảo quản: Nơi khô, tránh ánh sáng, dưới 30°C.

Hạn dùng: 30 tháng kể từ ngày sản xuất. Thuốc đã pha với dung dịch NaCl 0,9% nên được dùng ngay và thời gian tiêm truyền không được kéo dài quá 24 giờ.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

Công ty cổ phần Dược phẩm Trung ương I - Pharbaco

Trụ sở: 160 Tôn Đức Thắng, phường Hàng Bột, quận Đống Đa, thành phố Hà Nội

Điện thoại: 024-38454561(62); Fax: 024-38237460

Sản xuất tại: Thôn Thạch Lỗi, xã Thanh Xuân, huyện Sóc Sơn, thành phố Hà Nội

