

Rx

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

COLISAN-2

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm với của trẻ em

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

Thành phần công thức thuốc:

Mỗi lọ chứa:

Thành phần hoạt chất: Colistimethate sodium BP 2,000,000 IU

Thành phần tá dược: Không có.

Dạng bào chế: Bột đông khô pha tiêm truyền

Mô tả dạng bào chế: Khối bột đóng bánh màu vàng, đựng trong lọ thủy tinh loại I, trong suốt, dung tích 10ml.

Chỉ định

COLISAN-2 được chỉ định cho những bệnh nhân người lớn và trẻ em, kể cả trẻ sơ sinh, trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram âm hiếu khí đã đề kháng với các kháng sinh thông thường. Cần nhắc việc dùng phối hợp với các kháng sinh khác khi có thể.

Cách dùng, liều dùng

Liều dùng và thời gian điều trị nên tính đến mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng cũng như đáp ứng lâm sàng. Liều dùng cần phù hợp với hướng dẫn điều trị.

Liều dùng khuyến cáo:

- Người lớn và thanh thiếu niên: 9 MIU/ngày, chia 2-3 lần/ngày, truyền tĩnh mạch chậm. Ở những bệnh nhân nặng cần dùng liều nạp 9 MIU.
 - Bệnh nhân suy thận: Liều dùng cần được hiệu chỉnh dựa trên độ thanh thải creatinin ở những bệnh nhân suy thận.
- Khuyến cáo giảm liều với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <50 ml phút, nên chia 2 lần/ngày.

Độ thanh thải creatinin (ml/ phút)	Liều dùng hàng ngày
< 50 -30	5.5 -7.5 MIU
< 30 -10	4.5 – 5.5 MIU
< 10	3.5 MIU

MIU= triệu IU

- Bệnh nhân thâm phân máu:
Ngày không thâm phân máu dùng liều 2,25 MIU/ngày (2,2-2,3 MIU/ngày).
Ngày thâm phân máu: dùng 3 MIU/ngày sau khi thâm phân máu, chia làm 2 lần/ ngày.
- Bệnh nhân lọc máu tĩnh mạch liên tục: liều dùng như bệnh nhân có chức năng thận bình thường, nên chia 3 lần/ngày.
- Bệnh nhân suy gan: chưa có dữ liệu sử dụng đối với bệnh nhân suy gan, nên thận trọng khi sử dụng colistimethate natri ở những bệnh nhân này.

- Người cao tuổi: không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân cao tuổi có chức năng thận bình thường.

- Trẻ em: dữ liệu điều trị ở bệnh nhân nhi khoa còn rất hạn chế. Do đó, nên thận trọng khi dùng cho trẻ em.

Trẻ em ≤ 40 kg: 75.000 – 150.000 IU/kg/ngày, chia 3 lần/ngày

Trẻ em > 40 kg: cần nhắc sử dụng liều dùng khuyến cáo cho người lớn. Không có dữ liệu về việc sử dụng liều nạp ở trẻ em bị bệnh nặng. Không có liều khuyến cáo cho trẻ bị suy giảm chức năng thận.

Bảng chuyển đổi liều lượng Colistimethate natri:

Colistimethate natri (IU)	$\approx$ khối lượng của Colistimethate natri (mg) *	Hoạt tính của base colistin (CBA) $\approx$ (mg)
12.500	1	0,4
150.000	12	5
1.000.000	80	34
4.500.000	360	150
9.000.000	720	300

* Hiệu lực của hoạt chất = 12,500 IU/mg.

Cách dùng:

- Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch: Pha thuốc trong lọ với 5ml nước cất pha tiêm, lắc nhẹ để tránh tạo bọt. Pha loãng tiếp tục dung dịch thu được với Natri clorid 0,9% pha tiêm để thành 50ml. Truyền tĩnh mạch chậm trong khoảng 30 – 60 phút.

- Dung dịch tiêm tạo thành nên được dùng ngay hoặc bảo quản trong vòng 24 giờ sau khi pha.

Chống chỉ định

Không dùng cho bệnh nhân mẫn cảm với colistimethate natri hoặc với polymyxin B.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

- Các dữ liệu lâm sàng về hiệu quả và an toàn của colistimethate natri tĩnh mạch còn hạn chế. Các liều khuyến cáo đều dựa trên dữ liệu hạn chế (dữ liệu lâm sàng và dược động học/ dược lực học). Đặc biệt, đối với sử dụng liều cao (>6 MIU/ngày) và sử dụng liều tải, bệnh nhân suy thận, trẻ em, dữ liệu an toàn còn hạn chế. Colistimethate natri dung dịch tiêm chỉ nên ưu tiên cho những trường hợp nhiễm khuẩn nghiêm trọng và có rất ít lựa chọn kháng sinh khác để điều trị, thường phối hợp với các kháng sinh khác.

- Cần tiến hành giám sát chức năng thận ngay từ khi bắt đầu điều trị và thường xuyên trong khi điều trị ở tất cả bệnh nhân. Liều colistimethate natri cần được điều chỉnh theo độ thanh thải creatinin. Đặc biệt thận trọng ở những bệnh nhân bị giảm bạch cầu hoặc đang sử dụng các thuốc có nguy cơ gây độc cho thận khác.

- Trong một số nghiên cứu, độc tính trên thận của thuốc đã được báo cáo có liên quan đến liều tích lũy và thời gian điều trị. Cần cân nhắc lợi ích – nguy cơ giữa việc kéo dài thời gian điều trị và nguy cơ tiềm tàng tăng gây độc trên thận.

- Thận trọng khi dùng natri colistimethate cho trẻ dưới 1 tuổi, vì chức năng thận chưa hoàn chỉnh. Bên cạnh đó, chưa có dữ liệu về ảnh hưởng của chức năng thận và chuyển hóa chưa hoàn chỉnh ở lứa tuổi này lên quá trình chuyển hóa colistimethate natri thành colistin.
- Trong trường hợp có phản ứng dị ứng, cần ngưng điều trị bằng colistimethate natri và thực hiện các biện pháp thích hợp.
- Nồng độ colistimethate natri trong huyết thanh cao có thể do quá liều hoặc không giảm liều phù hợp ở bệnh nhân suy thận, dẫn tới gây độc thần kinh như dị ứng trên mặt, yếu cơ, chóng mặt, nói nhảm, huyết áp không ổn định, rối loạn thị giác, rối loạn tâm thần và ngưng thở. Cần tiến hành theo dõi nếu xuất hiện dấu hiệu quá liều.
- Colistimethate natri làm giảm sự giải phóng acetyl-choline trước synap ở ngã ba thần kinh cơ và chỉ nên sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân nhược cơ khi thật sự cần thiết.
- Colistimethate natri nên được sử dụng hết sức thận trọng ở những bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa porphyrin. Viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh và viêm đại tràng giả mạc đã được báo cáo với gần như tất cả kháng sinh và cũng có thể xuất hiện khi dùng colistimethate natri. Tình trạng bệnh có thể dao động từ mức nhẹ đến nguy hiểm đến tính mạng. Do đó, cần xem xét chẩn đoán ở những bệnh nhân bị tiêu chảy nặng trong hoặc sau khi sử dụng colistimethate natri. Nếu nghi ngờ hoặc có chẩn đoán xác nhận viêm đại tràng giả mạc do điều trị kháng sinh, bao gồm cả colistimethate natri, nên ngừng thuốc và lựa chọn biện pháp điều trị thích hợp cho *Clostridium difficile*, không nên dùng các thuốc ức chế nhu động ruột.
- Colistimethate natri dùng đường tĩnh mạch, qua hàng rào máu não rất ít, chưa đủ để tạo ra đáp ứng lâm sàng. Dùng colistimethate natri trong nội tủy mạc và não thất để điều trị viêm màng não chưa được nghiên cứu một cách có hệ thống thông qua các thử nghiệm lâm sàng. Tác dụng phụ thường gặp nhất khi dùng colistimethate là viêm màng não vô trùng.

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

Dữ liệu về sử dụng colistimethate natri ở phụ nữ mang thai còn hạn chế. Các nghiên cứu trên chuột không thấy xuất hiện quái thai do sử dụng thuốc. Tuy nhiên, các nghiên cứu liều đơn trong thai kỳ cho thấy colistimethate qua được hàng rào nhau thai và có nguy cơ nhiễm độc thai nếu dùng liều lặp lại ở phụ nữ mang thai.

Colistimethate natri chỉ nên dùng cho phụ nữ mang thai nếu lợi ích cho mẹ vượt trội so với nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi.

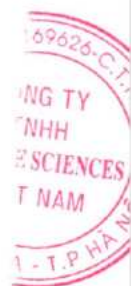
Colistimethate natri tiết ra trong sữa mẹ và chỉ nên dùng cho phụ nữ cho con bú khi thật sự cần thiết.

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

Trong thời gian điều trị với colistimethate có thể xuất hiện tác dụng không mong muốn chóng mặt, lú lẫn hoặc rối loạn thị giác. Khuyến cáo các bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nếu xuất hiện các dấu hiệu trên.

Tương tác, tương kỵ của thuốc

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời colistimethate natri đường tĩnh mạch với các thuốc khác có khả năng gây độc cho thận hoặc gây độc thần kinh.



Dữ liệu lâm sàng còn hạn chế về việc sử dụng đồng thời với các công thức khác của colistimethate natri. Việc sử dụng đồng thời các thuốc này làm tăng nguy cơ nhiễm độc. Do đó, cần thận trọng khi kết hợp.

Cơ chế chuyển hóa và thải trừ của colistimethate natri chưa rõ ràng. Trong các nghiên cứu *in vivo* trên tế bào gan người, colistimethate natri và chất chuyển hóa có hoạt tính colistin không gây cảm ứng bất kỳ enzyme CYP450 nào trong thử nghiệm, bao gồm: CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 và 3A4/5. Tuy nhiên, vẫn nên thận trọng khi sử dụng đồng thời colistimethate natri và các thuốc ức chế hoặc kích thích enzyme chuyển hóa thuốc hoặc các thuốc thải trừ qua thận.

Colistin làm ảnh hưởng đến quá trình giải phóng acetylcholine dẫn tới làm tăng tác dụng ức chế thần kinh – cơ của các thuốc giãn cơ không khử cực khi dùng đồng thời với colistimethate natri. Do đó, nên thận trọng khi dùng đồng thời các thuốc này.

Khuyến cáo thận trọng khi sử dụng đồng thời colistimethate sodium và các kháng sinh nhóm macrolide (azithromycin và clarithromycin) hoặc nhóm fluoroquinolon (norfloxacin và ciprofloxacin) ở những bệnh nhân bị nhược cơ.

Tương kỵ của thuốc: Nên tránh sử dụng các dung dịch truyền, tiêm và khí dung hỗn hợp có chứa colistimethate sodium.

Tác dụng không mong muốn của thuốc

- Khả năng xuất hiện các tác dụng không mong muốn có thể liên quan đến vấn đề tuổi tác, chức năng thận và tình trạng của bệnh nhân.

- Ở bệnh nhân xơ nang, các biến cố thần kinh đã được ghi nhận ở 27% bệnh nhân. Những triệu chứng này thường nhẹ và có thể hồi phục trong hoặc ngay sau khi điều trị.

Tác dụng không mong muốn trên thận đã được báo cáo, thường xuất hiện sau khi dùng liều cao hơn liều khuyến cáo cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường hoặc không giảm liều ở bệnh nhân suy thận hoặc dùng cùng thuốc kháng sinh gây độc cho thận khác. Tác dụng không mong muốn này có thể tự hồi phục sau khi ngưng điều trị.

Ở những bệnh nhân xơ nang được điều trị với liều khuyến cáo, độc tính trên thận hiếm gặp (tần suất ít hơn 1%). Với những bệnh nhân xơ nang nặng, có khoảng 20% bệnh nhân được báo cáo có xuất hiện dấu hiệu nhiễm độc thận.

- Độc tính thần kinh đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng thuốc quá liều, không giảm liều ở bệnh nhân suy thận và sử dụng đồng thời các thuốc ức chế thần kinh cơ hoặc các loại thuốc khác có tác dụng tương tự trên thần kinh. Giảm liều có thể làm giảm bớt triệu chứng. Các triệu chứng có thể bao gồm: ngưng thở, rối loạn cảm giác thoáng qua (như xuất hiện dị ứng trên mặt, chóng mặt) và một số triệu chứng hiếm gặp như: huyết áp bất thường, nói nhảm, rối loạn thị giác, lảo nhao hoặc rối loạn tâm thần.

- Triệu chứng của phản ứng quá mẫn đã được báo cáo khi sử dụng thuốc là phát ban da. Nếu xuất hiện triệu chứng này, đề nghị ngưng dùng thuốc.

- Phản ứng tại chỗ tiêm cũng đã được báo cáo khi dùng colistimethate dung dịch tiêm.

Quá liều và cách xử trí:

Triệu chứng: Quá liều có thể dẫn tới phong tỏa thần kinh cơ dẫn đến yếu cơ, ngưng thở và tắc đường thở. Quá liều cũng có thể gây suy thận cấp tính do giảm lượng nước tiểu, tăng nồng độ BUN và creatinin huyết thanh.

Cách xử trí: Không có thuốc giải đặc hiệu. Nên áp dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ và các biện pháp để tăng tỷ lệ đào thải colistimethate như dùng lợi tiểu mannitol, chạy thận nhân tạo hoặc thẩm phân phúc mạc.

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Kháng sinh nhóm Polymycin

Mã ATC: J01XB01

Cơ chế tác dụng: Colistimethate natri là một kháng sinh polypeptid vòng, làm thay đổi tính thấm, phá vỡ tính toàn vẹn của màng tế bào, làm các thành phần bên trong tế bào rò rỉ, cuối cùng tế bào vi khuẩn sẽ bị tiêu diệt.

Mối quan hệ dược động học/ dược lực học (PK/PD): Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) đối với hầu hết các vi khuẩn nhạy cảm là từ 0,01 đến 4 µg/ml. Nồng độ có tác dụng với chủng *Pseudomonas aeruginosa* nhạy cảm với thuốc thường thấp hơn 8 µg/ml.

Cơ chế kháng thuốc: Các vi khuẩn kháng thuốc thông qua sự biến đổi các nhóm phosphate của lipopolysaccharide thành ethanolamin hoặc aminoarabinose. Các vi khuẩn kháng tự nhiên với colistin gồm: vi khuẩn Gram dương, cầu khuẩn Gram âm, *Proteus*, *Providencia*, *Mycobacteria* và vi khuẩn kỵ khí.

Có sự kháng chéo giữa colistimethate và polymycin B.

Phổ kháng khuẩn:

Vi khuẩn nhạy cảm:

Acinetobacter baumannii

Haemophilus influenzae

Klebsiella spp

Pseudomonas aeruginosa

Vi khuẩn nhạy cảm một phần:

Stenotrophomonas maltophilia

Achromobacter xylosoxidans

Vi khuẩn đề kháng:

Burkholderia cepacia và các loài liên quan

Proteus spp

Providencia spp

Serratia spp

Đặc tính dược động học

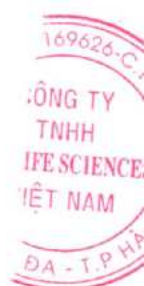
Hấp thu

Sau khi truyền tĩnh mạch, colistimethate natri được chuyển hóa thành dạng colistin có hoạt tính. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của colistin là 7 giờ sau khi dùng colistimethate natri ở bệnh nhân bị bệnh nặng.

Phân bố

Thể tích phân bố colistin ở người khỏe mạnh thấp và hầu hết là ở dịch ngoại bào (ECF). Thể tích phân bố tăng lên ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng. Colistin liên kết ở mức độ trung bình với protein huyết tương. Trong trường hợp không có viêm màng não, colistin xâm nhập rất ít vào dịch não tủy, nhưng sẽ tăng lên khi bệnh nhân bị viêm màng não.

Dược động học của colistin tuyến tính trong phạm vi điều trị.



Chuyển hóa và thải trừ

Khoảng 30% colistimethate natri được biến đổi thành colistin ở những người khỏe mạnh. Tốc độ thải trừ phụ thuộc vào độ thanh thải creatinin và khi chức năng thận suy giảm phần lớn colistimethate natri được chuyển hóa thành colistin. Ở những bệnh nhân có chức năng thận rất kém (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút), mức độ chuyển hóa có thể lên tới 60% -70%. Colistimethate natri được thải trừ chủ yếu qua thận thông qua quá trình lọc ở cầu thận. Đối với người khỏe mạnh, 60% - 70% CMS được bài tiết trong nước tiểu ở dạng không biến đổi trong vòng 24giờ.

Chất chuyển hóa colistin được tái hấp thu ở ống thận và có thể được loại bỏ hoàn toàn không phải do thận. Tốc độ thải trừ colistin suy giảm ở bệnh nhân suy thận.

Thời gian bán thải ở người khỏe mạnh và những người bị xơ gan là khoảng 3-4giờ, tốc độ thanh thải là 3L/giờ. Ở những bệnh nhân nặng, thời gian bán thải có thể kéo dài đến 9 -18giờ.

Quy cách đóng gói: Hộp 1 lọ.

Tiêu chuẩn chất lượng: BP

Bảo quản: Bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2°C đến 8°C, tránh ánh sáng. Dung dịch sau khi pha bảo quản trong vòng 24 giờ ở nhiệt độ thường và bảo quản trong vòng 1 tuần trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2°C đến 8°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng.

Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc

INDASI LIFESCIENCE PRIVATE LIMITED

Địa chỉ: Plot No. 73 to 77, Silver Industrial Estate, Bhimpore, Daman-396 210, Ấn Độ.

