

*Thuốc này chỉ dùng theo sự kê toa của thầy thuốc
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Thông báo cho bác sĩ các tác dụng phụ gặp phải khi dùng thuốc.
Để thuốc xa tầm với của trẻ em*

Thuốc tiêm Colistimethate natri KNOX

THÀNH PHẦN

Mỗi lọ chứa:

Colistimethate natri BP 1.000.000 IU

DẠNG BẢO CHÉ

Bột đóng khé pha tiêm.

MÔ TẢ

Colistimethate natri là một kháng sinh thuộc nhóm polymycin.

ĐƯỢC LỰC HỌC

Cơ chế tác dụng

Colistimethate là kháng sinh nhóm polymycin. Các kháng sinh polymyxin là các cation hoạt động bằng cách gây tổn hại màng tế bào vi khuẩn. Kết quả là làm chết các tế bào vi khuẩn. Polymyxins tác dụng chọn lọc trên vi khuẩn Gram âm có một lớp màng kỵ nước bên ngoài.

Vi sinh học

Các chủng nhạy cảm

Acinetobacter species

Citrobacter species

Escherichia coli

Haemophilus influenza

Pseudomonas aeruginosa

Chủng vi khuẩn đề kháng

Enterobacter species

Klesbsiella Species

Chủng vi khuẩn đề kháng tự nhiên

Brucella Species

Burkholderia cepacia và các chủng liên quan

Neisseria species

Proteus species

Serratia Species

Vì khuẩn kỵ khí

Tất cả các chủng vi khuẩn Gram dương

Kết quả thử nghiệm *in vitro* không tương quan với đáp ứng lâm sàng đối với các chủng vi khuẩn Acinetobacter.

Nếu cần thiết, các bác sĩ nên tìm hiểu khả năng kháng thuốc thường gấp ở địa phương ít nhất với một vài loại nhiễm khuẩn còn chưa chắc chắn.

MICS

Các giả thuyết về điểm MIC chung của vi khuẩn nhạy cảm với colistimethate natri là < 4mg/l. Vì khuẩn mà MIC của natri colistimethate là 8mg/l nên được xem xét khả năng đề kháng.

Cơ chế kháng thuốc

Vì khuẩn đề kháng được đặc trưng bằng sự thay đổi các nhóm phosphate của lipopolysaccharide và được thay thế bằng etanolamin hoặc aminoarabinose. Vì khuẩn Gram âm đề kháng tự nhiên, như *Proteus Mirabilis* và *Burkholderia cepacia*, cho thấy sự thay thế hoàn toàn lipid phosphate của chúng bằng etanolamin hoặc aminoarabinose.

Đề kháng chéo

Đề kháng chéo giữa colistimethate natri và polymyxin B nên được xem xét. Do cơ chế tác dụng của polymyxin khác với các kháng sinh khác, nên cơ chế đề kháng trên giữa colistimethate natri và polymyxin B không được áp dụng cho cơ chế đề kháng chéo với các thuốc khác.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Colistimethate không hấp thu hoặc hấp thu không đáng kể qua đường tiêu hóa

Khi điều trị bằng dạng khí dung, có sự hấp thu khác nhau phụ thuộc vào kích thước hạt khí, hệ thống phun và tình trạng phổi. Những nghiên cứu trên người tình nguyện và trên bệnh nhân nhiễm khuẩn khác nhau, nồng độ của thuốc trong huyết thanh từ 0 đến nồng độ có khả năng điều trị là 4 mg/l hoặc hơn. Do đó, khả năng hấp thu phải luôn được theo dõi khi điều trị bằng khí dung.

Phân bố

Liên kết lỏng lẻo với protein. Các polymyxin gắn chặt vào gan, thận, não, tim và cơ. Một nghiên cứu trên bệnh nhân xơ nang cho thấy thể tích phân bố của thuốc ổn định 0,09 L/kg.

Chuyển hóa

In vivo, colistimethate natri chuyển thành dạng base. Khoảng 80% liều có thể xuất hiện trong nước tiểu và không thải trừ qua phân. Có thể lượng thuốc còn lại tồn tại trong các mô ở dạng không hoạt tính. Cơ chế chưa được biết rõ.

Thải trừ

Thải trừ chính qua thận với 40% liều xuất hiện trong nước tiểu trong 8 giờ và 80% liều trong 24 giờ. Bởi colistimethate Natri thải trừ phần lớn qua thận, cần phải giám sát cho bệnh nhân suy thận để giám sát lũy thuỷ. Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch cho người trưởng thành khỏe mạnh, thời gian bán thải là 1,5 giờ. Trong 1 nghiên cứu với bệnh nhân xơ nang dùng liều đơn truyền tĩnh mạch 30 phút, thời gian bán thải là 3,4±1,4 giờ.

Thải trừ Colistimethate natri khí dung chưa được nghiên cứu. Một nghiên cứu trên bệnh nhân xơ nang không thấy colistimethate Natri trong nước tiểu khi dùng 1 triệu đơn vị dạng khí dung ngày 2 lần trong 3 tháng.

Dược động học của colistimethate natri trên trẻ em tương tự như trên người trưởng thành, cũng như trên người già, với chức năng thận bình thường. Dữ liệu còn hạn chế về dược động học của thuốc trên trẻ sơ sinh tương tự như với trẻ em và trưởng thành, nhưng cần theo dõi vì nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết thanh cao hơn và thời gian bán thải của thuốc kéo dài hơn.

Chỉ định

Colistimethate được chỉ định điều trị những trường hợp nhiễm khuẩn sau đây:

Tiêm truyền tĩnh mạch cho điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn nặng gây ra bởi vi khuẩn Gram (-), bao gồm nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới và nhiễm khuẩn tiết niệu, khi các kháng sinh tổng hợp thường dùng bị chống chỉ định hoặc không có hiệu quả vì kháng thuốc.

LIỆU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Điều trị toàn thân

Colistimethate natri được truyền tĩnh mạch 50 ml trong 30 phút. Với bệnh nhân được gán thiết bị cấy ghép tĩnh mạch toàn phần (TIVAD) có thể tiêm nhanh với liều 2 triệu đơn vị trong 10 ml tiêm trong tối thiểu 5 phút. Liều dùng nên được xác định dựa vào độ nghiêm trọng, loại nhiễm khuẩn, độ tuổi, cân nặng và chức năng thận của bệnh nhân. Đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân chậm, có thể tăng liều tùy vào tình trạng của bệnh nhân. Khuyến cáo dự đoán nồng độ của thuốc trong huyết thanh đặc biệt ở bệnh nhân suy thận, trẻ sơ sinh và bệnh nhân xơ nang. Nồng độ 1015 mg/l (xấp xỉ 125 - 200 đơn vị/ml) colistimethate natri là đủ cho hầu hết các loại nhiễm khuẩn.

Thông thường việc điều trị nên kéo dài ít nhất 5 ngày. Điều trị cơn kịch phát hô hấp ở bệnh nhân xơ nang nên được kéo dài trong 12 ngày.

Trẻ em và người trưởng thành (bao gồm người lớn tuổi)

Dưới 60 kg thể trọng:

Từ 50.000 đơn vị/kg/ngày đến tối đa 75.000 đơn vị/kg/ngày. Liều tổng hàng ngày nên được chia thành 3 lần cho mỗi 8 giờ.

Trên 60 kg thể trọng:

1-2 triệu đơn vị 3 lần 1 ngày. Liều tối đa 6 triệu đơn vị trong 24 giờ.

Đối với bệnh nhân xơ nang có thể phải dùng liều cao hơn để duy trì nồng độ của thuốc trong điều trị.

Cách sử dụng

Dạng tiêm truyền:

Lиều 2 triệu đơn vị cho người trưởng thành nên được hòa tan trong 10-50 ml dung dịch truyền tĩnh mạch NaCl 0,9% hoặc nước cất pha tiêm cho đến khi thành dung dịch trong suốt. Dung dịch chỉ dùng một lần và loại bỏ phần chưa sử dụng. Tránh tạo bọt, sự pha loãng nên được thực hiện từ từ mà không lắc mạnh và dung dịch sau khi pha nên được dùng ngay.

Dung dịch chỉ dùng một lần và loại bỏ phần chưa sử dụng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với colistimethate natri (colistin) hoặc với polymyxin B. Bệnh nhân nhược cơ nồng.

THẬN TRỌNG

Cần hết sức cẩn trọng khi dùng cho bệnh nhân rối loạn chuyển hóa porphoryl.

Độc với thận và với não có thể xảy ra nếu vượt quá liều khuyến cáo cho tiêm truyền.

Co thắt phế quản có thể xảy ra khi dùng dạng khí dung với kháng sinh. Có thể dùng các chất chủ vận beta2 để ngăn chặn hoặc điều trị. Nếu không khỏi, điều trị nên được dừng lại.

Sử dụng thận trọng cho bệnh nhân suy thận. Nên đánh giá cơ bản chức năng thận và theo dõi trong quá trình điều trị. Nồng độ của thuốc colistimethate natri trong huyết thanh nên được theo dõi.

ÁNH HƯỚNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Trong quá trình truyền colistimethate natri, độc với não có thể xảy ra với biểu hiện chóng mặt, nhầm lẫn và hoa mắt. Bệnh nhân nên được khuyên cáo không lái xe hoặc vận hành máy móc nếu có tác dụng này xảy ra.

KHẢ NĂNG GÂY UNG THƯ, ĐỘT BIỂN VÀ QUÁI THAI

Số liệu về khả năng độc với gen còn hạn chế và số liệu về khả năng gây ung thư còn thiếu. *In vitro*, colistimethate natri gây ra sự sai lệch nhiễm sắc thể. Điều này có thể liên quan đến sự giảm chỉ số phân bào. Nghiên cứu về độc tính trên cơ quan sinh sản ở chuột colistimethate Natri không có đặc tính gây quái thai. Tuy nhiên thuốc được dùng tiềm ẩn trong thời kỳ sinh sản của thỏ liều 4,15 và 9,3 mg/kg gây ra tật vẹo bàn chân ở báo thai với tỷ lệ lần lượt là 2,6 và 2,9%. Những liều này bằng 0,5 và 1,2 lần liều tối đa hàng ngày của người. Hом nő, sự tăng hấp thu xảy ra tại liều 9,3 mg/kg.

SỬ DỤNG CHO ĐÓI TƯƠNG ĐẶC BIỆT

Phụ nữ có thai

Chưa có đủ số liệu cho việc sử dụng colistimethate natri cho phụ nữ mang thai. Những nghiên cứu đơn liều ở phụ nữ có thai chỉ ra rằng colistimethate Natri qua được hàng rào não thai và do đó có thể gây độc tính cho bào thai nếu lặp lại liều với phụ nữ có thai. Những nghiên cứu trên động vật không dù tin tưởng về sự ảnh hưởng của colistimethate natri lên khả năng sinh sản và phát triển. Colistimethate natri chỉ được sử dụng cho phụ nữ có thai khi lợi ích của mẹ lớn hơn nguy cơ cho thai nhi.

Phụ nữ cho con bú

Colistimethate Natri bài tiết được vào sữa mẹ. Colistimethate natri chỉ được sử dụng cho phụ nữ có thai khi thật sự cần thiết.

Sử dụng cho trẻ em

Được đồng học của Colistimethate natri ở trẻ em tương tự như ở người trưởng thành bao gồm cả người lớn tuổi có chức năng thận bình thường. Dữ liệu còn hạn chế về được đồng học của thuốc trên trẻ sơ sinh tương tự như với trẻ em và trưởng thành, nhưng cần theo dõi vì nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết thanh cao hơn và thời gian bán thải của thuốc kéo dài hơn.

Tham khảo LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG cho sử dụng Colistimethate natri cho trẻ em.

Sử dụng trong lão khoa

Người già có chức năng suy giảm, do đó cần thận trọng khi lựa chọn liều và thường xuyên theo dõi chức năng thận.

Sử dụng cho bệnh nhân suy gan

Chưa có số liệu.

Sử dụng cho bệnh nhân suy thận

Tong suy thận từ mức độ vừa đến nghiêm trọng, có sự giảm thái trì colistimethate natri. Do đó liều dùng và khoảng liều nên được điều chỉnh để tránh tích lũy thuốc. Bảng dưới đây là chỉ dẫn để chỉnh liều ở bệnh nhân nặng 60 kg hoặc hơn. Sự điều chỉnh liều còn dựa vào nồng độ thuốc trong máu và bằng chứng của độc tính.

Điều chỉnh liều để nghỉ ở bệnh nhân suy thận

Mức độ	Độ thanh thải Creatinin (ml/ph)	Cân nặng trên 60 kg
Nhỏ	20-50	1-2 triệu đơn vị mỗi 8 giờ
Vừa	10-20	1 triệu đơn vị mỗi 12-18 giờ
Nặng	<10	1 triệu đơn vị mỗi 18-24 giờ

TƯƠNG TÁC THUỐC

Nên tránh sử dụng đồng thời colistimethate natri với các thuốc độc với thận và não bao gồm các kháng sinh aminoglycoside như gentamicin, amikacin, netilmicin và tobramycin, Amphotericin B, Capreomycin, Polymycin B, Vancomycin vì làm tăng nguy cơ gây độc cho thận và não. Có thể tăng nguy cơ độc ở não khi dùng đồng thời với các kháng sinh cephalosporin.

Các thuốc giãn cơ và ether niêm được sử dụng hết sức thận trọng cho bệnh nhân đang dùng colistimethate natri.

CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Điều trị toàn thân

Những phản ứng phụ xảy ra có thể liên quan đến độ tuổi, chức năng thận và thể trạng của bệnh nhân.

Đối với bệnh nhân xo nang, 27% bệnh nhân có những phản ứng có hại với thận kinh. Nhìn chung những phản ứng đó là nhẹ và mất trong hoặc sau điều trị thời gian ngắn.

Độc với thận kinh có thể do quá liều, thất bại trong giảm liều cho bệnh nhân suy thận và sử dụng đồng thời với các thuốc giãn cơ hoặc với các thuốc tác động tự lên thận kinh. Giảm liều có thể làm nhẹ bớt triệu chứng. Những tác động có thể bao gồm ngừng thở, cảm giác khó thở thoáng qua, như cảm giác khác thường ở mặt và ch่อง màng) và hiểm hơn là vận mạch không ổn định, nói lắp, rối loạn trí giác, nhầm lẫn hay rối loạn tâm thần.

Những phản ứng có hại lên chức năng thận đã được báo cáo, thường sau khi sử dụng liều cao hơn liều khuyến cáo đối với bệnh nhân có chức năng thận bình thường, hoặc không giảm liều ở bệnh nhân suy thận hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc độc với thận khác. Những phản ứng này thường được phục hồi khi ngừng điều trị.

Tren bệnh nhân xo nang được điều trị trong giới hạn liều khuyến cáo, hiếm xảy ra độc với thận (<1%). Với những bệnh nhân nặng nỗi vien không xo nang, độc với thận đã được báo cáo trên xấp xỉ 20% bệnh nhân.

Những phản ứng quá mẫn gồm phát ban da và sốt. Nếu những triệu chứng này xảy ra nên ngừng việc điều trị.

Tẩy rát tại chỗ tiêm có thể xảy ra.

Điều trị bằng khí dung

Điều trị bằng khí dung có thể gây ho hoặc co thắt phế quản.

Có thể bị viêm họng hoặc viêm miếng, có thể do nhiễm *Candida albicans* hoặc do mẫn cảm. Phát ban da cũng là dấu hiệu của sự mẫn cảm, nếu xảy ra việc điều trị nên được dừng lại.

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

QUÁ LIỀU

Quá liều có thể dẫn đến giãn cơ, với các triệu chứng yếu cơ, ngừng thở, và có thể suy giảm hô hấp. Quá liều cũng có thể gây ra suy thận cấp đặc trưng bởi lượng nước tiểu giảm và tăng nồng độ ure và creatinin trong huyết thanh.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu, kiểm soát bằng các điều trị hỗ trợ. Các biện pháp tăng thái trì Colistin như lợi tiểu thẩm thấu nhờ mannitol, lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc, nhưng hiệu quả thi vẫn chưa được biết.

TƯƠNG KÝ

Tránh trộn lẫn các dung dịch truyền, tiêm và khí dung khác với colistimethate natri. Thêm các kháng sinh khác như erythromycine và cephalothin vào dung dịch colistimethate natri có thể gây kết tủa.

BẢO QUẢN

Bảo quản nơi khô ráo, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ bột đóng khố pha tiêm.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc khi đã quá hạn sử dụng.

Dung dịch sau khi pha có thể sử dụng trong 24 giờ nếu bảo quản ở 2-8°C và 8 giờ nếu bảo quản ở nhiệt độ phòng (25°C).

SẢN XUẤT BỞI:

GUFIC BIOSCIENCES LIMITED

N.H.NO. 8, Near Grid, Kabilipore, Navsari, Gujarat, Ấn Độ.