



核准日期:2021年10月11日
修改日期:2022年03月28日
修改日期:2023年05月17日
修改日期:2024年01月09日

注射用多黏菌素E甲磺酸钠说明书

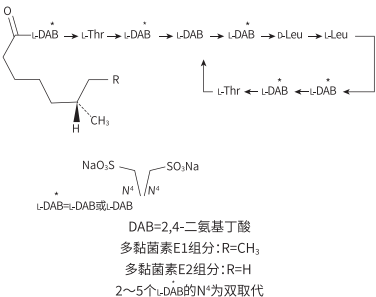
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

【药品名称】

通用名称:注射用多黏菌素E甲磺酸钠
英文名称:Colistimethate Sodium for Injection
汉语拼音:Zhusheyong Duonianjunsu E Jiahuangsuanna

【成份】

本品主要成份为多黏菌素E甲磺酸钠。
化学结构式:



辅料:盐酸或氢氧化钠。

【性状】

本品为白色或类白色块状物或粉末。

【适应症】

本品适用于革兰氏阴性杆菌敏感菌株引起的急性或慢性感染,特别是由铜绿假单胞菌敏感菌株所致者。本品不适用于由变形杆菌或奈瑟菌属细菌所致的感染。本品对于由产气肠杆菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌所致感染的临床有效性已经获得证实。

本品亦可用于疑为革兰氏阴性杆菌所致严重感染的初始治疗和敏感革兰氏阴性杆菌感染的治疗。

为减少耐药菌的产生并保持本品及其它抗菌药的有效性,本品应仅用于治疗确诊或高度怀疑由敏感菌引起的感染。当获得培养和药物敏感性结果,应考虑选择或者更改抗菌治疗方案。如果没有此类数据,当地流行病学和药物敏感性资料有助于经验性治疗的选择。

【规格】

150mg(按多黏菌素E计)。

【用法用量】

给药剂量:

肾功能正常的成人和儿科患者,依据感染的严重程度,每日总剂量为2.5~5mg/kg,分2~4次给药。每日最大给药剂量不超过5mg/kg。

对于肥胖患者,给药剂量应以理想体重计算。

肾功能不全患者应减少每日给药剂量和给药频率。推荐的剂量调整方案见下表。

肾功能不全成人患者中多黏菌素E甲磺酸钠剂量调整方案

	肾功能不全程度			
	正常	轻度	中度	重度
肌酐清除率 (mL/min)	≥80	50~79	30~49	10~29
剂量分配	日剂量 2.5~5mg/kg, 分2~4次给药	日剂量 2.5~3.8mg/kg, 分2次给药	日剂量 2.5mg/kg, 分1~2次 给药	日剂量 1.5mg/kg, 36小时 给药一次

本品给药剂量以mg(按多黏菌素E基质计)为单位,与按国际单位(IU)表示的注射用多黏菌素E甲磺酸钠不可互换使用。

给药方法:

静脉给药:

(1) 静脉注射:每12小时静脉注射一次。每次注射所需日剂量的二分之一,静脉注射3~5min,每12小时注射1次。

(2) 静脉注射联合静脉滴注:先静脉注射日剂量的二分之一,时间为3~5min。静脉注射完1~2小时后,再将剩余的另一半加入以下配伍溶液中,在此后22~23小时内缓慢静脉滴注。肾功能不全者,可根据肾损害程度降低剩余一半剂量药液的输注速度。

本品可用配伍溶液包括0.9%氯化钠溶液、5%葡萄糖注射液、5%葡萄糖0.9%氯化钠溶液、5%葡萄糖0.45%氯化钠溶液、5%葡萄糖0.225%氯化钠溶液和乳酸林格溶液。没有充分的数据证明本品可以与其他药物合用或与以上列举之外的溶液配伍。

输注溶液种类和体积应根据液体和电解质管理的需求来选择。静脉给药时,任何含有多黏菌素E甲磺酸钠的静脉输注溶液都应该新鲜配制并24小时内使用。

肌肉注射:

取每次所需剂量,选择大肌肉群深部注射(如臀部或大腿外侧)。用于肌肉注射的复溶溶液可存放于冰箱2°C~8°C,或者20°C~25°C

存放,但须7天内使用。

药物配制:

本品装于小瓶,每瓶含150mg(按多黏菌素E计)。
复溶:每瓶加2.0mL无菌注射用水复溶。复溶后溶液浓度相当于75mg/mL的多黏菌素E基质等价。
复溶时应轻轻旋转以免产生气泡。
只要溶液和包装容器允许,注射用药品在给药前应从外观上查看微粒和溶液颜色变化情况。若发现异常,该药品就不能使用。

【不良反应】

已报道有下列不良反应:

- 胃肠道:胃肠道不适;
- 神经系统:肢体末端和头部的刺痛感、口齿不清、头晕、眩晕、感觉异常和癫痫;
- 皮肤:全身瘙痒、荨麻疹、皮疹;
- 全身反应:发热、过敏;
- 实验室检查异常:血尿素氮(BUN)升高、肌酐升高、肌酐清除率下降;
- 呼吸系统:呼吸困难、呼吸暂停;
- 肾脏系统:肾功能、尿量减少。

【禁忌】

对多黏菌素E甲磺酸钠或本品中任何成份过敏者禁用。

【注意事项】

- 对于肾功能正常的患者,最大给药量不能超过5mg/kg/日(按多黏菌素E计)。
- 可能会出现短暂的一过性的神经系统异常,包括口唇周围感觉异常或麻木、肢体末端刺痛感或蚁走感、全身瘙痒、头晕、眩晕和口齿不清。因此应警告患者治疗过程中不能开车以及不能使用危险的机器。剂量减小后上述症状可能会减轻。不需要停止治疗,但需对这些患者进行严密观察。
- 由于剂量依赖性,可能会发生肾毒性。停用抗菌药,肾毒性的表现可逆。
- 药物过量可能会导致肾功能不全、肌无力和呼吸困难。
- 呼吸停止在接受肌肉注射多黏菌素E甲磺酸钠的患者中有报道。肾功能不全者用药后会加重呼吸暂停和神经肌肉阻滞的可能。因此遵照推荐的给药方案非常重要。
- 几乎所有抗菌药包括多黏菌素E甲磺酸钠用药后都有发生艰难梭菌相关性腹泻的报道,严重程度从轻度腹泻到致命性的结肠炎。使用抗菌药会改变结肠内的正常菌群而导致艰难梭菌过度生长。艰难梭菌产生毒素A和B从而引起艰难梭菌相关性腹泻。其中的高产菌株使得发病率和死亡率增加,这些感染抗菌药治疗无效而可能需要行结肠切除术。因此使用抗菌药后出现腹泻的患者都必须考虑是否为艰难梭菌相关性腹泻。有报道使用抗菌药2月余后出现艰难梭菌相关性腹泻,所以有必要仔细地进行医疗记录。如确诊或怀疑艰难梭菌相关性腹泻,可能需要停止目前使用的不对艰难梭菌的抗菌药。应当补充液体和电解质,补充蛋白质,采用针对艰难梭菌的抗菌药治疗,并应根据临床需要进行手术评估。
- 本品主要经肾排泄,使用本品时宜严密观察肾毒性发生的可能。由于高龄所致的肾功能减退也应考虑。

肾功能不全者仍可使用本品,但必须接受严密观察,剂量也应根据肾功能不全程度而减量。如给药剂量超过肾排泄能力将致血药浓度增高并进一步损害肾功能,若未被察觉,会导致急性肾功能不全、肾衰竭,体内药物浓度进一步升高至中毒水平。此时神经肌肉接头处的神经传递可能受干扰从而导致肌无力和呼吸暂停(见【药物过量】)。

提示肾功能受损的症状包括:尿量减少、BUN和肌酐值升高,肌酐清除率降低。出现肾功能损害的症状后应立即停止使用本品。但如确实需要恢复使用本品,应待血药浓度下降后减量使用(见【用法用量】)。

如果在未确诊或者不是高度怀疑细菌感染,或者无预防用药指征时使用本品,患者将不会受益,反而会增加细菌耐药的风险。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

本品用于孕妇的安全性尚未确定。由于多黏菌素E甲磺酸钠能透过人胎盘屏障,因而对孕妇或可能已妊娠的妇女,在治疗上只有认为获益大于风险时可给药。

多黏菌素E甲磺酸钠是否经人乳汁分泌还不清楚,但硫酸多黏菌素可经乳汁分泌。因此,哺乳期妇女应慎用本品。

【儿童用药】

给药剂量见【用法用量】。临床研究中,多黏菌素E甲磺酸钠曾应用于儿科患者(新生儿、婴儿、儿童和青少年)。虽然儿童与成人用药的不良反应类似,但由于儿童患者常不能主诉其毒性反应的主观症状,因此儿童用药时应严密观察。

【老年用药】

多黏菌素E甲磺酸钠的临床研究未纳入足够数量的65岁或以上的老年受试者,因此无法确定该人群用药后的反应是否与年轻人不同。其他临床经验报道也未确定老年患者和年轻患者的用药后反应差异。通常,考虑到老年人肝肾功能、肾功能和心功能减退的发生率高,基础疾病多或合并用药多,老年患者在剂量选择上应谨慎,通常从剂量范围的下限开始用药。已知本品主要经肾排泄,且肾功能不全更容易出现肾毒性。由于老年患者更容易出现肾功能减退,所以剂量选择时应谨慎,用药期间需监测肾功能。

【药物相互作用】

1、某些其他抗菌药(氨基糖甙类和多黏菌素)亦有报道干扰神经肌肉接头处的神经传递,因此通常这些抗菌药不应与本品同时使用,如必须合用时须极其谨慎。

2、箭毒类肌肉松弛剂(如筒箭毒碱)和其他药物(包括乙醚、琥珀胆碱、加拉明、十烃季铵和柠檬酸钠等),可增强本品的神经肌肉阻滞作用,使用本品时应慎用这些药物。

3、头孢噻吩钠可能会加重本品所致的肾毒性,应避免与本品同时使用。

【药物过量】

多黏菌素E甲磺酸钠过量会导致神经肌肉阻滞,表现为感觉异常、嗜睡、意识模糊、头痛、共济失调、眼球震颤、语言障碍和呼吸暂停。呼吸肌麻痹可导致呼吸暂停、呼吸停止甚至死亡。还可能会导致急性肾功能衰竭,表现为尿量减少、血清BUN和肌酐增高。

一旦发现药物过量,应立即停用本品,并采取支持治疗。

过量多黏菌素E甲磺酸钠是否可通过血液透析或腹膜透析清除尚未确定。

【药理毒理】

药理作用

作用机制:

多黏菌素E甲磺酸钠为多黏菌素E的前体药物,多黏菌素E甲磺酸钠进入体内后水解为多黏菌素E(黏菌素),发挥杀菌作用。多黏菌素E为多黏菌素类环状多肽抗菌药。多黏菌素选择性作用于具有疏水外膜的革兰氏阴性杆菌需氧菌,通过破坏细胞膜导致细菌死亡。

耐药性:

耐药菌以脂多糖的磷酸基团修饰为特征,被乙醇胺或氨基阿拉伯糖取代。天然耐药革兰氏阴性杆菌如奇异变形杆菌和洋葱伯克霍尔德菌等的磷酸脂完全由乙醇胺或氨基阿拉伯糖取代。

预期黏菌素和多黏菌素B之间存在交叉耐药。由于多黏菌素类药物的作用机制不同于其他种类抗菌药,因此仅通过上述机制对多黏菌素类耐药菌株预期不会对其他种类药物耐药。

PK/PD关系:

有报道显示黏菌素对敏感的革兰氏阴性杆菌菌活性具浓度依赖性, fAUC/MIC被认为与疗效相关。

敏感性:

特定菌属获得性耐药的流行情况随地域和时间而有差异,有必要获取本地的耐药性信息,尤其在治疗重度感染时。当本地耐药性流行情况使药物至少在部分感染中的疗效可疑时,如有必要应寻求专家建议。

常见敏感菌株:

- 鲍曼不动杆菌
- 流感嗜血杆菌
- 克雷伯菌属
- 铜绿假单胞菌

获得性耐药菌株:

- 嗜麦芽寡养单胞菌
- 木糖氧化无色杆菌(原木糖氧化产碱菌)

固有耐药菌株:

- 洋葱伯克霍尔德菌和相关菌属
- 变形杆菌属
- 普罗威登斯菌属
- 沙雷氏菌属

欧洲抗菌药敏感试验委员会(EUCAST)确立的多黏菌素E敏试验

折点(mg/L)

	敏感(S)	耐药(R) ^a
不动杆菌属	≤2	>2
肠杆菌科	≤2	>2
假单胞菌属	≤4	>4

^a折点适用剂量为200-300单位×3,负荷剂量可能需要900单位。

毒理研究

遗传毒性:

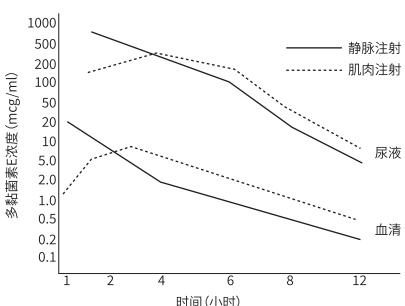
多黏菌素E甲磺酸钠的遗传毒性数据有限。在体外试验中,多黏菌素E甲磺酸钠可诱导人淋巴细胞染色体畸变。这一影响可能与观察到的有丝分裂指数下降有关。

生殖毒性:

大鼠给药剂量为9.3mg/kg/天(以mg/m²计,为人每日最大剂量的0.3倍)时,未见对生育力和生殖功能有不良影响。免于器官生成期肌肉注射多黏菌素E甲磺酸钠4.15和9.3mg/kg(以mg/m²计,分别为人每日最大剂量的0.25和0.55倍),胎仔足内翻的发生率分别为2.6%和2.9%;9.3mg/kg时吸收胎发生率增加。大鼠在4.15和9.3mg/kg(以mg/m²计,分别为人每日最大剂量的0.13和0.30倍)剂量下未见致畸作用。

【药代动力学】

健康成年受试者肌肉注射或静脉注射本品单剂150mg,血清和尿液中药物浓度见下图。



静脉注射后10分钟血药浓度较高。成人以及儿童(包括早产儿)静脉或肌肉注射本品后,血药浓度均以半衰期2~3小时的速度降低。

静脉注射本品2小时后尿液中平均药物浓度约270μg/mL,8小时后降到约15μg/mL;肌肉注射本品2小时后尿液中平均药物浓度约200μg/mL,8小时后降到约25μg/mL。

【贮藏】

不超过30°C密闭保存。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶+注射剂用溴化丁基橡胶塞,1瓶/盒,10瓶/盒。

【有效期】

36个月。

【执行标准】

国家药品监督管理局标准YBH12622021。

【批准文号】

国药准字H20213773。

【上市许可持有人】

名称:正大天晴药业集团股份有限公司
注册地址:江苏省连云港市郁州南路369号

【生产企业】

企业名称:正大天晴药业集团股份有限公司
生产地址:江苏省连云港市郁州南路369号
邮政编码:222062
电话号码:0518-85804002
传真号码:0518-85806524
网址: <http://www.cttq.com>