

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ИНСТРУКЦИЯ

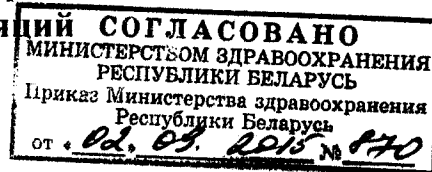
по медицинскому применению лекарственного средства

КОЛИСТАТ

порошок для приготовления раствора

для внутривенного введения и ингаляций

2 000 000 ME



Торговое название Колистат.

Международное непатентованное название Colistin.

Лекарственная форма Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций.

Описание Белый или почти белый порошок.

Состав на 1 флакон

Колистиметата натрия - 2 000 000 ME

Фармакотерапевтическая группа Прочие антибактериальные средства. Полимиксины.

Код АТХ J01XB01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Колистат - циклический полипептидный антибиотик, продуцируемый *Bacillus Polymyxa* var. *colistinus*, относящийся к группе полимиксинов. Действующим веществом Колистата является колистиметат натрия, который представляет собой производное метансульфоновой кислоты колистина.

Лекарственное средство оказывает бактерицидное действие в отношении грамотрицательных бактерий, в основе которого лежит изменение структуры и нарушение функции цитоплазматической и наружной мембран вследствие процессов поляризации мембранных структур.

Предложенная общая минимальная ингибирующая концентрация (МИК) для идентификации бактерий, чувствительных к колистиметату натрия, составляет 4 мг/л. Антибактериальная активность колистиметата натрия распространяется только на *граммотрицательную микрофлору, имеющую гидрофобную внешнюю мембрану*.

Наиболее чувствительны к колистиметату натрия *Acinetobacter* (результаты *in vitro* не могут коррелировать с клинической эффективностью), *Citrobacter* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Бактерии, для которых МИК колистиметата натрия составляет 8 мг/л, оцениваются как резистентные. Приобретенная резистентность может варьировать в зависимости от географического положения и времени относительно избранных видов бактерий.

Приобретенная резистентность возможна для *Enterobacter* spp. и *Klebsiella* spp. К резистентным относят грамположительные бактерии, анаэробные бактерии, *Neisseria* spp., *Brucella* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Serratia* spp. и *Burkholderia cepacia*.

Допускается перекрестная резистентность между колистиметатом натрия и полимиксином В. Поскольку механизм действия полимиксинов отличается от механизма действия других антибиотиков, резистентность к колистиметату натрия и полимиксину В путем вышеуказанного механизма не предполагает резистентность к другим группам лекарственных средств.

Фармакокинетика

Всасывание

Всасывание в ЖКТ у здоровых лиц происходит в небольшом количестве.

При ингаляционном применении всасывание колистиметата натрия имеет сильные индивидуальные различия и зависит от размера частичек аэрозоля, системы распылителя и состояния легких пациента. При ингаляции концентрация колистиметата натрия в сыворотке крови может варьировать от 0 до потенциально терапевтических концентраций 4 мг/л и выше. В легких задерживается около 15 % введенной дозы колистиметата натрия. В связи с низкой системной биодоступностью при ингаляционном способе применения, риск задерживания колистиметата натрия в организме

больных с почечной недостаточностью является низким. При ингаляционном способе применения необходимо принимать во внимание

Распределение

Связывание с белками незначительное. Колистиметат натрия накапливается в печени, почках, головном мозге, сердце и мышцах. Лекарственное средство способно проникать через плаценту. У здоровых добровольцев, получавших колистиметат натрия в дозе 2 000 000 МЕ в сутки, максимальная концентрация ($C_{\max}$) составляла 18 мг/л в сыворотке крови и была отмечена через 10 мин после внутривенного введения.

У пациентов с муковисцидозом после применения лекарственного средства в дозе 7,5 мг/кг/сут в виде 30-минутных в/в инфузий до стабилизации состояния $C_{\max}$ составляла 23 ± 6 мг/л, а $C_{\min}$ (минимальная концентрация) через 8 ч составляла $4,5 \pm 4$ мг/л. В аналогичном исследовании колистиметат натрия применялся в дозе 2 000 000 МЕ каждые 8 ч на протяжении 12 дней. $C_{\max}$ составляла 12,9 мг/л (5,7 - 29,6 мг/л), а $C_{\min}$ - 2,76 мг/л (1,0 - 6,2 мг/л). Объем распределения лекарственного средства у больных муковисцидозом составлял 0,09 л/кг массы тела.

Метаболизм и выведение

In vivo колистиметат натрия превращается в основание. Лекарственное средство инактивируется в тканях, однако механизм дезактивации остается неизвестным. После в/в введения период полувыведения колистиметата натрия составляет приблизительно 1,5 ч. После 30-минутной в/в инфузии колистиметата натрия пациентам с муковисцидозом период полувыведения составлял $3,4 \pm 1,4$ ч.

Основной путь выведения колистиметата натрия при парентеральном применении - почечная экскреция. 40 % дозы обнаруживается в моче в течение 8 часов и около 80 % - в течение 24 часов. С желчью лекарственное средство не выводится.

Способы выведения колистиметата натрия при ингаляционном способе введения не изучены. Абсорбированная часть колистиметата натрия, предположительно, выводится почками в неизменном виде. Неабсорбированная часть после ингаляции, предположительно, выводится с мокротой. У больных муковисцидозом, получавшим колистиметат натрия в виде ингаляции в дозе 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки на протяжении 3 месяцев, лекарственное средство не было выявлено в моче.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При почечной недостаточности требуется снижение дозы колистиметата натрия для предотвращения накопления лекарственного средства в организме.

Кинетика колистиметата натрия подобна у детей и взрослых, включая пациентов пожилого возраста при условии нормальной функции почек.

Данные относительно применения лекарственного средства у грудных детей ограничены. У такой группы пациентов необходимо учитывать возможность более высоких максимальных концентраций в плазме крови и более длительного периода полувыведения, а также контролировать уровень действующего вещества в сыворотке крови.

Показания к применению

Лекарственное средство предназначено для лечения инфекций, вызванных чувствительными микроорганизмами.

Парентеральное применение

Лечение некоторых тяжелых инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, включая инфекции нижних дыхательных путей и мочевого тракта, когда более широко используемые системные антибактериальные средства противопоказаны или неэффективны, из-за развития бактериальной резистентности.

Ингаляционное применение

Лечение легочной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, у пациентов с кистозным фиброзом.

Противопоказания

Гиперчувствительность к колистиметату натрия или к полимиксину В, миастения гравис.

Меры предосторожности

Применение в период беременности и кормления грудью

Клиническая безопасность колистиметата натрия *при беременности* не установлена. Колистиметат натрия способен проникать через плацентарный барьер и может привести к эмбриональной ток-

сичности. Лекарственное средство не должно применяться в период беременности и кормления грудью, когда потенциальная польза от его применения оправдывает возможный риск для плода. *В каждом случае лекарственное средство должно применяться под прямым наблюдением врача!* Колистиметат натрия способен проникать в грудное молоко, поэтому в случае необходимости применения колистиметата натрия в период лактации следует рассмотреть вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Влияние на способность к управлению автомобилем или механизмами

Во время применения колистиметата натрия может развиваться нейротоксичность с возможным головокружением, спутанностью сознания и нарушением зрения. При появлении подобных реакций пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и работы со сложными механизмами на протяжении периода применения лекарственного средства.

Особые указания

Необходимо с осторожностью применять колистиметат натрия у пациентов с порфирией.

В случае превышения рекомендованной дозы колистиметата натрия при парентеральном способе применения могут возникать явления нефротоксичности.

С осторожностью следует назначать колистиметат натрия больным с нарушением функции почек. Рекомендуется проводить оценку функции почек таких больных в начале лечения и контролировать ее в ходе терапии и следить за появлением побочных эффектов со стороны нервной системы. Также необходимо контролировать концентрацию колистиметата натрия в сыворотке крови.

Не следует применять Колистат в качестве ингаляционной монотерапии при лечении обостренных хронических инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*.

При ингаляционном применении колистиметата натрия могут возникать бронхоспазмы, которые можно предотвращать или купировать с помощью соответствующих β_2 -агонистов. Поэтому введение первой дозы Колистата следует осуществлять под наблюдением опытного медицинского персонала, при этом применение бронхолитиков, если это входит в режим лечения больного, должно предшествовать ингаляционному применению Колистата. Если применение β_2 -агонистов не эффективно, лечение следует прекратить.

Рекомендуется проводить мониторинг показателей объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) до и после ингаляции лекарственного средства. Если у больного проявляются признаки медикаментозно обусловленной бронхиальной обструкции, при следующем применении Колистата следует повторить пробу (ОФВ₁), добавив бронхолитик.

Ингаляционное применение колистиметата натрия может усиливать кашель, поэтому следует тщательно оценивать соотношение риска и пользы в случае применения при кровохаркании.

Необходимо делать перерыв между ингаляциями дроназы альфа и ингаляцией Колистата.

При лечении колистиметатом натрия возможно появление штаммов устойчивых микроорганизмов. Восстановление эффективности лекарственного средства возможно после отмены и/или модификации терапии.

Способ применения и дозировка

Колистат применяют парентерально и в виде ингаляций.

Парентеральное применение

Лекарственное средство следует вводить внутривенно (в/в) в виде инфузии.

Режим дозирования и продолжительность терапии устанавливают в зависимости от типа и тяжести инфекции, чувствительности патогенного микроорганизма, состояния пациента, а также возраста, массы тела и состояния функции почек пациента.

У пациентов с нарушением функции почек, детей грудного возраста и больных муковисцидозом рекомендуется контролировать концентрацию действующего вещества Колистата в сыворотке крови. Концентрация 10 – 15 мг/л (что соответствует, примерно, 125 – 200 МЕ/мл) колистиметата натрия является приемлемой при большинстве инфекций.

Рекомендуемый курс лечения составляет 5 дней. У пациентов с муковисцидозом и его обострениями бактериального происхождения курс лечения может составлять 5 - 12 дней.

Детям и взрослым (включая пациентов пожилого возраста) с массой тела ≤60 кг Колистат назначают в дозах 50 000 - 75 000 МЕ/кг/сут. Суточная доза должна быть распределена на 3 приема с интервалом 8 ч.

Взрослым (включая пациентов пожилого возраста) с массой тела > 60 кг Колистат назначают в дозах 1 000 000 - 2 000 000 МЕ 3 раза в сутки.

Детям в возрасте до 1 года лекарственное средство следует вводить с осторожностью под тщательным наблюдением врача.

Максимальная суточная доза составляет 6 000 000 МЕ.

При нарушении распределения лекарственного средства между тканями в организме пациентам с муковисцидозом могут быть назначены более высокие дозы (но не более максимальной суточной дозы) для поддержания терапевтического уровня в плазме крови или применение лекарственного средства в виде ингаляции.

Если клиническая или бактериологическая эффективность Колистата на протяжении первых 2 - 3 суток недостаточна, его доза может быть увеличена в зависимости от состояния больного.

При умеренной и тяжелой степени нарушения функции почек выведение колистиметата натрия замедляется, поэтому доза и интервал между применениями должны быть скорректированы для предотвращения аккумуляции лекарственного средства. В таблице 1 представлены рекомендации по дозированию Колистата для пациентов с массой тела > 60 кг при нарушении функции почек. Следует учитывать, что дальнейшую коррекцию дозы Колистата необходимо проводить исходя из концентрации действующего вещества лекарственного средства в плазме крови и признаков токсичности.

Таблица 1.

Степень тяжести нарушения функции почек	Клиренс креатинина (мл/мин)	Масса тела > 60 кг
Легкая	20–50	1 000 000 – 2 000 000 МЕ, каждые 8 ч
Умеренная	10–20	1 000 000 МЕ, каждые 12–18 ч
Тяжелая	<10	1 000 000 МЕ, каждые 18–24 ч

Ингаляционное применение

Для местного лечения инфекций нижних дыхательных путей лекарственное средство применяют в виде ингаляции.

Детям в возрасте до 2 лет Колистат назначают в дозе 500 000 - 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки.

Детям старше 2 лет и взрослым Колистат назначают в дозе 1 000 000 - 2 000 000 МЕ 2 раза в сутки.

Курс лечения определяется индивидуально и зависит от клинического состояния больного.

При лечении больных муковисцидозом эффективными и безопасными были признаны дозы от 500 000 МЕ 2 раза в сутки до 2 000 000 МЕ 3 раза в сутки.

Правила приготовления и введения раствора

Для приготовления раствора для внутривенной инфузии содержимое флакона Колистата растворяют в 5 мл воды для инъекций или 0,9 % растворе натрия хлорида. Растворитель следует вводить во флакон медленно, осторожно покачивая флакон до образования прозрачного раствора, избегая появления пены. Полученный раствор разводят до 200 – 500 мл с использованием воды для инъекций или 0,9 % раствора натрия хлорида и перемешивают. Приготовленный раствор вводят в виде в/в инфузии в течение 30 мин.

У пациентов с полностью имплантированным устройством венозного доступа (TIVAD) можно применять болюсную инъекцию Колистата (до 2 000 000 МЕ, растворенных в 10 – 20 мл), которая вводится в течение не менее 5 мин.

Раствор лекарственного средства необходимо использовать сразу после приготовления!

Неиспользованный остаток раствора лекарственного средства подлежит утилизации!

Во избежание введения дозы меньше требуемой, лекарственное средство должно быть полностью растворено. Приготовленный раствор должен быть тщательно извлечен из флакона.

Для приготовления раствора для ингаляций содержимое флакона предварительно растворяют в 3 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или воды для инъекций. Необходимое количество приготовленного раствора переливают в распылитель, который присоединяется к устройству для подачи воздуха/кислорода, и применяют согласно инструкции по использованию устройства.

Для использования антибиотиков в виде аэрозоля рекомендуются распылители (струйного типа или ультразвуковые), которые при использовании с соответствующим компрессором создают вдыхаемые частицы диаметром не более 5 мкм (для наиболее эффективного поглощения легкими). При использовании распылителя и компрессора необходимо следовать инструкциям производителя устройства.

Процедуру ингаляции лекарственного средства пациент выполняет в положении сидя или стоя строго вертикально, в нормальном, спокойном состоянии, производя как можно более глубокие вдохи через мундштук небулайзера. Для облегчения вдоха через рот можно использовать зажим для носа.

После каждого использования мундштук следует промыть и продезинфицировать, соблюдая инструкции производителя.

Больным, получающим бронходилататоры, следует проводить ингаляции Колистатом непосредственно после их применения, а также после физиотерапевтических процедур на грудной клетке.

Раствор лекарственного средства необходимо использовать сразу после приготовления!

Неиспользованный остаток раствора лекарственного средства подлежит утилизации!

Побочное действие

Парентеральное применение

Вероятность развития побочных реакций может быть связана с возрастом, состоянием функции почек и общим состоянием пациента.

Со стороны ЦНС: нейротоксичность (может быть связана с передозировкой, плохо подобранной дозой у пациентов с почечной недостаточностью и сопутствующим применением нейромышечных блокаторов или других лекарственных средств с подобными неврологическими эффектами; снижение дозы может способствовать уменьшению этих симптомов); одышка, транзиторные нарушения чувствительности (парестезия лица, головокружение); вазомоторная нестойкость, нечленораздельная речь, нарушение зрения, спутанность сознания или психоз. У больных муковисцидозом могут наблюдаться неврологические реакции умеренной степени, которые проходят самостоятельно в процессе лечения или после его прекращения.

Со стороны мочевыделительной системы: сниженная скорость клубочковой фильтрации, повышение мочевыделения, снижение уровня креатинина, увеличение газообразования обычно возникает после применения доз, превышающих рекомендованные у больных с нормальной функцией почек или в связи с недостаточно сниженной дозой лекарственного средства у пациентов с почечной недостаточностью или вследствие сопутствующего применения других нефротоксических лекарственных средств. Данные побочные реакции обычно обратимы и проходят после прекращения терапии. У больных муковисцидозом, принимающих рекомендованные дозы лекарственного средства, реакции нефротоксичности возникают редко. Признаки нефротоксичности могут возникать у тяжелобольных госпитализированных пациентов без диагностированного кистозного фиброза.

Реакции гиперчувствительности: кожная сыпь, тремор. При выявлении таких реакций применение колистиметата натрия должно быть остановлено.

Местные реакции: сыпь в месте инъекции.

Ингаляционное применение

Со стороны дыхательной системы: рефлекторный кашель, бронхоспазм, одышка, усиление образования мокроты, мукозит дыхательных путей, фарингит.

Инфекции: кандидоз полости рта.

Реакции повышенной чувствительности: сыпь, зуд, ангионевротический отек. При выявлении таких реакций применение колистиметата натрия должно быть остановлено.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, ощущения жжения языка, неприятные вкусовые ощущения.

Передозировка

Передозировка колистиметата натрия может быть причиной нейромышечной блокады, которая, в свою очередь, способна привести к мышечной слабости, одышке и остановке дыхания. Передозировка может стать причиной острой почечной недостаточности, которая характеризуется снижением мочевыделения, а также ростом концентрации азота в мочеvine и креатинина в плазме крови.

Специального антидота при передозировке колистиметата натрия не существует. Рекомендована поддерживающая терапия. Для повышения скорости выведения лекарственного средства можно

применить форсированный диурез с помощью маннитола, пролонгированный гемодиализ или перитонеальный диализ, однако их эффективность не доказана.

При ингаляционном использовании лекарственного средства поступление колестиметата натрия в системный кровоток и, следовательно, риск развития интоксикации крайне незначительны. Данных о развитии подобных реакций нет.

При случайном приеме лекарственного средства внутрь развитие токсических эффектов маловероятно, поскольку колестиметат натрия очень мало абсорбируется из желудочно-кишечного тракта.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Следует избегать одновременного применения колестиметата натрия с лекарственными средствами нейротоксического и/или нефротоксического действия, например, аминогликозидами (гентамицином, амикацином, нетилмицином и тобрамицином). При одновременном применении с цефалоспоридами может возрасти риск возникновения нефротоксичности.

С особой осторожностью следует применять нейромышечные блокаторы у пациентов, которые получают колестиметат натрия.

При одновременном применении колестиметата натрия в виде ингаляции с ингаляционными средствами для наркоза, миорелаксантами центрального и периферического действия и аминогликозидами, возрастает риск блокады нервно-мышечной передачи.

Условия хранения и срок годности

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 1 год 6 месяцев. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Лекарственное средство отпускается по рецепту врача.

Упаковка

2 000 000 МЕ во флаконе объемом 10 мл.

По 5 флаконов в пачке или по 36 флаконов в коробке (упаковка для стационаров).

Информация о производителе

СООО «ТрайплФарм», ул. Минская, д.2Б, 223141, г.Логойск, Минская обл., Республика Беларусь, тел./факс: (+375) 1774 43 181, e-mail: triplepharm@gmail.com.

