

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

КОЛИСТАТ

порошок для приготовления раствора
для ингаляций 1 000 000 МЕ



Торговое название Колистат.

Международное непатентованное название Colistin.

Лекарственная форма Порошок для приготовления раствора для ингаляций.

Описание Белый или почти белый порошок.

Состав на 1 флакон

Колистиметата натрия – 1 000 000 МЕ.

Фармакотерапевтическая группа Антибактериальные средства для системного применения. Прочие антибактериальные средства. Полимиксины.

Код АТХ J01XB01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Колистин – циклический полипептидный антибиотик, продуцируемый *Bacillus polymyxa var. colistinus*, относящийся к группе полимиксинов. Действующим веществом Колистата является колистиметат натрия, который представляет собой производное метансульфоно-вой 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.

Антибактериальная активность колистиметата натрия распространяется только на *аэробные грамотрицательные бактерии*, имеющие гидрофобную внешнюю мембрану.

Бактерицидное действие полимиксина Е на чувствительные бактерии зависит от концентрации. Индекс fAUC/МИК (минимальная ингибирующая концентрация) коррелирует с клинической эффективностью.

Таблица 1. Пограничные значения для интерпретации значений МИК (EUCAST*, версия 9.0, от 01.01.2019 г.)

Микроорганизмы	Пограничные значения МИК	
	Чувствительные	Устойчивые**
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л

*EUCAST – Европейский комитет по тестированию чувствительности к антимикробным лекарственным средствам, <http://www.eucast.org>.

**Контрольные точки применимы к режиму дозирования: 2 000 000 - 3 000 000 МЕ 3 раза в сутки. Может применяться нагрузочная доза до 9 000 000 МЕ.

Обычно чувствительны к колистиметату натрия *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*. Приобретенная резистентность к определенным видам бактерий может варьироваться в зависимости от географического положения и времени относительно избранных видов бактерий.

Приобретенная резистентность возможна для *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* (ранее *Alcaligenes xylosoxidans*). К резистентным грамотрицательным бактериям относятся *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Serratia spp.*, *Burkholderia cepacia* и родственные виды.

Резистентность бактерий обусловлена модификацией фосфатных групп липополисахаридов, которые замещаются этаноламином или аминокарабинозой. 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 не предполагает резистентность к другим группам лекарственных средств.

Фармакокинетика

Всасывание

При ингаляционном применении всасывание колистиметата натрия имеет значительные индивидуальные различия и зависит от размера частичек аэрозоля, системы распылителя и состояния легких пациента. При ингаляции концентрация колистиметата натрия в сыворотке крови может варьироваться от 0 до потенциально терапевтических концентраций 4 мг/л и выше. В легких задерживается около 15% введенной дозы колистиметата натрия. В исследовании на здоровых добровольцах, которые получали колистиметат натрия в качестве ингаляции, C_{max} для полимиксина Е1 (активная фракция) составляла от 40,0 до 69,9 нг/мл и АUC от 350 до 668 нг/мл/ч, в зависимости от распылителя, объема наполнения и дозы от 0,3 млн. МЕ до 2 млн. МЕ. Период полувыведения составил около 5,2 часа. Абсолютная биодоступность варьировалась от 5 до 18%, в зависимости от распылителя. АUC после внутривенной дозы 0,5 млн. МЕ составляла 3,352 нг/мл/ч, а C_{max} – 1,232 нг/мл. В связи с низкой системной биодоступностью при ингаляционном способе применения риск задерживания колистиметата натрия в организме больных с почечной недостаточностью является низким. Однако возможность системной абсорбции при ингаляционном способе применения необходимо принимать во внимание.

Распределение

Объем распределения колистина у здоровых субъектов невелик и приблизительно соответствует объему внеклеточной жидкости. Объем распределения значительно увеличен у пациентов в критических состояниях. Связывание с белками умеренное и уменьшается при более высоких концентрациях.

Фармакокинетика как колистиметата натрия, так и колистина линейна в клинически значимом диапазоне доз.

Колистиметат натрия накапливается в печени, почках, головном мозге, сердце и мышцах. Лекарственное средство способно проникать через плаценту.

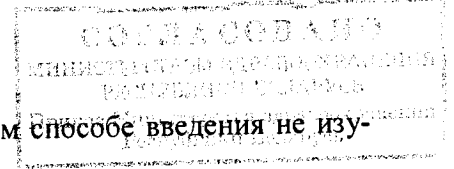
Метаболизм и выведение

Около 30% колистиметата натрия превращается в колистин у здоровых людей, его клиренс зависит от клиренса креатинина, и при снижении почечной функции большая часть колистиметата натрия превращается в колистин. Колистиметат натрия выводится в основном через почки путем клубочковой фильтрации. У пациентов с тяжелыми нарушениями функций почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) степень конверсии может достигать 60-70%.

Элиминация активного колистина охарактеризована не полностью. Колистин подвергается значительной реабсорбции в почечных канальцах и может выводиться без участия почек или подвергаться почечному метаболизму с потенциалом накопления в почках. Клиренс колистина уменьшается при почечной недостаточности, возможно, из-за увеличения конверсии колистиметата натрия.

Средние уровни в моче варьировались от около 270 мкг/мл через 2 часа до около 15 мкг/мл через 8 часов после внутривенного введения и от 200 мкг/мл до около 25 мкг/мл в течение аналогичного периода после внутримышечного введения.

После в/в введения период полувыведения колистиметата натрия у здоровых людей и лиц с кистозным фиброзом составлял около 3 ч и 4 ч соответственно, с общим клиренсом около 3 л/ч. У пациентов в критическом состоянии период полувыведения был увеличен до 9-18 ч.



Способы выведения колестиметата натрия при ингаляционном способе введения не изучены.

Абсорбированная часть колестиметата натрия, предположительно, выводится почками в неизменном виде. Неабсорбированная часть после ингаляции, предположительно, выводится с мокротой. У больных кистозным фиброзом, получавших колестиметат 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 колестиметата натрия для предотвращения накопления лекарственного средства в организме.

Клинические исследования колестиметата натрия не включали достаточное количество пациентов пожилого возраста (65 лет и старше), чтобы определить особенности фармакокинетических параметров. Клинический опыт не выявил различий у пожилых и молодых пациентов. В целом, выбор дозы для пожилого пациента должен быть осторожным, обычно начиная с нижней границы диапазона дозирования, отражающим большую частоту снижения печеночной, почечной или сердечной функции и сопутствующих заболеваний или другой лекарственной терапии. Это лекарственное средство, как известно, в значительной степени выводится почками, и риск токсических реакций на него может быть больше у пациентов с нарушенной функцией почек. Поскольку у пожилых пациентов, скорее всего, почечная функция снижена, следует соблюдать осторожность при подборе дозы, и может быть полезен мониторинг почечной функции.

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.

Данные доклинической безопасности

Данные о потенциальной генотоксичности ограничены, данные о канцерогенности для колестиметата натрия отсутствуют. Установлено, что колестиметат натрия вызывает хромосомные aberrации в лимфоцитах человека *in vitro*, возможно связанные со снижением митотического индекса. В исследованиях репродуктивной токсичности на крысах и мышах тератогенность не выявлена. Однако внутримышечное введение колестиметата натрия кроликам в период органогенеза в дозах 4,15 и 9,3 мг/кг привело к проявлению варусной деформации стопы у 2,6 и 2,9% плодов соответственно. Эти дозы в 0,5 и 1,2 раза превышают максимальную суточную дозу для человека. Применение в дозе 9,3 мг/кг вызвало повышенную костную резорбцию.

Других значимых данных доклинических исследований безопасности, дополняющих сведения, полученные в результате применения у пациентов, нет.

Показания к применению

Лечение хронической легочной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, у взрослых и детей с кистозным фиброзом.

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных средств.

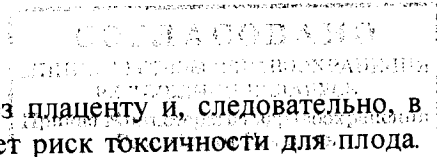
Противопоказания

Гиперчувствительность к колестиметату натрия, колестину или полимиксину В.

Меры предосторожности

Применение в период беременности и кормления грудью

Данных о применении колестиметата натрия при беременности недостаточно. По данным исследования однократного применения колестиметат натрия способен проникать через плацентарный барьер, а применение повторных доз может привести к эмбриональной токсичности. Исследования на животных в отношении влияния колестиметата натрия на репродуктивную функцию и развитие потомства недостаточны. Тем не менее, было проде-



монстрировано, что колистиметат натрия проникает через плаценту и, следовательно, в терапевтической дозе для беременных женщин существует риск токсичности для плода. Лекарственное средство не должно применяться при беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза от его применения оправдывает возможный риск для плода. *В каждом случае лекарственное средство должно применяться под 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 управлять транспортными средствами и работать с механизмами
Колистиметат натрия может оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Во время парентерального введения колистиметата натрия возможны нейротоксические эффекты, такие как головокружение, спутанность сознания или помутнение зрения. Пациентам следует воздерживаться от указанных видов деятельности, если возникают эти побочные эффекты.

Особые указания

Ингаляция антибиотиков может вызвать бронхоспазм, который можно предотвратить или купировать с помощью соответствующих β_2 -агонистов. Если эти средства не помогают, лечение следует прекратить.

Колистиметат натрия следует применять только в случаях, когда обычно применяемые антибиотики неэффективны или не могут быть применены.

В случае *аллергической реакции* лечение колистиметатом натрия должно быть прекращено и приняты соответствующие меры.

Нарушения функций почек

Колистиметат натрия выделяется через почки и нефротоксичен при высоких уровнях в сыворотке крови. Хотя это маловероятно при использовании раствора для ингаляций, однако следует контролировать нейротоксические реакции и функции почек, особенно у пациентов с нарушениями функций почек.

Нарушение функции почек может возникнуть, особенно при внутривенном или внутримышечном введении высоких доз у пациентов с нормальной функцией почек или если внутривенная или внутримышечная доза не скорректирована у пациента с почечной недостаточностью, или в случае совместного введения других нефротоксичных антибактериальных лекарственных средств. Эти эффекты обычно обратимы после прекращения лечения.

Нейротоксичность

Высокая сывороточная концентрация колистиметата натрия после внутривенного или внутримышечного введения может быть вызвана передозировкой или неснижением дозы у пациентов с нарушенной функцией почек и привести к нейротоксичности.

Одновременное введение недеполяризующих миорелаксантов или антибактериальных лекарственных средств с аналогичными нейротоксическими эффектами также вызывает нейротоксичность. Снижение дозы колистиметата натрия может улучшить симптомы. Описанные нейротоксические побочные эффекты включают головокружение, временную парестезию лица, нарушения речи, вазомоторную нестабильность, нарушения зрения, спутанность сознания, психоз и апноэ. Необходимо проводить мониторинг периоральной парестезии и парестезии конечностей, поскольку они являются симптомами передозировки.

Следует проявлять особую осторожность при применении лекарственного средства у пациентов с порфирией.

Поскольку колистиметат натрия снижает высвобождение ацетилхолина, Колистат следует применять у пациентов с миастенией гравис с осторожностью и только в случае крайней необходимости в связи с риском медикаментозной нервно-мышечной блокады.

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

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.

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

Необходимо делать перерыв между ингаляциями дорназы альфа и ингаляцией Колистата. При лечении колестиметатом натрия возможно появление штаммов устойчивых микроорганизмов. Восстановление эффективности лекарственного средства возможно после отмены и/или модификации терапии.

Способ применения и дозы

Ингаляционное применение колестиметата натрия необходимо проводить под наблюдением врача, который имеет достаточный опыт его применения. Курс лечения определяется индивидуально и зависит от клинического состояния пациента.

Доза выражается в международных единицах (МЕ) колестиметата натрия. Таблица перевода МЕ в миллиграммы (мг) колестиметата натрия, а также в мг активного основания (колистина) приведена в конце данного раздела.

Взрослым, детям от 2 лет Колистат назначают в дозе 1 000 000 - 2 000 000 МЕ 2-3 раза в сутки (до 6 000 000 МЕ в сутки).

Детям до 2 лет Колистат назначают в дозе 500 000 - 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки (максимально 2 000 000 МЕ/сут).

Коррекция дозы *пожилым пациентам, пациентам с нарушениями функции печени, пациентам с нарушениями функции почек* не требуется, однако при назначении Колистата пациентам с нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность.

В небольших неконтролируемых клинических исследованиях дозы от 500 000 МЕ дважды в сутки до 2 000 000 МЕ трижды в сутки считались безопасными и эффективными для пациентов с кистозным фиброзом.

Следует соблюдать соответствующие клинические рекомендации по схемам лечения, включая продолжительность лечения, периодичность и совместное применение других антибактериальных средств.

Таблица пересчета дозы

Дозу колестиметата натрия следует назначать и применять только в МЕ. На этикетке лекарственного средства указано количество МЕ на флакон. Сообщалось об ошибках применения из-за выражения дозы в различных единицах.

Таблица пересчета представлена для ознакомления; приведенные в ней значения следует рассматривать как приблизительные.

Содержание действующего вещества		≈ масса колестиметата натрия (мг)*
МЕ колестиметата натрия	≈ мг основания колестина	
12 500	0,4	1
150 000	5	12
1 000 000	34	80
4 500 000	150	360
9 000 000	300	720

* Номинальная активность действующего вещества = 12500 МЕ/мг.

Правила приготовления и введения растворов

Лекарственное средство не содержит консервантов, поэтому при приготовлении растворов необходимо соблюдать стандартные правила асептики.

Для приготовления гипотонического раствора для ингаляций содержимое флакона предварительно растворяют в воде для инъекций, для изотонического раствора – в смеси 50:50 воды для инъекций и 0,9% раствора натрия хлорида, для гипертонического раствора – в 0,9% растворе натрия хлорида. Внешний вид приготовленного раствора – прозрачный, бесцветный.

Объем восстановленного раствора определяется инструкцией по применению небулайзера и обычно составляет не более 4 мл. Необходимое количество приготовленного раствора переливают в распылитель, который присоединяется к устройству для подачи воздуха/кислорода.

Для использования антибактериальных средств в виде аэрозоля рекомендуются спреевые 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.

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

Свежеприготовленный раствор для ингаляции во флаконе производителя сохраняет свою физическую и химическую стабильность в течение 24 часов в защищенном от света месте при температуре 2-8 °С (холодильник). С микробиологической точки зрения лекарственное средство следует применять немедленно, иначе ответственность за время и условия хранения в процессе применения возлагается на потребителя. Пациентам, которые самостоятельно применяют ингаляции антибактериальных средств, рекомендуется использовать растворы сразу после приготовления.

Неиспользованный остаток раствора лекарственного средства подлежит утилизации.

Побочное действие

Наиболее частые нежелательные побочные эффекты после ингаляции колестиметата натрия – кашель и бронхоспазм (примерно у 10% пациентов).

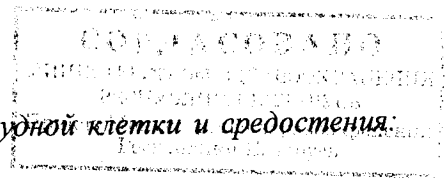
Вероятность побочных эффектов может варьироваться в зависимости от возраста, функции почек и зависит от общего состояния пациента.

Воспаление глотки и рта может быть вызвано повышенной чувствительностью или суперинфекцией, вызванной *Candida spp.*

Ниже приведен перечень побочных реакций в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. При указании частоты использованы следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания: частота неизвестна – кандидоз полости рта.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, такие как кожная сыпь. При проявлении реакций гиперчувствительности применение колестиметата натрия должно быть прекращено.



Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – рефлексорный кашель, бронхоспазм.

Общие нарушения и реакции в месте введения: частота неизвестна – боль в глотке и ротовой полости.

Сообщение о нежелательных побочных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

Если у пациента возникают какие-либо нежелательные реакции, ему рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в инструкции по медицинскому применению. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные средства, включая сообщения о неэффективности лекарственных средств. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности лекарственного средства.

Передозировка

Передозировка колестиметата натрия может быть причиной нейромышечной блокады, которая, в свою очередь, может привести к мышечной слабости, одышке и возможной остановке дыхания. Передозировка также может вызвать острую почечную недостаточность, характеризующуюся снижением мочевыделения и повышенными концентрациями мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Специального антидота при передозировке колестиметата натрия не существует, лечение поддерживающее. Могут быть опробованы меры по увеличению скорости выведения колестиметата, например, усиление диуреза маннитолом, пролонгированный гемодиализ или перитонеальный диализ, однако их эффективность неизвестна.

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 с осторожностью применять одновременно различные лекарственные формы колестиметата натрия, так как информация о возможной суммарной токсичности ограничена.

Исследования взаимодействия *in vivo* не проводились. Механизм превращения колестиметата натрия в действующее вещество колестин не охарактеризован. Механизм клиренса колестина, включая выведение с участием почек, также неизвестен.

Колестиметат натрия или колестин не индуцировали активность какого-либо из тестированных ферментов P450 (CYP) (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 3A4/5) в исследованиях *in vitro* на гепатоцитах человека.

Следует учитывать возможность взаимодействия при применении Колестата совместно с лекарственными средствами, которые ингибируют или индуцируют метаболизирующие лекарственные вещества ферменты, или лекарственными средствами, которые являются субстратами транспортеров в почках.

Совместное применение колестиметата натрия и *макролидов*, таких как азитромицин и кларитромицин, или *фторхинолонов*, таких как норфлоксацин и ципрофлоксацин, рекомендуется с осторожностью у пациентов с миастенией.

В связи с влиянием колестиметата натрия на высвобождение ацетилхолина, недеполяризующие миорелаксанты у пациентов, получающих Колестат, следует применять с особой осторожностью, потому что их действие может продолжаться дольше.

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.

Совместное применение колестиметата натрия с другими лекарственными средствами с нейротоксическим и/или нефротоксическим потенциалом (например, цефалоспорины, аминогликозиды, недеполяризующие миорелаксанты), в том числе для внутривенного или внутримышечного введения, рекомендуется с особой осторожностью.

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 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Лекарственное средство отпускается по рецепту врача.

Упаковка

1 000 000 ME во флаконе для инъекций объемом 10 мл. Флаконы укупорены пробками резиновыми и обкатаны колпачками алюминиевыми с пластмассовой крышкой с маркировкой «FLIP OFF» или без маркировки.

По 5 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке или по 36 флаконов вместе с инструкциями по медицинскому применению 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