

---

## Состав и форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для инъекций, инфузий или ингаляций.

1 флакон содержит: колистиметат натрия 1 млн. ЕД (80 мг).

*Растворитель:* натрия хлорида р-р 0.9% - 3 мл.

## Фармакологическое действие

### Фармакодинамика

#### Механизм действия

Колистиметат натрия - циклический полипептидную антибиотик, который происходит от *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* и относится к группе полимиксинов. Полимиксина антибиотики - это катионные агенты, действующие путем повреждения клеточных мембран. В результате их физиологическое воздействие является летальным для бактерий. Полимиксины действуют избирательно на грамотрицательные бактерии, которые имеют гидрофобный внешнюю мембрану.

#### Резистентность

Резистентные бактерии характеризуются модификацией фосфатных групп липополисахаридов, которые замещаются этаноламином или аминокарабинозой. В резистентных от природы грамотрицательных бактерий, таких как *Proteus mirabilis* и *Burkholderia cepacia*, наблюдается полное замещение их липидного фосфата этаноламином или аминокарабинозой.

#### Перекрестная резистентность

Допускается перекрестная резистентность между колистиметатом натрия и полимиксином В. Поскольку механизм действия полимиксинов отличается от механизма действия других антибиотиков, резистентность к колистину и полимиксина путем вышеупомянутого механизма не предполагает резистентности к другим группам препаратов.

#### Контрольные точки

Предложенная общая минимальная ингибирующая концентрация (МИК) для идентификации бактерий, чувствительных к колистиметату натрия, составляет  $\leq 4$  мг / л.

Бактерии, для которых МИК колистиметату натрия составляет  $\geq 8$  мг / л, расцениваются как резистентные.

## Чувствительность

Преобладание приобретенной резистентности может варьироваться в зависимости от географического положения и времени для избранных видов бактерий, а потому желательно получение местной информации о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случае необходимости, если местное преобладание резистентности таково, что польза препарата при некоторых видах инфекций является сомнительной, следует обратиться за профессиональной консультацией.

## Фармакокинетика

Всасывания в пищеварительном тракте у здоровых лиц происходит лишь в незначительной степени.

### *Распределение*

У пациентов с кистозным фиброзом после применения 7,5 мг / кг / сут препарата в отдельных дозах, вводимых путем 30-минутных инфузий до стабилизации состояния, максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) составляла  $23 \pm 6$  мг / л, а минимальная концентрация ( $C_{min}$ ) через 8:00 составляла  $4,5 \pm 4$  мг / л. В другом исследовании, где таким пациентам вводили 2000000 единиц каждые 8:00 в течение 12 дней,  $C_{max}$  составляла 12,9 мг / л (5,7-29,6 мг / л), а  $C_{min}$  - 2,76 мг / л (1-6,2 мг / л). У здоровых добровольцев, которым делали болюсную инъекцию 150 мг (примерно 2 миллиона единиц), максимальная концентрация в плазме крови 18 мг / л наблюдалась через 10 мин после инъекции.

Связывание с белками крови незначительно. Полимиксины кумулируются в печени, почках, мозге, сердце и мышцах.

В ходе исследований у пациентов с кистозным фиброзом постоянный объем распределения составлял 0,09 л / кг.

In vivo колистиметат натрия превращается в основу. Поскольку 80% дозы могут быть обнаружены в моче в неизмененном виде, а с желчью лекарственное средство не выводятся, можно предположить, что препарат, который остался, инактивируется в тканях. Механизм инактивации неизвестен.

Главный путь выведения препарата после парентерального введения - выведение почками. 40% парентеральной дозы обнаруживается в моче в течение 8:00 и примерно 80% - через 24 часа. Поскольку колистиметат натрия в значительной степени выводится с мочой, пациентам с почечной недостаточностью требуется уменьшение дозы для предотвращения накопления препарата.

После введения здоровым взрослым добровольцам период полувыведения составляет примерно 1,5 часа. В исследовании, где пациентам с кистозным фиброзом вводили разовую 30-минутную инфузию, период полувыведения составлял  $3,4 \pm 1,4$  часа.

Кинетика колистиметату натрия подобная у детей и взрослых, включая лиц пожилого

возраста при нормальной функции почек. Хотя данные по применению препарата младенцам ограничены, предполагается, что кинетика препарата у новорожденных подобна кинетике у детей и взрослых, но следует учитывать возможность более высоких максимальных концентраций в сыворотке крови и более длительный период полувыведения у таких пациентов, а следовательно, необходимо контролировать уровень препарата в сыворотке крови.

## Показания к применению

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.

## Противопоказания

- Повышенная чувствительность к колистиметату натрия (колистином) или к полимиксина В.
- Наличие у пациента myasthenia gravis .

## Способ применения и дозы

Доза препарата зависит от тяжести и вида инфекции, а также от возраста, массы тела и функции почек пациента. Если клиническая или бактериологическая эффективность препарата замедлена, дозу можно увеличить в зависимости от состояния пациента.

Больным с нарушением функции почек, новорожденным и пациентам с кистозным фиброзом рекомендуется контроль концентрации препарата в плазме крови. Концентраций 10-15 мг / л (примерно 125-200 МЕ / мл) колистиметату натрия должно хватать для лечения большинства инфекций. Обычно лечение рекомендуется проводить в течение минимум 5 дней.

*Дети и взрослые (включая лиц пожилого возраста)*

С массой тела до 60 кг: 50 000-75 000 МЕ / кг / сут. Суточную дозу делят на 3 введения интервал между которыми составляет примерно 8:00. Максимальная суточная доза составляет 75 000 МЕ / кг / сут.

С массой тела более 60 кг: 1000000-2000000 МЕ 3 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 6000000 МО.

Способ применения

Препарат можно вводить путем инфузии объемом до 50 мл в течение 30 минут. Пациенты с полностью имплантированным устройством венозного доступа (TIVAD) могут переносить болюсную инъекцию в дозе до 2000000 МЕ в 10 мл, которые вводятся в течение не менее 5 минут.

Обычную дозу для взрослых 2000000 МЕ растворяют в 10-50 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инфузий или в воде для инъекций до образования прозрачного раствора. Раствор предназначен только для однократового применения и любой остаток раствора необходимо утилизировать.

## **Передозировка**

Передозировка препарата может стать причиной нервно-мышечной блокады, что, в свою очередь, может привести к мышечной слабости, апноэ и остановки дыхания. Передозировка может стать причиной острой почечной недостаточности, которая характеризуется снижением мочеиспускания и повышением концентрации АСК и креатинина в плазме крови.

Специфический антидот отсутствует. Рекомендуемая поддерживающая терапия. Можно принять следующие меры для увеличения скорости вывода колистином; форсированный диурез с использованием маннита, пролонгированный гемодиализ или перитонеальный гемодиализ, - но их эффективность неизвестна.

## **Побочные действия**

Побочные эффекты со стороны почек обычно возникали после приема доз, превышающих рекомендуемые, у пациентов с нормальной функцией почек или в связи с недостаточно пониженной дозой препарата у пациентов с почечной недостаточностью, или в результате совместного применения других нефротоксических препаратов. Эти реакции обычно обратимы после прекращения лечения.

Высокие концентрации в сыворотке крови колистиметату натрия, которые могут быть связаны с передозировкой или невозможностью уменьшить дозу у пациентов с почечной недостаточностью, как сообщалось, приводили к нейротоксическим эффектам, таким как парестезии, мышечная слабость, головокружение, невнятная речь, вазомоторная нестабильность, нарушения зрения, спутанность сознания, психоз или апноэ.

Одновременное применение недеполяризующих миорелаксантов или антибиотиков с аналогичными нейротоксичными эффектами может привести к нейротоксичности. Уменьшение дозы может облегчить эти симптомы.

Были сообщения о возникновении реакций гиперчувствительности, включая кожные высыпания или ангионевротический отек. При этих явлениях лечения следует прекратить.

*Со стороны иммунной системы:* реакции гиперчувствительности такие как кожные высыпания и ангионевротический отек.

*Со стороны нервной системы:* нейротоксичность (лицевая и ротовая парестезии), головная боль, мышечная слабость, головокружение, атаксия.

*Со стороны кожи:* зуд.

*Со стороны мочевыделительной системы:* нарушение функции почек, вызванное увеличением креатинина крови и / или мочевины и / или уменьшением клиренса креатинина

почечная недостаточность.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* реакции в месте введения.

## **Применение в период беременности и кормления грудью**

Нет достаточных данных относительно применения колистиметату натрия беременным женщинам. Исследование разовых доз у беременных женщин показало, что колистиметат натрия проникает через плацентарный барьер, поэтому возможен существовать риск фетотоксичности при назначении беременным женщинам повторных доз.

Данные о возможной генотоксичности препарата ограничены, а данные о канцерогенности колистиметату натрия отсутствуют. Продемонстрировано, что *in vitro* колистиметат натрия вызывает хромосомные отклонения в человеческих лимфоцитах. Этот эффект может быть связан с сокращением митотического индекса, также наблюдалось.

Колистиметат натрия можно применять в период беременности только тогда, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Колистиметат натрия в небольших концентрациях проникает в грудное молоко, поэтому кормление грудью во время лечения лучше прекратить.

### *Дети*

Применяют детям с рождения.

## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами**

Во время лечения колистиметатом натрия головокружение, спутанность сознания и нарушение зрения. Пациентам следует рекомендовать избегать управления автотранспортом или работы с механизмами.

Не следует нарушать правила применения лекарственного средства, это может повредить здоровью.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия**

Следует избегать совместного применения колистиметату натрия с другими лекарственными средствами, имеющими нейротоксическое и / или нефротоксическое эффект. К ним относятся антибиотики группы аминогликозидов, такие как гентамицин, амикацин, нетилмицина и тобрамицин. При одновременном применении с антибиотиками группы цефалоспоринов может увеличиваться риск нефротоксичности.

С особой осторожностью следует применять нейромышечные блокаторы и диэтиловый

эфир пациентам, которые получают колистиметат натрия.

## **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Раствор остается физически и химически стабилен на протяжении 24 часов при температуре 4 ° C.

С микробиологической точки зрения, раствор следует сразу использовать. Если раствор были использованы не сразу, то за срок и условия его хранения соответствует пользователь. Как правило, растворы следует хранить не более 24 часов при температуре 2-8 ° C, кроме восстановленных и разведенных в контролируемых и валидизированных стерильных условиях.

## **Срок годности**

3 года.

## **Категория отпуска**

По рецепту.