МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Колимистин

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007059-020621
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Колимистин

Международное непатентованное или группировочное наименование: колистиметат натрия

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для ингаляций

Состав:

Колистиметат натрия 1 000 000 ЕД

Описание: Белый или почти белый гигроскопичный порошок

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-полипептид циклический

Код АТХ J01XB01

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Механизм действия

Колистиметат натрия - циклический полипептидный антибиотик, продуцируемый *Bacillus polymyxa var. colistinus,* относящийся к группе полимиксинов. Оказывает бактерицидное действие в отношении грамотрицательных бактерий, имеющих гидрофобную внешнюю мембрану, в основе которого лежит изменение структуры и нарушение функции цитоплазматической и наружной мембран вследствие нарушения процессов поляризации мембранных структур.

Резистентность

Механизм развития резистентности обусловлен модификацией липополисахарида (ЛПС) или других компонентов в мембране бактериальных клеток. Устойчивость к колистиметату натрия отмечена приблизительно у 3% *Pseudomonas aeruginosa.*

1728974

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007059-020621
СОГЛАСОВАНО

Однако показатели резистентности могут варьироваться в зависимости от географического положения и с течением времени. При лечении тяжелых инфекций или неэффективности противомикробного лечения необходимо учитывать местные географические особенности распространения резистентности, а также необходимо микробиологическое выявление патогенного микроорганизма и его тестирование на предмет чувствительности к колистиметату натрия.

Перекрестная резистентность

Между колистиметатом натрия и полимиксином В существует перекрестная резистентность. Поскольку механизм действия полимиксинов отличается от механизма действия других антибиотиков, резистентность к колистиметату натрия и полимиксину В не предполагает резистентности к другим группам лекарственных средств (антибиотикам).

Соотношение фармакокинетика/фармакодинамика

Бактерицидное действие полимиксинов на чувствительной бактерии зависит от концентрации. Отношение AUC/MIC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время»/минимальная ингибирующая концентрация) коррелирует с клинической эффективностью.

Эпидемиологические пороговые величины

Пороговое значение МИК для идентификации бактерий, чувствительных к колистиметату натрия, составляет ≤ 4 мг/л.

Чувствительные микроорганизмы: *Acinetobacter baumannii, Haemophilus influenzae, Klebsiella spp., Pseudomonas aeruginosa.*

Микроорганизмы с приобретенной резистентностью: *Achromobacter xylosoxidans (formerly Alcaligenes xylosoxidans), Stenotrophomonas maltophilia.*

Резистентные микроорганизмы: *Burkholderia cepacia* и родственные виды, *Proteus species, Providencia species, Serratia species.*

Фармакокинетика

Всасывание

Всасывание колистиметата натрия после ингаляции имеет сильные индивидуальные различия. Зарегистрированные значения максимальной концентрации колистиметата натрия в сыворотке крови после ингаляции в дозе 2 млн. ЕД лежат в пределах концентрации ниже определения до 0,53 мг/л. При сравнении этих показателей с концентрацией колистиметата натрия в сыворотке крови после парентерального введения можно сделать вывод о том, что всасывание его незначительно, что также подтверждается

128974

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007059-020621
СОГЛАСОВАНО

фактом того, что после ингаляции 2 млн. ЕД колистиметата натрия среднее значение почечной экскреции составляет приблизительно 4%.

Через промежуток времени от 1 до 4 часов после ингаляции 1-2 млн. ЕД колистиметата натрия концентрация его в мокроте составляет 16-180 мг/л. В легких задерживается около 15% введенной дозы.

Распределение

Проникновение колистиметата натрия в ткани и жидкости организма ограничено, в том числе в спинномозговую жидкость через воспаленные мозговые оболочки. Концентрации в моче в 20-40 раз превышают таковые в сыворотке крови. Связь с белками плазмы крови незначительна (менее 10%).

Выведение

Период полувыведения из сыворотки крови 2-3 часа. Колистиметат натрия проникает через плаценту.

После внутривенного введения около 60% введенной дозы выводится почками в неизмененном виде, где максимальные концентрации достигаются через 2-4 часа после введения. Это, предположительно, также относится и к части, абсорбировавшейся при ингаляционном пути введения. Колистиметат натрия, не абсорбировавшийся после ингаляции, предположительно, в основном выводится с мокротой.

Особые группы пациентов

В связи с низкой системной биодоступностью при ингаляциях колистиметата натрия, риск кумуляции в организме пациентов с почечной недостаточностью оценивается как низкий.

Показания к применению

При ингаляционном применении:

Хронические инфекции дыхательных путей, вызванные чувствительными к колистиметату натрия грамотрицательными бактериями, в особенности *Pseudomonas aeruginosa*, при муковисцидозе.

Следует придерживаться официальных рекомендаций по надлежащему применению антибактериальных средств.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к колистиметату натрия или к полимиксину B;
- детский возраст до 6-ти лет;
- злокачественная миастения (миастения gravis).

1128974

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007059-020621
СОГЛАСОВАНО

С осторожностью

Кровохарканье, нарушение функции почек, порфирия, гиперреактивность бронхов (см. раздел «Особые указания»), одновременное применение с потенциально нефротоксичными или нейротоксичными препаратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Клиническая безопасность применения колистиметата натрия при беременности не изучена.

Колистиметат натрия проникает через плацентарный барьер и может привести к эмбриональной токсичности. Препарат не следует использовать во время беременности, только, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Колистиметат натрия выделяется с грудным молоком.

При необходимости применения препарата Колимистин в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Рекомендуется ингаляционное применение препарата проводить под наблюдением врачей с соответствующим опытом его применения.

Режим дозирования

Дозировка определяется индивидуально и может быть скорректирована в зависимости от тяжести состояния и клинического ответа. Применяется ингаляционно, например, через небулайзер. Раствор для ингаляций препарата Колимистин необходимо приготовить непосредственно перед проведением процедуры ингаляции.

Суточная доза препарата для взрослых и детей старше 6 лет составляет от 2 млн. ЕД до 6 млн. ЕД в зависимости от тяжести заболевания. Обычно применяют по 1 млн. ЕД 2 раза в сутки с интервалом 12 часов. При развитии устойчивости патогена, доза может быть повышена до 3 раз в сутки по 2 млн. ЕД.

Продолжительность санационной терапии при первичной колонизации/инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa,* составляет от 3 недель до 3 месяцев. Временных ограничений продолжительности терапии при хронической инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* не существует.

1128974

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007059-020621
СОГЛАСОВАНО

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

Коррекция дозы не требуется. Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с почечной недостаточностью (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Нарушение функции печени

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Коррекция дозы не требуется.

Побочное действие

Наиболее распространенными нежелательными побочными реакциями, отмечающимися на фоне ингаляции колистиметата натрия, являются кашель и бронхоспазм примерно у 10% пациентов. Побочные действия систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости с использованием классификации Всемирной организации здравоохранения: *очень часто* (≥1/10), *часто* (≥1/100, <1/10), *нечасто* (≥1/1000, <1/100), *редко* (≥1/10000, <1/1000), *очень редко* (<1/10000, включая единичные случаи), *частота неизвестна* (недостаточно данных для оценки частоты развития).

Очень часто:

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: бронхоспазм, одышка, усиление кашля, усиление образования мокроты, мукозит дыхательных путей, фарингит.

Частота неизвестна:

Инфекционные и паразитарные заболевания: кандидоз полости рта, при длительном применении возможна пролиферация резистентных микроорганизмов.

Нарушения со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, такие как кожная сыпь, кожный зуд, ангионевротический отек.

Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, парестезия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): тошнота, чувство жжения языка, неприятные вкусовые ощущения.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: острая почечная недостаточность.

128974

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007059-020621
СОГЛАСОВАНО

Передозировка

При ингаляционном применении препарата Колимистин поступление колистиметата натрия в системный кровоток и, следовательно, риск развития интоксикации крайне незначительны.

До настоящего времени не отмечалось сообщений о развитии подобных реакций.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Из-за эффектов воздействия колистиметата натрия на высвобождение ацетилхолина, недеполяризирующие миорелаксанты должны использоваться с осторожностью, поскольку их воздействие может пролонгироваться. При одновременном применении потенциально нефротоксичных и/или нейротоксичных препаратов (например, цефалоспорины, аминогликозиды, недеполяризирующие миорелаксанты), в том числе вводимые внутривенно или внутримышечно, лечение препаратом Колимистин должно проводиться с осторожностью из-за возможного усиления нефротоксичности.

При одновременном применении потенциально нефротоксичных препаратов (аминогликозиды, цефалоспорины, циклоспорин, петлевые диуретики, в т.ч. фуросемид, этакриновая кислота и др.) лечение препаратом Колимистин должно проводиться с осторожностью из-за возможности усиления нефротоксичности. При одновременном применении препарата Колимистин со средствами для ингаляционной анестезии (например, галотаном), миорелаксантами центрального и периферического действия и аминогликозидами, возрастает риск блокады нервно-мышечной передачи. При одновременном применении препарата Колимистин с другими формами колистиметата натрия может усилиться риск развития побочных реакций.

Особые указания

Как и при терапии другими антибиотиками, на фоне применения препарата Колимистин могут появляться штаммы устойчивых микроорганизмов. После отмены и/или замены терапии возможно восстановление эффективности препарата.

Колистиметат натрия в качестве ингаляционной монотерапии не следует применять для лечения обострений хронической инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa.*

Ингаляционное применение препарата Колимистин может вызвать острый бронхоспазм у пациентов с повышенной чувствительностью. В связи с этим введение первой дозы препарата Колимистин для ингаляций следует осуществлять под наблюдением опытного медицинского персонала, имеющего опыт лечения муковисцидоза, при этом ингаляции должно предшествовать применение бронхолитика, если это входит в схему лечения

128974

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007059-020621
СОГЛАСОВАНО

данного пациента. До и после ингаляции препаратом Колимистин следует измерить объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$). Если у пациента, не получающего бронхолитики, имеются признаки бронхиальной обструкции, при следующем применении препарата Колимистин следует повторить пробу $ОФВ_1$, добавив бронхолитик.

В случае применения при кровохарканье необходимо учитывать соотношение риска и пользы, так как ингаляции препаратом Колимистин могут усилить кашель.

У пациентов с нарушением функции почек следует тщательно следить за возможностью развития побочных эффектов со стороны нервной системы и регулярно контролировать функцию почек. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов, принимающих одновременно нефротоксичные препараты, необходимо регулярно контролировать функцию почек. Одновременное применение нейротоксичных препаратов следует проводить с осторожностью под наблюдением врача.

При порфирии необходимо принимать во внимание то, что применение препарата Колимистин может усилить клинические проявления данного заболевания.

При проведении ингаляционного лечения дорназой альфа и препаратом Колимистин необходимо сделать перерыв между ингаляциями.

Инструкции по проведению ингаляций

Для применения антибиотиков в виде аэрозоля рекомендуются спреевые распылители/небулайзеры (струйного типа или ультразвуковые), которые при использовании с соответствующим компрессором должны создавать большинство частиц для вдоха диаметром не более 5 мкм (для наиболее эффективного поглощения легкими). При использовании и уходе за распылителем/небулайзером и компрессором необходимо следовать инструкциям производителя.

Стандартные распылители/небулайзеры создают непрерывный аэрозольный поток, поэтому частицы распыляемого колистиметата натрия могут испаряться в окружающую среду.

Чтобы избежать этого, рекомендуется пользоваться стандартными небулайзерами в хорошо проветриваемых помещениях. Применение соответствующих фильтров/клапанов поможет минимизировать испарение колистиметата натрия в атмосферу.

1. Флакон с порошком вскрывается путем удаления алюминиевого колпачка с контролем первого вскрытия и открыванием резиновой пробки.
2. Во флакон с порошком добавляется 3 мл раствора хлорида натрия 0,9% (стерильного физиологического раствора) или воды для инъекций в качестве растворителя. Порошок растворяется путем легкого встряхивания. Сильного взбалтывания следует избегать в связи с избыточным образованием пены. Раствор

128974

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007059-020621
СОГЛАСОВАНО

переливается в небулайзер и применяется путем ингаляций согласно инструкции производителя небулайзера. Процедура ингаляции считается законченной после полного использования 3 мл раствора для ингаляции.

3. Процедуру ингаляции с препаратом Колимистин пациент выполняет в положении сидя или стоя вертикально, в нормальном спокойном состоянии, производя более глубокие вздохи через мундштук небулайзера. Облегчить вдох через рот позволяет использование зажима для носа.
4. После каждого использования мундштук следует промыть и продезинфицировать, при этом следует соблюдать инструкции производителя.

У пациентов, получающих такие виды ингаляционной терапии, как бронходилататоры, ингаляционное введение препарата Колимистин следует проводить непосредственно после их применения, а также после физиотерапевтических процедур на грудной клетке.

Приготовленный раствор препарата Колимистин не следует смешивать с другими лекарственными препаратами!

Раствор должен быть свежеприготовленным непосредственно перед ингаляцией.

Препарат следует хранить в оригинальной упаковке для защиты содержимого от воздействия света.

Содержимое флакона предназначено только для однократного применения, неиспользованный остаток препарата подлежит утилизации.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Колимистин может изменить быстроту реакции, например, из-за возможности развития головокружения, поэтому в период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, нельзя употреблять алкоголь.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для ингаляций 1 000 000 ЕД

По 1 000 000 ЕД препарата во флаконы бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренные резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышечками контроля первого вскрытия.

По 20 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

128974

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007059-020621
СОГЛАСОВАНО

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечению срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО», Россия

Адрес производства: Тверская обл., Вышневолоцкий район, пос. Зеленогорский, ул. Советская, д. 6а

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Ринфарм», Россия

119435, г. Москва, Большой Саввинский пер., д. 11, подъезд 2, этаж 4, пом. II., комната 25

Тел./факс 8 (495) 933-03-85

Генеральный директор
ООО «Ринфарм» П.С. Гришаев

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ ОГРН 1125029007905 Ринфарм ИНН 5029163886 г. МОСКВА

ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0000000006

1128974