МИНЗДРАВРОССИИ
МР - 006478-240920
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Колистиметат ПСК

Регистрационный номер:

Торговое название: Колистиметат ПСК.

Международное непатентованное название (МНН): Колистиметат натрия.

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для ингаляций.

Состав

1 флакон содержит:

действующее вещество: колистиметат натрия 1 000 000 ЕД, что соответствует 80 мг.

Описание

Лиофилизированная масса от белого до слегка желтоватого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-полипептид циклический.

Код АТХ: J01XB01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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*.

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:
Stenotrophomonas maltophilia *Achromobacter xylosoxidans (formerly Alcaligenes xylosoxidans)*
Резистентные микроорганизмы:
Burkholderia cepacian and related species *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 от концентрации ниже предела определения до 0,53 мг/л. При сравнении этих показателей с концентрацией препарата в сыворотке крови после парентерального введения можно сделать вывод о том, что всасывание его незначительно, что также подтверждается фактом того, что после ингаляции 2 млн ЕД колистиметата натрия среднее значение общей 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. Связывание с белками плазмы крови невелико (менее 10 %). Период полувыведения из сыворотки крови 2 - 3 часа. Колистиметат натрия проникает через плаценту.

Выведение

После внутривенного введения около 60 % введенной дозы выводится почками в неизмененном виде, где максимальные концентрации достигаются через 2 - 4 ч 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.

Кинетика в отдельных подгруппах пациентов

В связи с низкой системной биодоступностью при ингаляциях препарата Колистиметат ПСК, риск кумуляции препарата в организме больных 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 полимиксину B;
- Злокачественная миастения (миастения gravis);
- Детский возраст до 6 лет.

С осторожностью

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

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 колистиметата натрия 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 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 в 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.

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.

Метод введения (см. раздел «Особые указания», «Порядок работы с препаратом»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее распространенными нежелательными побочными реакциями, отмечающимися на фоне ингаляции колистиметата натрия, являются кашель и бронхоспазм примерно у 10 % пациентов.

Нежелательные реакции систематизированы в соответствии с Классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); редко (≥ 1/10000, < 1/1000); очень редко (< 1/10000); частота неизвестна (невозможно определить, исходя из доступных данных).

Очень часто

Нарушения со стороны дыхательной системы - бронхоспазм, одышка, усиление кашля,

усиление образования мокроты, мукозит дыхательных путей, фарингит.

Частота неизвестна

Инфекции и инвазии - кандидоз полости рта, при длительном применении возможна пролиферация резистентных микроорганизмов.

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

Нарушения со стороны нервной системы - головокружение, парестезии.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта - тошнота, ощущение жжения языка, неприятные вкусовые ощущения.

Нарушения со стороны мочеполовой системы - острая почечная недостаточность.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При ингаляционном использовании препарата Колистиметат ПСК 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 СРЕДСТВАМИ

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 Колистиметат ПСК должно проводиться с осторожностью из-за возможности усиления нефротоксичности.

При одновременном применении потенциально нефротоксичных препаратов (аминогликозиды, цефалоспорины, циклоспорин, петлевые диуретики, в т.ч. фуросемид, этакриновая кислота и др.) лечение препаратом Колистиметат ПСК должно проводиться с осторожностью из-за возможности усиления нефротоксичности.

При одновременном применении препарата Колистиметат ПСК со средствами для ингаляционной анестезии (например, галотаном), миорелаксантами центрального и периферического действия и аминогликозидами, возрастает риск блокады

нервно-мышечной передачи.

Особые указания

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

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

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

До и после ингаляции препарата Колистиметат ПСК следует измерить объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$). Если у больного, не получающего бронхолитики, имеются признаки медикаментозно обусловленной бронхиальной обструкции, при следующем применении препарата Колистиметат ПСК следует повторить пробу ($ОФВ_1$), добавив бронхолитик.

В случае применения при кровохарканьи необходимо учитывать соотношение риска и пользы, так как ингаляции препарата Колистиметат ПСК могут усилить кашель.

У больных 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 совместно нефротоксичные препараты, необходимо регулярно проводить мониторинг функции почек. Совместное применение нейротоксичных препаратов следует проводить с осторожностью под наблюдением врача.

При порфирии необходимо принимать во внимание то, что применение препарата Колистиметат ПСК может усилить клинические проявления этого заболевания.

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

Порядок работы с препаратом

Для использования антибиотиков в виде аэрозоля рекомендуют струйные (компрессорные)

или мембранные небулайзеры. При использовании и уходе за небулайзером необходимо следовать инструкциям производителя.

Стандартные 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. Вскрыть флакон с лиофилизатом путем удаления алюминиевого колпачка с контролем первого вскрытия и открыванием резиновой пробки.
2. Ампула с 3 мл или 5 мл физиологического раствора прилагается как растворитель.
3. Отобрать 3 мл растворителя и перенести во флакон с лиофилизатом. Лиофилизат растворить путем легкого встряхивания. Сильного взбалтывания следует избегать в связи с избыточным образованием пены.
4. Раствор перелить в небулайзер и применять путем ингаляций согласно инструкции производителя небулайзера. Процедура ингаляции считается законченной после полного использования 3 мл раствора для ингаляции.
5. Процедуру ингаляции препарата Колистиметат ПСК пациент выполняет в положении сидя или стоя вертикально, в нормальном спокойном состоянии, производя как можно более глубокие вдохи через мундштук небулайзера. Облегчить вдох через рот позволяет использование зажима для носа.
6. После каждого использования мундштук следует промыть и продезинфицировать, при этом следует соблюдать инструкции производителя.

У больных, получающих такие виды ингаляционной терапии, как бронходилататоры, ингаляционное применение препарата Колистиметат ПСК следует проводить непосредственно после их применения, а также после физиотерапевтических процедур на грудной клетке.

Приготовленный раствор препарата Колистиметат ПСК 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

Колистиметат ПСК 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

Лиофилизат для приготовления раствора для ингаляций, 1 000 000 ЕД.

По 80 мг (1 000 000 ЕД) лиофилизата во флакон из прозрачного бесцветного стекла I гидролитического класса, укупоренный пробкой для лиофилизации из бромбутилкаучука и обкатанный алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «флип-офф». На флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

Растворитель – 0,9 % раствор натрия хлорида в полиэтиленовых ампулах объемом 3 мл или 5 мл.

По 1 или 20 флаконов с лиофилизатом вместе с инструкцией по применению в картонную пачку или в пачку из картона гофрированного.

По 1 или 20 флаконов с лиофилизатом и, соответственно, по 1 или 20 ампул с растворителем вместе с инструкцией по применению в картонную пачку или в пачку из картона гофрированного.

Упаковка для стационаров: по 100 флаконов с лиофилизатом и 100 ампул с растворителем или без него с 10 инструкциями по применению в короб картонный с картонными разделителями или без разделителей. На короб картонный наклеивают самоклеящуюся этикетку.

Картонная пачка и короб картонный могут быть снабжены этикеткой контрольного вскрытия.

Условия хранения

В оригинальной упаковке (флакон в пачке или коробе) при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения, производитель и организация, принимающая претензии потребителей

ООО «ПСК Фарма», 141983, Московская обл., г. Дубна, ул. Программистов, д. 4, стр. 2, помещение 215.

Адрес места производства

Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1.

Тел.: 8 (800) 234 16 99.

E-mail: pv@rusbiopharm.ru.

Директор клинической разработки
и регистрации лекарственных средств
ООО «ПСК Фарма» О.Г. Дегтярева