ЛП-№(007696)-(РГ-RU) от 15.11.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2024 № 25050
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Колистин

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Колистин

Международное непатентованное или группировочное наименование: колистиметат натрия

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для ингаляций

Состав

1 флакон содержит:

действующее вещество: колистиметат натрия 80 мг (в пересчете 1000000 ЕД)

Описание

Белый или почти белый гигроскопичный порошок.

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие антибактериальные средства; полимиксины

Код АТХ: J01XB01

Фармакологические свойства

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.*

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2024 № 25050
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 в отношении 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 cepacia 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2024 № 25050
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 препарата Колистин 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 неизменном 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 Колистин, риск кумуляции препарата в организме больных с почечной недостаточностью оценивается как низкий.

Показания к применению

Для ингаляционного применения:

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, колистину или полимиксину B.

С осторожностью

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2024 № 25050
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

другими лекарственными средствами»); при одновременном применении разных лекарственных форм колистиметата натрия; у пациентов с миастенией (*myasthenia gravis*) препарат следует применять с особой осторожностью и только в случае крайней необходимости, поскольку колистиметат натрия влияет на пресинаптическое высвобождение ацетилхолина.

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

Доза 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.

Рекомендованная суточная доза для взрослых, подростков и детей старше 2х лет: по 1-2 млн ЕД 2-3 раза в день (максимальная доза 6 млн ЕД/сут).

Рекомендованная суточная доза для детей в возрасте до 2х лет: по 0,5-1 млн ЕД 2 раза в день (максимальная доза 2 млн ЕД/сут).

Необходимо учитывать рекомендации соответствующих клинических указаний по режимам дозирования, включая длительность применения, периодичность и одновременный прием с другими противомикробными средствами.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2024 № 25050
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

Порядок работы с небулайзером

Для использования антибиотиков в виде аэрозоля рекомендуются 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. К пригодным небулайзерам относятся небулайзеры многократного применения, активируемые вдохом (например, модели PARI LC PLUS или PARI LC SPRINT), которые применяются с пригодным компрессором, или мембранные небулайзеры (например, eFlow rapid).

Для детей младше 6 лет рекомендованы небулайзеры семейства PARI LC Sprint, например, PARI LC Sprint Junior (в сочетании с детской маской – для лечения детей в возрасте до 4 лет) или PARI LC Sprint Baby (в сочетании с детской маской и угловым переходником – у детей в возрасте до 4 лет, в том числе у недоношенных новорожденных).

Характеристики подачи лекарственного препарата в дозе 1 млн ЕД (80 мг), по результатам исследования *in vitro*, для различных систем распыления приведены в таблице ниже:

Параметр	Система распыления		
	PARI LC Plus	PARI LC Sprint	eFlow rapid
Общее количество препарата, доставляемое через мундштук небулайзера (млн ЕД)	0,611	0,682	0,544

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2024 № 25050
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Расход препарата (млн ЕД/мин)	0,078	0,092	0,159
Фракция частиц (% < 5 %)	51,8	57,9	48,2
Распределение размеров частиц. Массовый медианный аэродинамический диаметр (MMAD) (мкм)	4,7	4,0	5,1
Геометрическое стандартное отклонение (GSD)	2,2	2,3	2,0
Измерено с применением дозы колистиметата натрия 1 млн ЕД, восстановленного в 3 мл 0,9 % раствора хлорида натрия.			

Приготовление раствора для ингаляций:

1. Флакон с порошком вскрывается путем удаления алюминиевого колпачка с контролем первого вскрытия и открыванием резиновой пробки.
2. Содержимое флакона растворяют 0,9% раствором натрия хлорида или водой для инъекций. Объем раствора должен быть в соответствии с инструкцией производителя небулайзера и, как правило, не более 3 мл. Порошок растворяется путем легкого встряхивания. Сильного взбалтывания следует избегать в связи с избыточным образованием пены.
3. Перенести раствор в небулайзер и применять путем ингаляций согласно инструкции производителя небулайзера. Процедура ингаляции считается законченной после полного использования раствора.

Процедуру ингаляции препарата Колистин 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.

Детям младше 6 лет ингаляции с помощью небулайзера проводятся в положении лежа или сидя на руках у матери или в кроватке, при этом желательно использовать переходник, удерживающий маску вертикально. Ингаляции у новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), проводятся через подключение небулайзера в дыхательный контур. Также возможно распыление лекарственного препарата в кислородную палатку.

После каждого использования мундштук следует промыть и продезинфицировать, при этом следует соблюдать инструкции производителя. У пациентов, получающих такие виды ингаляционной терапии, как бронходилататоры, ингаляционное применение препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2024 № 25050
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Колистин следует проводить непосредственно после их применения, а также после физиотерапевтических процедур на грудной клетке.

Приготовленный раствор препарата Колистин не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Раствор следует готовить непосредственно перед ингаляцией.

Препарат следует хранить в оригинальной упаковке (флакон в картонной пачке) для защиты содержимого от воздействия света.

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

Побочное действие

Резюме нежелательных реакций

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

Нежелательные реакции были классифицированы соответственно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но <1/10); нечасто (≥1/1000, но <1/100); редко (≥1/10000, но <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Инфекции и инвазии

Частота неизвестна: кандидоз полости рта, при длительном применении возможна пролиферация резистентных микроорганизмов.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: реакции гиперчувствительности, такие как сыпь, зуд, ангионевротический отек.

Нарушения метаболизма и питания

Частота неизвестна: синдром псевдо-Барттера (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны нервной системы

Частота неизвестна: головокружение, парестезии.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень часто: бронхоспазм, одышка, усиление кашля, усиление образования мокроты, мукозит дыхательных путей, фарингит.

Желудочно-кишечные нарушения

Частота неизвестна: тошнота, ощущение жжения языка, неприятные вкусовые ощущения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2024 № 25050
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: острая почечная недостаточность.

Передозировка

При ингаляционном использовании препарата Колистин 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 Колистин 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 Колистин должно проводиться с осторожностью из-за возможности усиления нефротоксичности.

При одновременном применении препарата Колистин со средствами для ингаляционной анестезии (например, галотаном), миорелаксантами центрального и периферического действия и аминогликозидами, возрастает риск блокады нервно-мышечной передачи.

При одновременном применении препарата Колистин с другими формами колистиметата натрия может усилиться риск развития побочных реакций.

Нельзя употреблять алкоголь.

Особые указания

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2024 № 25050
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Ингаляционное применение препарата Колистин может вызвать острый бронхоспазм у больных с гиперчувствительностью. В связи с этим введение первой дозы препарата Колистин 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 Колистин 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 Колистин следует повторить пробу ($ОФВ_1$), добавив бронхолитик.

В случае применения при кровохарканье необходимо учитывать соотношение риска и пользы, так как ингаляции препарата Колистин 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 мониторировать функцию почек. Совместное применение нейротоксичных препаратов следует проводить с осторожностью под наблюдением врача.

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

Сообщалось о случаях синдрома псевдо-Барттера у детей и взрослых при внутривенном введении колистиметата натрия. В случае подозрения на развитие синдрома псевдо-Барттера следует проводить мониторинг электролитов сыворотки крови и назначать соответствующее лечение, однако нормализация электролитного дисбаланса не может быть достигнута без отмены колистиметата натрия.

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

Вспомогательные вещества

Препарат Колистин содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на флакон, то есть по сути не содержит натрия.

Дети

Следует соблюдать особую осторожность при применении колистиметата натрия у детей до 1 года, так как у этой группы пациентов еще не полностью развита функция почек, а

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2024 № 25050
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

влияние неразвитой почечной и метаболической функции на превращение колистиметата натрия в колистин неизвестно.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Колистин 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.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для ингаляций, 80 мг (1000000 ЕД).

По 80 мг (1000000 ЕД) порошка во флакон из бесцветного стекла (тип I) вместимостью 10 мл, укупоренном силиконизированной пробкой из хлорбутиловой резины типа I и закатанный сверху алюминиевым колпачком, снабженным отрывным пластиковым диском типа флип-офф.

По 28 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную (с перегородками или решетками внутри), на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

Условия хранения

Хранить 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.

Держатель регистрационного удостоверения

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель

Производство готовой лекарственной формы и первичная упаковка

Кселлия Фармасьютикалс АпС,

Далсландсгейд 11, Копенгаген С, 2300, Дания.

Вторичная упаковка

Пенн Фармасьютикал Сервисез Лимитед,

Блоки 23-24, промышленный комплекс Тафарнаубах, Тафарнаубах, Тредегар, NP22 3AA, Соединенное Королевство.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.11.2024 № 25050
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Выпускающий контроль качества

Пенн Фармасьютикал Сервисез Лимитед,

Блоки 23-24, промышленный комплекс Тафарнаубах, Тафарнаубах, Тредегар, NP22 3AA,

Соединенное Королевство.

Организация, принимающая претензии потребителей

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35

Тел.: +7 (495) 644 22 34

Факс: +7 (495) 644 22 35

Адрес электронной почты: info@teva.ru