

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 аминоарабинозой. В резистентных от природы грамотрицательных бактерий, таких как *Proteus mirabilis* и *Burkholderia cepacia*, наблюдается полное замещение их липидного фосфата этаноламином или аминоарабинозой.

Перекрестная резистентность

Допускается перекрестная резистентность между колистиметатом натрия и полимиксином В. Поскольку механизм действия полимиксинов отличается от механизма действия других антибиотиков, резистентность к колистином 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 ≤ 4 мг / л.

Бактерии, для которых МИК колистиметату натрия составляет ≥ 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 ± 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 неизменном 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 МЕ.

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 одноразового 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. Рекомендованная 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 колестиметату натрия беременным женщинам. Исследование разовых доз у беременных женщин показало, что колестиметат 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 колестиметату натрия отсутствуют. Продемонстрировано, что *in vitro* колестиметат натрия вызывает хромосомные отклонения в человеческих лимфоцитах. Этот эффект может быть связан с сокращением митотического индекса, также наблюдалось.

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

Колестиметат 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 колестиметатом 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 колестиметату 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.