

ЗАТВЕРЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
10.11.2016 № 1225
Реєстраційне посвідчення
№ UA/15525/01/01
UA/15525/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КОЛІСТИН АЛВОГЕН
(COLISTIN ALVOGEN)

Склад:

діюча речовина: colistimethate;

1 флакон містить колістиметату натрію, стерильного 1 000 000 МО або 2 000 000 МО;

1 флакон препарату містить натрію не менше ніж 1 ммоль (23 мг).

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій або інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТХ J01X B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Колістиметат натрію – циклічний поліпептидний антибіотик, який походить від *Bacillus pouluxii* var. *colistinus* і належить до групи поліміксинів. Поліміксинові антибіотики – це катіонні агенти, які діють шляхом пошкодження клітинних мембран. У результаті їх фізіологічний вплив є летальним для бактерій. Поліміксини діють вибірково на грамнегативні бактерії, які мають гідрофобну зовнішню мембрану.

Резистентність

Резистентні бактерії характеризуються модифікацією фосфатних груп ліпополісахаридів, які заміщуються етаноламіном чи аміноарабінозою. У резистентних від природи грамнегативних бактерій, таких як *Proteus mirabilis* та *Burkholderia cepacia*, спостерігається повне заміщення їх ліпідного фосфату етаноламіном або аміноарабінозою.

Перехресна резистентність

Допускається перехресна резистентність між колістиметатом натрію та поліміксином В. Оскільки механізм дії поліміксинів відрізняється від механізму дії інших антибіотиків, резистентність до колістину та поліміксину шляхом вищезгаданого механізму не припускає резистентності до інших груп препаратів.

Контрольні точки

Запропонована загальна мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) для ідентифікації бактерій, чутливих до колістиметату натрію, становить ≤ 4 мг/л.

Бактерії, для яких МІК колістиметату натрію становить ≥ 8 мг/л, розцінюються як резистентні.

Чутливість

Переважаюча набутої резистентності може варіюватися залежно від географічного положення і часу для обраних видів бактерій, а тому бажаним є отримання місцевої

інформації стосовно резистентності, особливо при лікуванні важких інфекцій. У разі необхідності, якщо місцеве переважання резистентності є таким, що користь препарату при деяких видах інфекцій є сумнівною, слід звернутися за професійною консультацією.

Найбільш чутливі види: *Acinetobacter***spp.*, *Citrobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Види, для яких набута резистентність може бути проблемою: *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*

Найбільш резистентні мікроорганізми: види *Brucella*, *Burkholderia cepacia* та споріднені види, *Neisseria spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Serratia spp.*

Анаероби: усі грампозитивні мікроорганізми.

*Результати *in vitro* можуть не корелювати з клінічною ефективністю у разі *Acinetobacter spp.*

Фармакокінетика.

Всмоктування з травного тракту у здорових осіб відбувається лише незначною мірою.

Розподіл

У пацієнтів з кістозним фіброзом після застосування 7,5 мг/кг/добу препарату у роздільних дозах, що вводилися шляхом 30-хвилинних внутрішньовенних інфузій до стабілізації стану, максимальна концентрація (C_{max}) становила 23 ± 6 мг/л, а мінімальна концентрація (C_{min}) через 8 годин становила $4,5 \pm 4$ мг/л. В іншому дослідженні, де таким пацієнтам вводили 2 мільйона одиниць кожні 8 годин протягом 12 днів, C_{max} становила 12,9 мг/л (5,7-29,6 мг/л), а C_{min} – 2,76 мг/л (1-6,2 мг/л). У здорових добровольців, яким робили болюсну ін'єкцію 150 мг (приблизно 2 мільйони одиниць), максимальна концентрація у плазмі крові 18 мг/л спостерігалася через 10 хв після ін'єкції.

Зв'язування з білками крові незначне. Поліміксини кумулюються у печінці, нирках, мозку, серці і м'язах.

У ході досліджень у пацієнтів з кістозним фіброзом сталий об'єм розподілу становив 0,09 л/кг.

In vivo колістиметат натрію перетворюється на основу. Оскільки 80 % дози можуть бути виявлені в сечі у незміненому вигляді, а з жовчю лікарський засіб не виводяться, можна припустити, що препарат, який залишився, інактивується у тканинах. Механізм інактивації невідомий.

Головний шлях виведення препарату після парентерального введення – виведення нирками. 40 % парентеральної дози виявляється у сечі протягом 8 годин і приблизно 80 % – через 24 години. Оскільки колістиметат натрію значною мірою виводиться із сечею, пацієнтам із нирковою недостатністю потрібне зменшення дози для запобігання накопичення препарату.

Після внутрішньовенного введення здоровим дорослим добровольцям період напіввиведення препарату становить приблизно 1,5 години. У дослідженні, де пацієнтам з кістозним фіброзом вводили разову 30-хвилинну внутрішньовенну інфузію, період напіввиведення становив $3,4 \pm 1,4$ години.

Кінетика колістиметату натрію подібна у дітей і дорослих, включаючи осіб літнього віку за умови нормальної функції нирок. Хоча дані щодо застосування препарату немовлятам обмежені, припускається, що кінетика препарату у немовлят подібна до кінетики у дітей і дорослих, але слід враховувати можливість більш високих максимальних концентрацій у сироватці крові і більш тривалий період напіввиведення у таких пацієнтів, а отже, необхідно контролювати рівні препарату в сироватці крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування деяких тяжких інфекцій, спричинених грамнегативними бактеріями, включаючи інфекції нижніх дихальних шляхів та сечового тракту, коли більш широко

використовувані системні антибактеріальні засоби протипоказані або неефективні через розвиток бактеріальної резистентності.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до колістиметату натрію (колістину) або до поліміксину В.
Наявність у пацієнта *myasthenia gravis*.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід уникати супутнього застосування колістиметату натрію з іншими лікарськими засобами, що мають нейротоксичний та/або нефротоксичний ефект. До них належать антибіотики групи аміноглікозидів, такі як гентаміцин, амікацин, нетілміцин та тобраміцин. При супутньому застосуванні з антибіотиками групи цефалоспоринів може збільшуватися ризик нефротоксичності.

З особливою обережністю слід застосовувати нейром'язові блокатори та діетиловий ефір пацієнтам, які отримують колістиметат натрію.

Особливості застосування.

Слід проявляти особливу обережність при застосуванні препарату пацієнтам з порфірією. У разі перевищення рекомендованої парентеральної дози можуть спостерігатися явища нефротоксичності або нейротоксичності.

Слід проявляти обережність при застосуванні препарату хворим з порушенням функції нирок. При помірному та тяжкому ступенях порушення функції нирок виведення колістиметату натрію уповільнюється, тому дозу та інтервал між дозами слід коригувати, щоб попередити кумуляцію препарату.

Рекомендується оцінювати функцію нирок на початку лікування та контролювати її у ході лікування. Необхідно також контролювати концентрацію колістиметату натрію у плазмі крові.

На фоні застосування практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі і колістиметату, можливе виникнення діареї, асоційованої з *Clostridium difficile*, від легкого ступеня до коліту з летальним наслідком. Антибактеріальні препарати змінюють нормальну флору товстого кишечника, що призводить до надмірного росту *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* продукує токсини А та В, які сприяють розвитку діареї, асоційованої з *Clostridium difficile*. Штами *Clostridium difficile*, які надмірно продукують токсини, спричиняють підвищену захворюваність та летальність, так як ці інфекції можуть бути резистентними до антимікробних засобів та потребувати колектомії. Діарею, асоційовану з *Clostridium difficile*, необхідно виключити у всіх пацієнтів під час застосування антибіотиків. Необхідно зібрати детальний медичний анамнез, оскільки діарея, асоційована з *Clostridium difficile*, може виникати протягом двох місяців після закінчення застосування антибактеріальних засобів.

При підозрі чи підтвердженні діареї, асоційованої з *Clostridium difficile*, необхідно відмінити антибіотикотерапію, яка не впливає на *Clostridium difficile*. За клінічними показаннями слід призначити відповідну кількість рідини та електролітів, білкових добавок, антибіотикотерапію, до якої чутлива *Clostridium difficile* та хірургічне обстеження. Антиперистальтичні лікарські засоби у таких випадках протипоказані.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Немає достатніх даних щодо застосування колістиметату натрію вагітним жінкам. Дослідження разових доз у вагітних жінок показало, що колістиметат натрію проникає крізь плацентарний бар'єр, тому можливий існувати ризик фетотоксичності у разі призначення вагітним жінкам повторних доз.

Дані щодо можливої генотоксичності препарату обмежені, а дані стосовно канцерогенності колістиметату натрію відсутні. Продемонстровано, що *in vitro* колістиметат

натрію спричиняє хромосомні відхилення у людських лімфоцитах. Цей ефект може бути пов'язаним зі скороченням мітотичного індексу, що також спостерігалось.

Колістиметат натрію можна застосовувати у період вагітності лише тоді, коли користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода.

Колістиметат натрію у невеликих концентраціях проникає у грудне молоко, тому годування груддю під час лікування препаратом краще припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Під час лікування колістиметатом натрію можливі запаморочення, сплутаність свідомості та порушення зору. Пацієнтам слід рекомендувати уникати керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Не слід порушувати правила застосування лікарського засобу, це може зашкодити здоров'ю.

Спосіб застосування та дози.

Доза препарату залежить від тяжкості та виду інфекції, а також від віку, маси тіла та ниркової функції пацієнта. Якщо клінічна чи бактеріологічна ефективність препарату сповільнена, дозу можна збільшити залежно від стану пацієнта.

Хворим з порушенням функції нирок, новонародженим та пацієнтам з кістозним фіброзом рекомендується контроль концентрації препарату у плазмі крові. Концентрацій 10-15 мг/л (приблизно 125-200 МО/мл) колістиметату натрію повинно вистачати для лікування більшості інфекцій. Зазвичай лікування рекомендується проводити протягом мінімум 5 днів.

Діти та дорослі (включаючи осіб літнього віку)

З масою тіла до 60 кг: 50 000-75 000 МО/кг/добу. Загальну добову дозу розділяють на 3 введення інтервал між якими становить приблизно 8 годин. Максимальна добова доза становить 75 000 МО/кг/добу.

З масою тіла більше 60 кг: 1000000-2000000 МО 3 рази на добу. Максимальна добова доза становить 6 000 000 МО.

Порушення функції нирок

У наведеній нижче таблиці дано рекомендації стосовно дозування препарату пацієнтам з масою тіла 60 кг та більше. Необхідно мати на увазі, що подальшу корекцію слід проводити виходячи з концентрації препарату в крові та ознак токсичності.

Рекомендації щодо корекції дозування при порушенні функції нирок

Ступінь	Кліренс креатиніну (мл/хв)	Маса тіла більше 60 кг
Легкий	20-50	1000000-2000000 МО кожні 8 годин
Помірний	10-20	1000000 МО кожні 12-18 годин
Тяжкий	< 10	1000000 МО кожні 18-24 годин

Спосіб застосування.

Препарат можна вводити шляхом внутрішньовенної інфузії об'ємом до 50 мл протягом 30 хвилин. Пацієнти з повністю імплантованим пристроєм венозного доступу (TIVAD) можуть переносити болюсну ін'єкцію в дозі до 2 000 000 МО у 10 мл, які вводяться протягом не менше 5 хвилин.

Звичайну дозу для дорослих 2 000 000 МО слід розчинити у 10-50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для внутрішньовенних інфузій або у воді для ін'єкцій до утворення

прозорого розчину. Розчин призначений лише для одноразового застосування і будь-який залишок розчину необхідно утилізувати.

Діти.

Застосовують дітям з народження.

Передозування.

Передозування препарату може стати причиною нейром'язової блокади, що, у свою чергу, може призвести до м'язової слабкості, апное та зупинки дихання. Передозування може стати причиною гострої ниркової недостатності, яка характеризується зниженням сечовиділення та підвищенням концентрації АСК та креатиніну у плазмі крові.

Специфічний антидот відсутній. Рекомендована підтримуюча терапія. Можна вжити таких заходів для збільшення швидкості виведення колістину; форсований діурез з використанням маніту, пролонгований гемодіаліз або перитонеальний гемодіаліз, – але їх ефективність невідома.

Побічні реакції.

Небажані ефекти з боку нирок зазвичай виникали після прийому доз, що перевищували рекомендовані, у пацієнтів з нормальною функцією нирок або у зв'язку з недостатньо зниженою дозою препарату у пацієнтів з нирковою недостатністю, або у результаті супутнього застосування інших нефротоксичних препаратів. Ці реакції зазвичай є оборотними при припиненні лікування.

Високі концентрації у сироватці крові колістиметату натрію, що можуть бути пов'язані з передозуванням або неможливістю зменшити дозу у пацієнтів із нирковою недостатністю, як повідомлялося, призводили до нейротоксичних ефектів, таких як парестезії, м'язова слабкість, запаморочення, нерозбірливе мовлення, вазомоторна нестабільність, порушення зору, сплутаність свідомості, психоз або апное.

Одночасне застосування недеполяризуючих міорелаксантів або антибіотиків з аналогічними нейротоксичними ефектами також може призвести до нейротоксичності. Зменшення дози може полегшити ці симптоми.

Були повідомлення про виникнення реакцій гіперчутливості, включаючи шкірні висипання або ангіоневротичний набряк. При цих явищах лікування препаратом слід припинити.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості такі як шкірні висипання та ангіоневротичний набряк.

З боку нервової системи: нейротоксичність (лицьова та ротова парестезії), головний біль, м'язова слабкість, запаморочення, атаксія.

З боку шкіри: свербіж.

З боку сечовидільної системи: порушення функції нирок, спричинене збільшенням креатиніну крові та/або сечовини та/або зменшенням кліренсу креатиніну; ниркова недостатність.

Загальні порушення та реакції у місці введення: реакції у місці введення.

Несумісність.

Слід уникати змішаних інфузій та ін'єкцій, що містять колістиметат натрію.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Розчин залишається фізично і хімічно стабільним протягом 24 годин при температурі 4 °С.

З мікробіологічної точки зору, розчин слід одразу використовувати. Якщо розчин було використано не одразу, то за термін та умови його зберігання відповідає користувач. Як правило, розчини слід зберігати не довше 24 годин при температурі 2-8 °С, крім відновлених та розведених у контрольованих та валідованих стерильних умовах.

Упаковка.

По 10 мл у флаконі з безбарвного боросилікатного скла типу І з червоною кришкою «фліп-офф». По 1 або 10 флаконів у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Кселліа Фармасьютікалс АпС.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Далслендсгаде 11, 2300 Копенгаген С, Данія.

Дата останнього перегляду.10.11.2016