ЛП-008175 от 19.10.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2023 № 20590
(Входящий МЗ № 4359788)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ
# ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Колистиметат натрия

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование**: Колистиметат натрия

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** колистиметат натрия

**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, инфузий и ингаляций

**Состав**

1 флакон содержит:

*Действующее вещество:* колистиметат натрия 1000000 ЕД (80 мг).

**Описание**

Лиофилизированная масса от белого до слегка желтоватого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** антибиотик-полипептид циклический.

**Код АТХ:** J01XB01

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

*Механизм действия*

Колистиметат натрия - циклический полипептидный антибиотик, продуцируемый *Bacillus polymexa 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2023 № 20590
(Входящий МЗ №4259789)

*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, Haemophillus influenzae, Klebsiella spp, Pseudomonas*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2023 № 20590
(Входящий МЗ №4259789)

*aeruginosa.*

*Микроорганизмы с приобретенной резистентностью:*

*Stenotrophomonas maltophillia, Achromobacter xylosoxidans (formerly Alcaligenes xylosoxidans).*

*Резистентные микроорганизмы:*

*Burkholderia cepacia and related species, Proteus species, Providencia species, Serratia species.*

**Фармакокинетика**

*Всасывание*

Доступно ограниченное количество данных о фармакокинетике колистиметата натрия (CMS) и колистина. Существуют данные о том, что фармакокинетика у пациентов с жизнеугрожающими инфекциями отличается от фармакокинетики у пациентов с менее серьезными заболеваниями или здоровых добровольцев. После инфузионного введения неактивное пролекарство - колистиметат натрия - превращается в активный колистин. Максимальные концентрации колистина в плазме отмечается через 7 часов после введения колистиметата натрия пациентам с жизнеугрожающими инфекциями.

Всасывание колистиметата натрия после ингаляции имеет сильные индивидуальные различия. Зарегистрированные значения максимальной концентрации колистиметата натрия в плазме 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 плазме 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 %. Тем не менее, при ингаляционном применении следует всегда иметь в виду вероятность системной абсорбции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2023 № 20590
(Входящий МЗ №4259788)

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*

Объем распределения колистина у здоровых добровольцев является низким и соответствует приблизительно объему внеклеточной жидкости. Объем распределения пропорционально увеличивается у пациентов с жизнеугрожающими инфекциями. Проникновение колистиметата натрия в ткани и жидкости организма ограничено, в том числе в спинномозговую жидкость через воспаленные мозговые оболочки. Концентрация 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 введении. Колистиметат натрия, не абсорбировавшийся после ингаляции, предположительно, в основном выводится с мокротой. Колистин подвергается экстенсивной реабсорбции почечными канальцами и может выводиться как внепочечным путем, так и подвергаться почечному метаболизму с возможностью кумуляции в почках. После введения здоровым добровольцам и пациентам с муковисцидозом период полувыведения колистина составляет примерно 3 ч и 4 ч, соответственно, при общем клиренсе около 3 л/час. У пациентов с жизнеугрожающими инфекциями период полувыведения может быть увеличен до 9-18 часов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2023 № 20590
(Входящий МЗ №4259789)

*Кинетика в отдельных подгруппах пациентов*

Клиренс колистиметата натрия зависит от клиренса креатинина, поэтому по мере снижения функции почек все большее количество CMS превращается в колистин. У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) степень превращения может достигать 60-70 %. Клиренс колистина снижается при почечной недостаточности, вероятно, вследствие увеличения превращения CMS.

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

**Показания к применению**

При системном применении:

Лечения серьезных инфекций, вызванных определенными чувствительными аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у взрослых и детей с ограниченным выбором антибактериальной терапии.

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, колистину или полимиксину B;
- злокачественная миастения (миастения gravis);
- нарушение функции почек у детей до 18 лет (для системного применения).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2023 № 20590
(Входящий МЗ №4259789)

**С осторожностью**

Общее: нарушение функции почек, нарушение функции печени, порфирия, одновременное применение с потенциально нефротоксическими или нейротоксическими препаратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), при одновременном применении разных лекарственных форм колистиметата натрия.

Дополнительно для системного применения: гиповолемия, детский возраст до 18 лет.

Дополнительно для ингаляционного применения: кровохарканье, гиперреактивность бронхов (см. раздел «Особые указания»).

**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**

<u>При системном применении</u>

Применять колистиметат натрия для лечения пациентов с грамотрицательными аэробными инфекциями при ограниченном выборе антибактериальной терапии следует только после консультации с врачом, имеющим соответствующий опыт лечения инфекционных заболеваний.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2023 № 20590
(Входящий МЗ №4259789)

Доза и продолжительность терапии должны устанавливаться в зависимости от типа и тяжести инфекции и состояния пациента. Также следует руководствоваться соответствующими клиническими рекомендациями.

Приведенные далее рекомендации по режиму дозирования основываются на результатах фармакокинетического исследования ограниченной популяции пациентов с жизнеугрожающими инфекциями.

Поддерживающая суточная доза препарата для взрослых и подростков составляет 9 млн ЕД, разделенная на 2-3 введения. Пациентам с жизнеугрожающими инфекциями вводится начальная нагрузочная доза 9 млн ЕД. Наиболее приемлемый интервал времени для введения первой поддерживающей суточной дозы не установлен. Фармакокинетическое моделирование показывает, что в некоторых случаях пациентам с нормальной функцией почек могут потребоваться нагрузочная и поддерживающая суточные дозы до 12 млн ЕД. Опыт клинического применения подобных доз, однако, крайне ограничен, и их безопасность не установлена.

Нагрузочная доза применима для пациентов с нормальной и нарушенной функцией почек, включая пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии.

Особые группы пациентов

*Нарушение функции почек*

Пациентам с нарушением функции почек требуется коррекция дозы препарата, но для данной категории пациентов доступно очень мало фармакокинетических данных.

Приведенные далее сведения по коррекции дозы следует рассматривать как рекомендации. Снижение дозировки рекомендовано для пациентов с КК менее 50 мл/мин:

Рекомендовано применение два раза в сутки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2023 № 20590
(Входящий МЗ №4259783)

| **Клиренс креатинина (мл/мин)** | **Суточная доза, (млн ЕД/сут)** |
|---|---|
| < 50-30 | 5,5-7,5 |
| < 30-10 | 4,5-5,5 |
| < 10 | 3,5 |

*Гемодиализ и продолжительная гемофильтрация*

Колистин удаляется во время обычного гемодиализа и продолжительной вено-венозной гемодиафильтрации (CVVHF, CVVHDF). Доступно чрезвычайно мало данных о фармакокинетике колистиметата натрия у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии. Невозможно дать какие-либо конкретные рекомендации по дозировке. Можно рассмотреть указанные далее режимы.

*Гемодиализ*

Доза в дни без гемодиализа: 2,25 млн ЕД/сут (2,2 - 2,3 млн ЕД/сут).

Доза в дни проведения гемодиализа: 3 млн ЕД/сут в день проведения гемодиализа, после проведения сеанса гемодиализа. Рекомендовано введение два раза в сутки.

*Вено-венозная гемодиафильтрация (CVVHF, CVVHDF)*

Дозы препарата, как для пациентов с нормальной функцией почек. Рекомендовано применение три раза в сутки.

*Нарушение функции печени*

Данные о пациентах с нарушением функции печени отсутствуют. Требуется соблюдать осторожность при применении препарата у этой популяции пациентов.

*Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)*

Коррекции дозы у пожилых пациентов с нормальной функцией почек не требуется.

*Дети*

Доступно чрезвычайно малое количество данных о режиме дозирования у детей. При выборе дозы следует учитывать степень зрелости почек. Дозу рассчитывают

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2023 № 20590
(Входящий МЗ №4259789)

на основании сухой массы тела (без учета жировой ткани).

Дети с массой тела ≤ 40 кг: доза 75000 - 150000 ЕД/кг/сут, разделенная на три введения.

Для детей с массой тела более 40 кг: применяются дозы рекомендованные для взрослых и подростков.

Сообщалось о применении доз свыше 150000 ЕД/кг/сут у детей с муковисцидозом.

Данные в отношении применения или величины нагрузочной дозы у детей с жизнеугрожающими инфекциями отсутствуют. Рекомендации по режиму дозирования у детей с нарушением функции почек отсутствуют.

Приготовление раствора:

*Препарат можно вводить внутривенно* (болюсно или в виде медленной инфузии в течение 30-60 минут).

Пациентам с полностью имплантированным устройством венозного доступа препарат можно вводить в виде болюсной инъекции в течение не менее 5 минут в дозе до 2 млн ЕД в 10 мл растворителя.

*Для приготовления раствора для болюсного введения* содержимое флакона растворяют 0,9 % раствором натрия хлорида. Объем раствора не более 10 мл. Лиофилизированная масса растворяется путем легкого встряхивания. Сильного взбалтывания следует избегать в связи с избыточным образованием пены.

*Для приготовления раствора для инфузии* содержимое флакона растворяют сначала 0,9 % раствором натрия хлорида или водой для инъекций как описано выше. Затем восстановленный раствор добавляют, как правило, к 50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Колистиметат натрия подвергается гидролизу в водном растворе до колистина. Приготовление раствора для инъекций, особенно в том случае, когда требуется объединение нескольких флаконов, следует выполнять в строго асептических условиях. Гидролиз колистиметата натрия значительно увеличивается после

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2023 № 20590
(Входящий МЗ №4259789)

восстановления и разведения до концентрации ниже критической концентрации мицеллообразования, которая составляет около 80000 ЕД/мл. Растворы, имеющие концентрацию ниже указанной, следует немедленно использовать.

Таблица пересчета доз препарата в различных единицах

Доза колистиметата натрия (CMS) должна рассчитываться и назначаться только в ЕД. На этикетке препарата заявлено количество ЕД на флакон. Доза в разных странах может выражаться в миллиграммах активности основания колистина (мг СВА).

Представляем таблицу пересчета дозы CMS. Указанные величины считаются номинальными и приблизительными.

| Концентрация | | ≈ масса CMS (мг)* |
|---|---|---|
| Международные единицы (ЕД) | ≈ мг СВА | |
| 12 500 | 0,4 | 1 |
| 150 000 | 5 | 12 |
| 1 000 000 | 34 | 80 |
| 4 500 000 | 150 | 360 |
| 9 000 000 | 300 | 720 |

*Номинальная концентрация лекарственной субстанции = 12 500 ЕД/кг

При ингаляционном применении

Рекомендуется ингаляционное применение препарата проводить под наблюдением врача 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2023 № 20590
(Входящий МЗ №4259789)

ингаляции.

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

Рекомендованная суточная доза *для детей в возрасте до 2-х 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 aeroginosa*, составляет от 3 недель до 3 месяцев. Временных ограничений продолжительности терапии при хронической инфекции, вызванной *Pseudomonas aeroginosa* 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*

Порядок работы с препаратом

Для использования антибиотиков в виде аэрозоля рекомендуются струйные (компрессорные) или мембранные небулайзеры многократного применения. При

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2023 № 20590
(Входящий МЗ №4259789)

использовании и уходе за небулайзером необходимо следовать инструкциям производителя. Стандартные небулайзеры создают непрерывный аэрозольный поток, поэтому частицы распыляемого колистиметата натрия могут испарятся 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.

*Приготовление раствора для ингаляций*:

1. Вскрыть флакон с препаратом.
2. Содержимое флакона растворяют 0,9 % раствором натрия хлорида. Объем раствора должен быть в соответствии с инструкцией производителя небулайзера и, как правило, не более 3 мл. Лиофилизированная масса растворяется путем легкого встряхивания. Сильного взбалтывания следует избегать в связи с избыточным образованием пены.
3. Раствор препарата переносят в резервуар небулайзера, предназначенный для лекарственного средства, и применяют путем ингаляции согласно инструкции производителя небулайзера. Процедура ингаляции считается законченной после полного использования раствора.

Процедуру ингаляции препарата Колистиметат натрия пациент выполняет в нормальном спокойном состоянии, производя как можно более глубокие вдохи через мундштук небулайзера (после каждого использования мундштук следует промыть и продезинфицировать, при этом следует соблюдать инструкции производителя). Облегчить вдох через рот позволяет использование зажима для носа. Для детей применяются детские небулайзеры согласно прилагаемой к ним инструкции.

У пациентов, получающих такие виды ингаляционной терапии, как бронходилататоры, ингаляционное применение препарата Колистиметат натрия следует проводить непосредственно после их применения, а также после

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2023 № 20590
(Входящий МЗ №4259789)

физиотерапевтических процедур на грудной клетке.

Приготовленный раствор препарата Колистиметат натрия не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Раствор должен быть свежеприготовленным 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**

Системное применение

Наиболее распространенными побочными реакциями, отмечающимися при системном введении колистиметата натрия, являются нарушения со стороны нервной системы – примерно у 27 % у пациентов с муковисцидозом; нефротоксичность – примерно у 20 % пациентов без муковисцидоза.

*Нарушения со стороны дыхательной системы и органов средостенья*: апноэ.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* реакции повышенной чувствительности, такие как сыпь, лекарственная лихорадка.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* синдром псевдо-Барттера (см. раздел «Особые указания»).

*Нарушения со стороны нервной системы:* лицевая парестезия, вертиго, вазомоторная нестабильность.

*Нарушения со стороны психики*: нарушение речи, спутанность сознания, психозы.

*Нарушения со стороны органа зрения*: расстройства зрения.

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

*Общие нарушения и реакции в месте введения*: раздражение в месте введения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2023 № 20590
(Входящий МЗ №4259789)

Ингаляционное применение

Наиболее распространенными 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 и органов средостения*: бронхоспазм, одышка, усиление кашля, усиление образования мокроты, мукозит дыхательных путей, фарингит.

Недостаточно данных:

*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 почек и мочевыводящих путей:* острая почечная недостаточность.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2023 № 20590
(Входящий МЗ №4259789)

**Передозировка**

При системном применении: нейромышечная блокада (мышечная слабость, апноэ, ◦вероятна остановка дыхания); острая почечная недостаточность (уменьшение объема мочеиспускания, увеличение концентрации мочевины в плазме крови и креатинина).

*Лечение*: поддерживающая терапия. Могут быть применены меры по увеличению скорости выведения колистина, например, диурез маннитолом, пролонгированный гемодиализ или перитонеальный диализ, но их эффективность неизвестна. Специфический антидот отсутствует.

При ингаляционном применении препарата Колистиметат натрия 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 нейротоксичных препаратов (например, аминогликозиды, цефалоспорины, недеполяризирующие миорелаксанты), в том числе вводимые внутривенно или внутримышечно, лечение препаратом Колистиметат натрия должно проводиться с осторожностью из-за возможности усиления нейротоксичности.

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

При одновременном применении препарата Колистиметат натрия со средствами

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2023 № 20590
(Входящий МЗ №4259789)

для ингаляционной анестезии (например, галотаном), миорелаксантами центрального и периферического действия и аминогликозидами, возрастает риск блокады нервно-мышечной передачи.

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

Исследований взаимодействия *in vivo* не проводилось. Механизм превращения колистиметата натрия в колистин, не установлен. Механизм выведения колистина, включая почечный клиренс, также неизвестен. Исследования *in vitro* на гепатоцитах человека показали, что ни колистиметат натрия, ни колистин не индуцируют активность изоферментов P450 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4/5.

Следует помнить о потенциальном взаимодействии с другими лекарственными препаратами при одновременном применении препарата Колистиметат натрия с препаратами, которые ингибируют или индуцируют метаболизирующие ферменты или препаратами, которые являются субстратами для механизмов почечного транспорта.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении колистиметата натрия при внутривенном введение с нейротоксичными и/или нефротоксичными препаратами. К таким препаратам относятся аминогикозидные антибиотики: гентамицин, амикацин, нетилмицин и тобрамицин.

Несовместимость: приготовленные растворы препарата Колистиметат натрия не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

**Особые указания**

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2023 № 20590
(Входящий МЗ №4259789)

препарата.

Когда это возможно, следует рассмотреть возможность одновременного применения колистиметата натрия, вводимого внутривенно, с другим антибактериальным средством, принимая во внимание сохраняющуюся чувствительность патогенных микроорганизмов. Поскольку сообщалось о развитии резистентности к колистину при его внутривенном введении, в частности, при его применении в качестве монотерапии, следует также рассмотреть возможность одновременного применения с другим антибактериальным средством для предотвращения возникновения резистентности.

Доступно ограниченное количество клинических данных по эффективности и безопасности внутривенного введения колистиметата натрия. Все рекомендованные дозы для подгрупп пациентов основываются на ограниченном количестве данных (клинических и фармакокинетических/ фармакодинамических данных). В частности, очень мало данных по безопасности применения высоких доз (> 6 млн/сут) и применению нагрузочных доз, а также безопасности применения у особых групп пациентов (пациенты с нарушением функции почек и дети). Применение колистиметата натрия обосновано только в тех случаях, когда применение других, более часто назначаемых, антибиотиков неэффективно или неприемлемо.

Контроль функции почек следует проводить в начале лечения и регулярно во время лечения у всех пациентов. При системном применении необходима коррекция дозы препарата в зависимости от КК (см. раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с гиповолемией или принимающих потенциально нефротоксичные препараты при системном применении колистиметата натрия повышен риск развития нефротоксичности. По результатам некоторых исследований сообщалось, что развитие нефротоксичности связано с кумулятивной дозой и длительностью лечения. Преимущества длительного курса

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2023 № 20590
(Входящий МЗ №4259789)

лечения должны оцениваться относительно потенциального повышенного риска развития нефротоксичности.

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

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 совместно нефротоксичные препараты, необходимо регулярно мониторировать функцию почек.

Совместное применение нейротоксичных препаратов следует проводить с осторожностью под наблюдением врача.

Высокие концентрации колистиметата натрия в плазме крови, которые могут быть связаны с передозировкой или невозможностью снизить дозу у пациентов с почечной недостаточностью, вызывали, как сообщалось, такие нейротоксические эффекты, как парестезия лица, мышечная слабость, вазомоторная нестабильность, нарушение речи, вертиго, расстройства зрения, спутанное сознание, психозы и апноэ. Для контроля возможного развития парестезии («периоральной парестезии и парестезии конечностей»), которая является симптомом передозировки, необходим регулярный мониторинг.

Сообщалось о случаях остановки дыхания после внутримышечного применения колистиметата натрия. Нарушение функции почек увеличивает риск развития апноэ и нейромышечной блокады после применения колистиметата натрия.

В случае развития аллергической реакции, лечение препаратом следует прекратить и назначить соответствующее лечение.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2023 № 20590
(Входящий МЗ №4259789)

После внутривенного введения колистиметат натрия не проникает через гематоэнцефалический барьер в клинически значимой степени.

При порфирии необходимо принимать во внимание то, что применение препарата Колистиметат натрия может усилить клинические проявления этого заболевания, поэтому у таких пациентов колистиметат натрия следует применять с особой осторожностью.

Колит, связанный с приемом антибиотиков, включая псевдомембранный колит, наблюдается при приеме практически всех противомикробных средств, и может возникнуть после применения колистиметата натрия. Симптомы по степени тяжести могут варьировать от легких до угрожающих жизни. Очень важно учитывать этот диагноз у пациентов, у которых развивается диарея в ходе применения или после применения колистиметата натрия. Следует рассмотреть возможность прерывания курса лечения и приема специфических лекарственных средств для лечения колита, вызванного *Clostridium difficile*. Запрещено принимать лекарственные средства, которые подавляют перистальтику.

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

Ингаляционное применение препарата Колистиметат натрия может вызвать острый бронхоспазм у пациентов с повышенной чувствительностью. В связи с этим введение первой дозы препарата Колистиметат натрия 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 пациента. До и после ингаляции препарата Колистиметат натрия следует измерить объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$). Если у пациента, не получающего бронхолитики, имеются признаки медикаментозно обусловленной бронхиальной обструкции, при следующем применении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2023 № 20590
(Входящий МЗ №4259789)

препарата Колистиметат натрия следует повторить пробу ($ОФВ_1$), добавив бронхолитик.

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

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

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 электролизного дисбаланса не может быть достигнута без отмены колистиметата натрия.

**Влияние на способность управления транспортными средствами, механизмами**

Препарат Колистиметат натрия может изменить быстроту реакции, например, из-за возможности развития головокружения, спутанности сознания, расстройства зрения, 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 инъекций, инфузий и ингаляций 1000000 ЕД.

По 80 мг (1000000 ЕД) действующего вещества во флаконы из прозрачного стекла I гидролитического класса, герметично укупоренные пробками резиновыми медицинскими, обжатые алюминиевыми колпачками или колпачками комбинированными типа «флип-офф».

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.10.2023 № 20590
(Входящий МЗ №4259789)

1 флакон с препаратом и инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

**Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

4 года.

Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель**

Акционерное общество «Брынцалов-А» (АО «Брынцалов-А»), Россия

Московская обл., г. Электрогорск, проезд Мечникова, д. 1, стр. 4, 34, 6

**Держатель регистрационного удостоверения**

Общество с ограниченной ответственностью «НИКА» (ООО «НИКА»), Россия 123060, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Щукино, ул. Расплетина, д. 24, этаж/пом. 3/I, ком. 19

**Организация, принимающая претензии потребителей**

АНО «Национальный научный центр Фармаконадзора»

(АНО «ННЦ Фармаконадзора»), Россия

143026, г. Москва, территория Сколково инновационного центра,

Большой бульвар, д. 42, стр. 1, эт/пом/ком. 0/103/13

Тел. 8 800 777-86-04;

e-mail: adversereaction@drugsafety.ru

Генеральный директор "НИКА" "NIKA" В.В. Вострецов