ЛП-007059 от 05.07.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12371
(Входящий МЗ №4242372)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Колимистин®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Колимистин®

Международное непатентованное или группировочное наименование: колистиметат натрия

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инъекций, инфузий и ингаляций

Состав:

Действующее вещество: колистиметат натрия 1 000 000 ЕД

Описание: Белый или почти белый гигроскопичный порошок

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-полипептид циклический

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12371
(Входящий МЗ №4242372)

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.*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12371
(Входящий МЗ №4242372)

Микроорганизмы с приобретенной резистентностью: *Achromobacter xylosoxidans (formerly Alcaligenes xylosoxidans), Stenotrophomonas maltophilia.*

Резистентные микроорганизмы: *Burkholderia cepacia* и родственные виды, *Proteus species, Providencia species, Serratia species.*

Фармакокинетика

Всасывание

Доступно ограниченное количество данных о фармакокинетике колистиметата натрия 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 отмечаются 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. 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12371
(Входящий МЗ №4242372)

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 превышает таковую 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.

Кинетика в отдельных подгруппах пациентов

Клиренс колистиметата натрия зависит от клиренса креатинина, поэтому по мере снижения функции почек все большее количество комистиметата натрия (КМН) превращается в колистин. У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин.) степень превращения может достигать 60–70 %. Клиренс колистина

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12371
(Входящий МЗ №4242372)

снижается при почечной недостаточности, вероятно, вследствие увеличения превращения КМН.

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

Показания к применению

При системном применении:

Лечение 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);
- детский возраст до 6 лет (для ингаляционного введения);
- нарушение функции почек у детей до 18 лет (для системного применения).

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12371
(Входящий МЗ №4242372)

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

Препарат вводят внутривенно (болюсно и инфузионно), ингаляционно. Не вводить интратекально и интравентикулярно.

При системном применении

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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12371
(Входящий МЗ №4242372)

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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12371
(Входящий МЗ №4242372)

Гемодиализ и продолжительная гемодиафильтрация

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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12371
(Входящий МЗ №4242372)

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.

Способ введения и приготовления:

Препарат можно вводить внутривенно 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 или водой для инъекций. Объем раствора не более 10 мл. Порошок 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. Объем раствора не более 10 мл. Порошок растворяется путем легкого встряхивания. Сильного взбалтывания следует избегать в связи с избыточным образованием пены. 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 использование нескольких флаконов, следует выполнять в строго асептических условиях. Гидролиз колистиметата натрия значительно увеличивается после восстановления и разведения до концентрации ниже

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12371
(Входящий МЗ №4242372)

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 КМН 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 АОК).

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

Концентрация		масса КМН (мг)*
Международные единицы (ЕД)	мг АОК	
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 = 12500 ЕД/мг

При ингаляционном применении:

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12371
(Входящий МЗ №4242372)

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 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. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12371
(Входящий МЗ №4242372)

фильтров/клапанов поможет минимизировать испарение колистиметата натрия в атмосферу.

1. Флакон с порошком вскрывается путем удаления алюминиевого колпачка 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. Раствор переливается в небулайзер и применяется путем ингаляций согласно инструкции производителя небулайзера. Процедура ингаляции считается законченной после полного использования раствора.

4. Процедуру ингаляции препарата Колимистин® 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.

5. 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 Колимистин® следует проводить непосредственно после их применения, а также после физиотерапевтических процедур на грудной клетке.

Приготовленный раствор препарата Колимистин® 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12371
(Входящий МЗ №4242372)

Побочное действие

Системное применение

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

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: апноэ.

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

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.

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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12371
(Входящий МЗ №4242372)

Очень часто:

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: бронхоспазм, одышка, усиление кашля, усиление образования мокроты, мукозит дыхательных путей, фарингит.

Недостаточно данных:

Инфекционные и паразитарные заболевания: 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.

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

При ингаляционном применении колистиметата натрия поступление колистиметата натрия в системный кровоток и, следовательно, риск развития интоксикации крайне незначительны. До настоящего времени не отмечалось сообщений о развитии подобных реакций.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12371
(Входящий МЗ №4242372)

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 Колимистин® 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 Колимистин® должно проводиться с осторожностью из-за возможности усиления нефротоксичности.

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

При одновременном применении препарата Колимистин® 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 Колимистин® с препаратами, которые ингибируют или индуцируют

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12371
(Входящий МЗ №4242372)

метаболизирующие ферменты или препаратами, которые являются субстратами для механизмов почечного транспорта.

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

Несовместимость: приготовленные растворы препарата Колимистин® не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Особые указания

Как и при терапии другими антибиотиками, на фоне применения препарата Колимистин® могут появляться штаммы устойчивых микроорганизмов. После отмены и/или замены терапии возможно восстановление эффективности 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 ЕД/сут) и применению нагрузочных доз, а также безопасности применения у особых групп

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12371
(Входящий МЗ №4242372)

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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12371
(Входящий МЗ №4242372)

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.

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

При порфирии необходимо принимать во внимание то, что применение препарата Колимистин® 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12371
(Входящий МЗ №4242372)

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

Ингаляционное применение препарата Колимистин® может вызвать острый бронхоспазм у пациентов с повышенной чувствительностью. В связи с этим введение первой дозы препарата Колимистин® 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 Колимистин® 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 препарата Колимистин® следует повторить пробу ($ОФВ_1$), добавив бронхолитик.

В случае применения при кровохарканье необходимо учитывать соотношение риска и пользы, так как ингаляции препарата Колимистин® могут усилить кашель.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Колимистин® 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12371
(Входящий МЗ №4242372)

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для инъекций, инфузий и ингаляций, 1 000 000 ЕД

В случае производства ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО», Россия:

По 1 000 000 ЕД препарата во флаконы бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренные резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышечками контроля первого вскрытия (колпачки комбинированные FLIP OFF).

По 20 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

В случае производства АО «Химфарм», Казахстан:

По 1 000 000 ЕД препарата во флаконы бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренные резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышечками контроля первого вскрытия (колпачки комбинированные FLIP OFF).

По 5 или 20 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечению срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО», Россия

Адрес производства: Тверская обл., Вышневолоцкий район, пос. Зеленогорский, ул. Советская, д. 6а

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2023 № 12371
(Входящий МЗ №4242372)

или

АО «Химфарм», Казахстан

Адрес производства: 160019, Республика Казахстан, город Шымкент, улица Рашидова, 81

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Ринфарм», Россия

119435, г. Москва, Большой Саввинский пер., д. 11, подъезд 2, этаж 4, пом. II., комната 25

Тел./факс: 8 (495) 933-03-85

E-mail: drugsafety@rinpharm.com

Менеджер по регистрации Е. В. Терехова