ЛП-№(003807)-(РГ-RU) от 24.11.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.11.2023 № 24527
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ингастин, 1000000 ЕД, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: колистиметат натрия.

Каждый флакон содержит 1000000 ЕД (80 мг) колистиметата натрия.

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций.

Порошок белого или слегка желтоватого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Для внутривенного применения

Инфекции, вызванные чувствительными к колистиметату натрия аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у взрослых и детей с ограниченным выбором антибактериальной терапии.

Для ингаляционного применения

Хронические инфекции дыхательных путей, вызванные чувствительными к колистиметату натрия грамотрицательными бактериями, в особенности *Pseudomonas aeruginosa*, при муковисцидозе.

Следует придерживаться официальных рекомендаций по надлежащему применению антибактериальных средств.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Для внутривенного применения

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.

Режим дозирования

Приведенные далее рекомендации по режимам дозирования основываются на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.11.2023 № 24527
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

результатах фармакокинетического исследования ограниченной популяции пациентов с жизнеугрожающими инфекциями (см. раздел 4.4).

Взрослые и подростки

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

Пациенты с нарушением 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 клиренсом креатинина (КК) менее 50 мл/мин:

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

Суточную дозу рекомендуется разделить на 2 введения.

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. Суточную дозу рекомендуется разделить на 2 введения.

Вено-венозная гемодиафильтрация (CVVHF/CVVHDF)

Дозы препарата, как для пациентов с нормальной функцией почек. Суточную дозу рекомендуется разделить на 3 введения.

Пациенты с нарушением функции печени

Данные о применении препарата у пациентов с нарушением функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.11.2023 № 24527
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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).

Для детей с массой тела ≤40 кг суточная доза составляет 75000-150000 ЕД/кг/сут, которую делят на три введения.

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

Сообщалось о применении доз >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 применения

Приготовленный раствор препарата Ингастин может вводиться в виде медленной внутривенной инфузии продолжительностью 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.

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 критической концентрации мицеллообразования, которая составляет около 80 000 ЕД/мл. Растворы, имеющие концентрацию ниже указанной, следует использовать сразу после приготовления.

Доза комистиметата 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 CBA). Ниже представлена таблица пересчета доз CMS. Указанные величины считаются номинальными и приблизительными.

Таблица пересчета доз препарата в различных единицах

Активность		≈ масса CMS (мг)*
ЕД	**≈ мг CBA**	
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 активность субстанции лекарственного препарата = 12500 ЕД/мг

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.11.2023 № 24527
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Для ингаляционного применения

Ингаляционное применение препарата рекомендуется проводить под наблюдением врачей с соответствующим опытом его применения.

Режим дозирования

Доза определяется индивидуально и может быть скорректирована в зависимости от тяжести состояния и клинического ответа.

Взрослые

Рекомендованная доза: по 1-2 млн ЕД 2 или 3 раза в сутки. Максимальная доза составляет 6 млн ЕД в сутки.

Необходимо учитывать рекомендации соответствующих клинических указаний по режимам дозирования, включая длительность применения, периодичность и одновременный прием с другими противомикробными средствами. Продолжительность санационной терапии при первичной колонизации/инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, составляет от 3 недель до 3 месяцев. Временных ограничений продолжительности терапии при хронической инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* не существует.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы не требуется. Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с почечной недостаточностью (см. разделы 4.4. и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Коррекция дозы не требуется.

Дети

Дети от 2 до 18 лет

Режим дозирования для детей от 2 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Дети от 0 до 2 лет

Рекомендованная доза для детей в возрасте от 0 до 2 лет: по 0,5-1 млн ЕД 2 раза в сутки. Максимальная доза составляет 2 млн ЕД в сутки.

Способ применения

Применяется ингаляционно, через небулайзер.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к колистиметату натрия, колистину или полимиксину B;
- злокачественная миастения (миастения gravis);
- для внутривенного применения - нарушение функции почек у детей до 18 лет.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.11.2023 № 24527
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Ингастин применяется с осторожностью при нарушении функции печени, при необходимости одновременного применения двух лекарственных форм колистиметата натрия.

Дополнительно для внутривенного применения: следует применять с осторожностью при гиповолемии.

Дополнительно для ингаляционного применения: следует применять с осторожностью при кровохарканье, гиперреактивности бронхов.

Как и при лечении другими антибиотиками, на фоне применения препарата Ингастин могут появляться штаммы устойчивых микроорганизмов. После отмены и/или замены терапии возможно восстановление микробиологической активности 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 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 клиренса креатинина (КК) (см. раздел 4.2). У пациентов с гиповолемией или принимающих потенциально нефротоксичные препараты при системном применении колистиметата натрия повышен риск развития нефротоксичности (см. разделы 4.5 и 4.8). Сообщалось, что развитие нефротоксичности связано с кумулятивной дозой и длительностью лечения. Преимущества длительного курса лечения должны оцениваться относительно потенциального повышенного риска развития нефротоксичности.

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.

Сообщалось о нескольких случаях псевдо-синдрома Барттера у детей и взрослых при внутривенном применении колистиметата натрия. В подозрительных случаях следует проводить мониторинг уровня электролитов в сыворотке крови и провести

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.11.2023 № 24527
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

соответствующее лечение, однако нормализация электролитного дисбаланса может быть невозможна без прекращения введения колистиметата натрия.

Высокие концентрации колистиметата натрия в плазме крови, которые могли быть связаны с передозировкой или невозможностью снизить дозу у пациентов с почечной недостаточностью, вызывали 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 (периоральная парестезия и парестезии конечностей), которая является симптомом передозировки (см. раздел 4.9), 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 Ингастин может усилить клинические проявления этого заболевания, поэтому у таких пациентов колистиметат натрия следует применять с особой осторожностью.

Колит, связанный с приемом антибиотиков, включая псевдомембранозный колит, наблюдается при приеме практически всех противомикробных средств, и может возникнуть при применении 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.* Лекарственные средства, которые подавляют перистальтику, противопоказаны.

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

Ингаляционное применение колистиметата натрия может вызвать острый бронхоспазм у пациентов с повышенной чувствительностью. В связи с этим введение первой дозы колистиметата натрия для ингаляций следует осуществлять под наблюдением 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 колистиметата 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 препарата Ингастин следует повторить пробу $ОФВ_1$, добавив бронхолитик.

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

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

Вспомогательные вещества

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.11.2023 № 24527
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Дети

Следует соблюдать особую осторожность при системном 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 Ингастин 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 Ингастин должно проводиться с осторожностью из-за возможности усиления нефротоксичности.

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

При одновременном применении препарата Ингастин 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 Ингастин 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 введении с нейротоксичными и/или нефротоксичными препаратами. К таким препаратам относятся амигликозидные антибиотики: гентамицин, амикацин, нетилмицин и тобрамицин.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клиническая безопасность применения колистиметата натрия при беременности не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.11.2023 № 24527
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

Лактация

Колистиметат натрия выделяется с грудным молоком. При необходимости применения препарата Ингастин в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Ингастин может изменить быстроту реакции, например, из-за возможности развития головокружения, спутанности сознания, расстройства зрения. Поэтому во время лечения следует воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Для внутривенного применения

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.

Представленные ниже нежелательные лекарственные реакции сгруппированы на основании системно-органных классов MedDRA.

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 обмена веществ и питания: частота неизвестна – синдром псевдо-Барттера.

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.

Для ингаляционного применения

Наиболее распространенными побочными реакциями, отмечающимися на фоне

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.11.2023 № 24527
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ингаляции колистиметата натрия, являются кашель и бронхоспазм примерно у 10 % пациентов.

Представленные ниже нежелательные лекарственные реакции сгруппированы на основании системно-органных классов MedDRA. Для оценки частоты развития побочных реакций используют следующие критерии: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100), редко (≥ 1/10000, но < 1/1 000), очень редко (< 1/10000, включая отдельные сообщения) и «частота неизвестна» (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным).

Инфекции и инвазии: частота неизвестна - кандидоз полости рта, при длительном применении возможна пролиферация резистентных микроорганизмов.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна - реакции повышенной чувствительности, такие как кожная сыпь, зуд, ангионевротический отек.

Со стороны нервной системы: частота неизвестна - головокружение, парестезии.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто - бронхоспазм, одышка, усиление кашля, усиление образования мокроты, мукозит дыхательных путей, фарингит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: частота неизвестна - тошнота, ощущение жжения языка, неприятные вкусовые ощущения.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна - острая почечная недостаточность.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: npr.roszdravnadzor.ru

4.9. Передозировка

Для внутривенного применения

Симптомы

Нейромышечная блокада (мышечная слабость, апноэ, вероятна остановка дыхания); острая почечная недостаточность (уменьшение объема мочеиспускания, увеличение концентрации мочевины в плазме крови и креатинина).

Лечение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.11.2023 № 24527
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

Для ингаляционного применения

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J01XB01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.11.2023 № 24527
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Эпидемиологические пороговые величины

Установленные Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным средствам (EUCAST) пороговые значения МИК для идентификации бактерий, чувствительных к колистиметату натрия, представлены в таблице ниже.

	Чувствительные (S), мг/л	Устойчивые (R), мг/л *
Acinetobacter	≤2	>2
Enterobacteriaceae	≤2	>2
Pseudomonas spp.	≤4	>4

* Пороговые значения применимы для режима дозирования препарата 2-3 млн ЕД 3 раза в сутки; может потребоваться нагрузочная доза, равная 9 млн ЕД.

Спектр антибактериальной активности

Чувствительные микроорганизмы: Acinetobacter baumannii, Haemophilus influenzae, Klebsiella spp., *Pseudomonas aeruginosa.*

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 тяжелыми заболеваниями или здоровых добровольцев. После инфузионного введения неактивное пролекарство - колистиметат натрия - превращается в активный колистин. Максимальные концентрации колистина в плазме крови у пациентов с жизнеугрожающими инфекциями отмечается через 7 часов после введения колистиметата натрия.

Всасывание колистиметата натрия после ингаляции имеет сильные индивидуальные различия. Зарегистрированные значения максимальной концентрации колистиметата натрия в сыворотке крови после ингаляции в дозе 2 млн ЕД лежат в пределах от концентрации ниже предела определения до 0,53 мг/л. При сравнении этих показателей с концентрацией препарата в сыворотке крови после парентерального введения можно сделать вывод о том, что всасывание его незначительно, что также подтверждается фактом того, что после ингаляции 2 млн ЕД колистиметата натрия среднее значение общей почечной экскреции составляет приблизительно 4 %.

Через промежуток времени от 1 до 4 часов после ингаляции 1-2 млн ЕД колистиметата натрия концентрация его в мокроте составляет 16-180 мг/л. В легких задерживается около 15 % введенной дозы.

Распределение

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.11.2023 № 24527
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Концентрации в моче в 20-40 раз превышают таковые в сыворотке. Связывание с белками плазмы крови невелико (менее 10 %). Период полувыведения из сыворотки крови 2-3 часа. Колистиметат натрия проникает через плаценту.

Элиминация

После внутривенного введения здоровым добровольцам от 60 % до 70 % введенной дозы колистиметата натрия выводится почками в неизмененном виде в течение 24 часов. Это, предположительно, также относится и к части препарата, абсорбировавшейся при ингаляционном пути введения. 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.

Почечная недостаточность

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

При ингаляциях колистиметата натрия в связи с низкой системной биодоступностью риск кумуляции колистина в организме пациентов с почечной недостаточностью оценивается как низкий.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, кроме перечисленных в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

Растворы препарата следует использовать сразу после приготовления.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.11.2023 № 24527
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке/флаконы в коробке/флакон и ампула в пачке/флаконы и ампулы в пачке) для защиты от света.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

1000000 ЕД (80 мг) действующего вещества во флаконы вместимостью 10 мл из бесцветного прозрачного стекла, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

1 флакон и листок-вкладыш в пачке картонной.

10 флаконов и листок-вкладыш в коробке картонной.

Для стационаров: 50 флаконов и равное количество листков-вкладышей в коробке картонной.

Комплектация с растворителем.

Растворитель: вода для инъекций или натрия хлорид 0,9 % 3 мл или 5 мл в ампуле стеклянной.

1 флакон и 1 ампула в контурной ячейковой упаковке (КЯУ) из пленки поливинилхлоридной и листок-вкладыш в пачке картонной.

5 флаконов и 5 ампул в отдельных КЯУ и листок-вкладыш в пачке картонной.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Инструкция по приготовлению раствора для внутривенного болюсного введения

Содержимое флакона растворяют 0,9 % раствором натрия хлорида или водой для инъекций. Объем растворителя - не более 10 мл. Порошок растворяется путем легкого встряхивания. Сильного взбалтывания следует избегать в связи с избыточным образованием пены.

Инструкция по приготовлению раствора для внутривенной инфузии

Содержимое флакона растворяют сначала 0,9 % раствором натрия хлорида или водой для инъекций. Объем растворителя - 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.

ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Порядок работы с препаратом для ингаляционного применения

Для использования антибиотиков в виде аэрозоля рекомендуются струйные (компрессорные) или мембранные небулайзеры. При использовании и уходе за небулайзером необходимо следовать инструкции производителя. Стандартные небулайзеры создают непрерывный аэрозольный поток, поэтому частицы распыляемого колистиметата натрия могут попадать в окружающую среду. Чтобы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.11.2023 № 24527
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

избежать этого, рекомендуется пользоваться стандартными небулайзерами в хорошо проветриваемых помещениях. Применение соответствующих фильтров/клапанов поможет минимизировать попадание колистиметата натрия в атмосферу. Раствор должен быть приготовлен непосредственно перед ингаляцией.

1. Флакон с порошком вскрывается путем удаления алюминиевого или комбинированного колпачка и открыванием резиновой пробки.

2. К содержимому флакона добавляют 3 мл 0,9 % раствора натрия хлорида (для получения гипертонического раствора), или 1,5 мл воды для инъекций и 1,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида (для получения изотонического раствора), или 3 мл воды для инъекций (для получения гипотонического раствора). После добавления растворителя флакон следует осторожно встряхивать до тех пор, пока его содержимое полностью не растворится. Следует избегать сильного взбалтывания в связи с избыточным образованием пены. Восстановленный раствор должен быть прозрачным, от бесцветного до светло-желтого или светло-желтого с зеленоватым оттенком цвета.

3. Раствор переливается в небулайзер и применяется путем ингаляций согласно инструкции производителя небулайзера. Процедура ингаляции считается законченной после полного использования раствора для ингаляции.

4. Процедуру ингаляции препарата пациент выполняет в положении сидя или стоя вертикально, в 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 следовать инструкции производителя.

У пациентов, получающих такие виды ингаляционной терапии, как бронходилататоры, ингаляционное применение колистиметата натрия следует проводить непосредственно после их ингаляции, а также после физиотерапевтических процедур на грудной клетке.

Приготовленный раствор колистиметата натрия не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

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

Утилизация

Особые требования к утилизации неиспользованного лекарственного препарата и отходов отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел. +7 (391) 204-14-77

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Россия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.11.2023 № 24527
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел. +7 (391) 204-14-77

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ингастин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/