ЛП-№(005790)-(РГ-RU) от 17.06.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2024 № 11488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Муковистат, 1 000 000 ЕД, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: колистиметат натрия.
Каждый флакон содержит 1 000 000 ЕД (около 80 мг) колистиметата натрия.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций.
Белая или почти белая лиофилизированная масса или лиофилизированный порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Для внутривенного применения
Лечение серьёзных инфекций, вызванных определёнными чувствительными 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 препарат Муковистат 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2024 № 11488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Приведённые далее рекомендации по режиму дозирования основываются на 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, разделённая 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.

Приведённые 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 в сутки)
<50-30	5,5-7,5
<30-10	4,5-5,5
<10	3,5

Рекомендовано применение два раза в сутки.

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 в сутки (2,2-2,3 млн ЕД в сутки).

Доза в дни проведения гемодиализа: 3 млн ЕД в сутки 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.

Пациенты с нарушением 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 учёта жировой ткани).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2024 № 11488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Дети с массой тела ≤ 40 кг: доза 75000-150000 ЕД/кг в сутки, разделённая на три введения.
Для детей с массой тела более 40 кг: применяются дозы, рекомендованные для взрослых и подростков.
Сообщалось о применении доз свыше 150 000 ЕД/кг в сутки у детей с муковисцидозом. Данные в отношении применения или величины нагрузочной дозы у детей с жизнеугрожающими инфекциями отсутствуют.
Безопасность и эффективность препарата Муковистат при внутривенном применении у детей в возрасте до 18 лет с нарушением функции почек не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения
Препарат Муковистат 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.
Таблица пересчёта доз препарата в различных единицах
Доза колистиметата натрия (CMS) должна рассчитываться и назначаться только в ЕД. На этикетке препарата указано количество ЕД во флаконе. Доза в разных странах может выражаться в миллиграммах активности основания колистина (мг CBA).
Представляем таблицу пересчёта дозы колистиметата натрия. Указанные величины считаются номинальными и приблизительными.

Концентрация		≈ масса CMS (мг)*
Международные единицы (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 концентрация лекарственной субстанции = *12,500 ЕД/мг*
Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

Для ингаляционного применения

Рекомендуется ингаляционное применение препарата Муковистат проводить под наблюдением врачей с соответствующим опытом его применения.

Режим дозирования
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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2024 № 11488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

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.

Порядок работы с небулайзером

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 фильтров/клапанов поможет минимизировать испарение колистиметата натрия в атмосферу. К пригодным небулайзерам относятся небулайзеры многократного применения, активируемые вдохом (например, модели PARI LC PLUS или PARI LC SPRINT), которые применяются с пригодным компрессором, или мембранные небулайзеры (например, eFlow rapid).

Для детей младше 6 лет рекомендованы небулайзеры семейства PARI LC Sprint, например, PARI LC Sprint Junior (в сочетании с детской маской – для лечения детей в возрасте до 4 лет) или PARI LC Sprint Baby (в сочетании с детской маской и угловым переходником – у детей в возрасте до 4 лет, в том числе у недоношенных новорожденных).

Характеристики подачи лекарственного препарата в дозе 1 млн ЕД (80 мг), по результатам исследования *in vitro*, для различных систем распыления приведены в таблице ниже:

Параметр	Система распыления		
	PARI LC Plus	PARI LC Sprint	eFlow rapid
Общее количество препарата, доставляемое через мундштук небулайзера (млн ЕД)	0,611	0,682	0,544
Расход препарата (млн ЕД/мин)	0,078	0,092	0,159
Фракция частиц (% < 5%)	51,8	57,9	48,2
Распределение размеров частиц. Массовый медианный	4,7	4,0	5,1

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2024 № 11488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

аэродинамический диаметр (MMAD) (мкм)			
Геометрическое стандартное отклонение (GSD)	2,2	2,3	2,0
Измерено с применением дозы колистиметата натрия 1 млн ЕД, восстановленного в 3 мл 0,9% раствора хлорида натрия.			

Процедуру ингаляции препарата Муковистат 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.
Детям младше 6 лет ингаляции с помощью небулайзера проводятся в положении лежа или сидя на руках у матери или в кроватке, при этом желательно использовать переходник, удерживающий маску вертикально. Ингаляции у новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), проводятся через подключение небулайзера в дыхательный контур. Также возможно распыление лекарственного препарата в кислородную палатку.
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 Муковистат следует проводить непосредственно после их применения, а также после физиотерапевтических процедур на грудной клетке.
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 (*Myasthenia gravis*).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении
Препарат Муковистат 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, детском возрасте до 18 лет.
Дополнительно для ингаляционного применения: следует применять с осторожностью при кровохарканьи, гиперреактивности бронхов.
Как и при лечении другими антибиотиками, на фоне применения колистиметата натрия 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2024 № 11488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

(клинических и фармакокинетических/фармакодинамических данных). В частности, очень мало данных по безопасности применения высоких доз (>6 млн ЕД в сутки) 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 внутривенном применении необходима коррекция дозы препарата в зависимости от КК (см. раздел 4.2). У пациентов с гиповолемией или принимающих потенциально нефротоксичные препараты при внутривенном 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.

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.

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

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

Колит, связанный с приёмом антибиотиков, включая псевдомембранозный колит, наблюдается при приёме практически всех противомикробных средств, и может возникнуть после применения колистиметата натрия. Симптомы по степени тяжести могут варьировать от лёгких 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 10.06.2024 № 11488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Препарат Муковистат 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 (см. раздел 4.8). В связи с этим введение первой дозы колистиметата 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 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 колистиметата натрия следует повторить пробу ($ОФВ_1$), добавив бронхолитик.
В случае применения при кровохарканьи необходимо учитывать соотношение риска и пользы, так как ингаляции колистиметата натрия могут усилить кашель.
При проведении ингаляционного лечения дорназой альфа и колистиметатом 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 сыворотки крови и назначить соответствующее лечение, однако нормализация электролитного дисбаланса не может быть достигнута без отмены колистиметата натрия.

Натрий
Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) на один флакон, данное количество натрия недостаточно для оказания влияния на организм человека.

Дети
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.

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 Муковистат должно проводиться с осторожностью из-за возможности усиления нейротоксичности.
При одновременном применении потенциально нефротоксичных препаратов (аминогликозиды, цефалоспорины, циклоспорин, петлевые диуретики, в том числе фуросемид, этакриновая кислота и др.) лечение препаратом Муковистат должно проводиться с осторожностью из-за возможности усиления нефротоксичности.
При одновременном применении колистиметата натрия со средствами для ингаляционной анестезии (например, галотаном), миорелаксантами центрального и периферического действия и аминогликозидами, возрастает риск блокады нервно-мышечной передачи.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2024 № 11488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

При одновременном применении препарата Муковистат 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 Муковистат 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 аминогликозидные антибиотики: гентамицин, амикацин, нетилмицин и тобрамицин.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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.

Лактация

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

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

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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Внутривенное применение

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

Системно-органный класс	Частота	Побочное действие
Нарушения со стороны иммунной системы	частота неизвестна	реакции повышенной чувствительности, такие как сыпь, лекарственная лихорадка
Нарушения обмена веществ и питания	частота неизвестна	синдром псевдо-Барттера (см. раздел 4.4.)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2024 № 11488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны нервной системы	частота неизвестна	лицевая парестезия, вертиго, вазомоторная нестабильность
Психические нарушения	частота неизвестна	нарушение речи, спутанность сознания, психозы
Нарушения со стороны органа зрения	частота неизвестна	расстройства зрения
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	частота неизвестна	апноэ
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	частота неизвестна	острая почечная недостаточность
Общие нарушения и реакции в месте введения	частота неизвестна	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, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Побочное действие
Инфекции и инвазии	частота неизвестна	кандидоз полости рта, при длительном применении возможна пролиферация резистентных микроорганизмов
Нарушения со стороны иммунной системы	частота неизвестна	реакции повышенной чувствительности, такие как сыпь, зуд, ангионевротический отёк
Нарушения со стороны нервной системы	частота неизвестна	головокружение, парестезии
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	очень часто	бронхоспазм, одышка, усиление кашля, усиление образования мокроты, мукозит дыхательных путей, фарингит
Желудочно-кишечные нарушения	частота неизвестна	тошнота, ощущение жжения языка, неприятные вкусовые ощущения
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	частота неизвестна	острая почечная недостаточность

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2024 № 11488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4. стр. 1
Телефон: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
https://www.roszdravnadzor.gov.ru/.
Республика Армения
«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ
Отдел мониторинга безопасности лекарств
Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/4
Телефон: (+374 10) 20-05-05; (+374 96) 22-05-05
Электронная почта: vigilance@pharm.am
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am.
Республика Беларусь
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а
Телефон/факс: +375 17 242 00 29
Электронная почта: repl@rceth.by, rceth@rceth.by
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by.
Республика Казахстан
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан»
Адрес: г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)
Телефон: +7 (7172) 235 135
Электронная почта: farm@dari.kz
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz.
Кыргызская Республика
Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики
Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25
Телефон: + 996 312 21 92 78
Электронная почта: dlomt@pharm.kg
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg.

4.9. Передозировка

Для внутривенного применения

Симптомы: нейромышечная блокада (мышечная слабость, апноэ, вероятна остановка дыхания); острая почечная недостаточность (уменьшение объёма 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.

Для ингаляционного применения

При ингаляционном применении препарата Муковистат 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 10.06.2024 № 11488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 тяжёлых 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.

Перекрёстная резистентность

Между колистиметатом натрия и полимиксином В существует перекрёстная 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/МИК (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» /минимальная ингибирующая концентрация) коррелирует с клинической эффективностью.
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 spp.	≤ 2	> 2
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 2
Pseudomonas spp.	≤ 4	> 4

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2024 № 11488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

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.*

Микроорганизмы с приобретённой резистентностью: *Stenotrophomonas maltophillia, Achromobacter xylosoxidans* (ранее *Alcaligenes xylosoxidans*).

Резистентные микроорганизмы: *Burkholderia cepacia* и родственные штаммы, *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 серьёзными 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.

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 лёгких задерживается около 15% введенной дозы.

Распределение

Объём распределения колистина у здоровых добровольцев является низким и соответствует приблизительно объёму внеклеточной жидкости. Объём распределения пропорционально увеличивается у пациентов с жизнеугрожающими инфекциями. Проникновение колистиметата натрия в ткани и жидкости организма ограничено, в том числе в спинномозговую жидкость через воспалённые 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.

Элиминация

После внутривенного введения около 60% введённой 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 введения. Колистиметат натрия, не абсорбировавшийся после

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2024 № 11488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ингаляции, предположительно, в основном выводится с мокротой. Колистин подвергается экстенсивной реабсорбции почечными канальцами и может выводиться как внепочечным путём, 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 (КК), поэтому по мере снижения функции почек все большее количество колистиметата натрия превращается в колистин. У пациентов с почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин.) степень превращения может достигать 60-70%. Клиренс колистина снижается при почечной недостаточности, вероятно, вследствие увеличения превращения колистиметата натрия. В связи с низкой системной биодоступностью при ингаляциях колистиметата натрия, риск кумуляции препарата 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, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)
Невскрытый флакон
3 года.

После восстановления
Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата, восстановленного водой для инъекций или 0,9% раствором натрия хлорида, подтверждена в течение 24 часов при 2-8°С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении
При температуре не выше 25°С.
Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки
По 1 000 000 ЕД (около 80 мг) действующего вещества помещают во флакон вместимостью 13,5 мл (тип 10 R) из прозрачного бесцветного стекла I гидролитического класса, укупоренный пробкой из бромбутиловой резины, обжатой алюминиевым колпачком (тип Score-line Flip) с пластиковой крышкой белого цвета. На флакон наклеивают этикетку.
По 1, 5 или 10 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2024 № 11488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Для внутривенного применения

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 немедленно использовать.

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 путём лёгкого 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 путём лёгкого 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

Приготовление раствора для ингаляций:

1. Вскрыть флакон с порошком.
2. Растворить порошок легким встряхиванием в стерильном 0,9% растворе хлорида натрия или в воде для инъекций: для дозировки 1 млн ЕД (80 мг) следует использовать 3 мл растворителя. Сильного встряхивания следует избегать в связи с сильным образованием пены.
3. Перенести раствор в небулайзер и применять путем ингаляций согласно инструкции производителя небулайзера. Процедура ингаляции считается законченной после полного использования раствора.

Раствор следует готовить непосредственно перед ингаляцией.

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

Особых требований по утилизации нет.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Румыния

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.

ул. Ероилор № 1А, г. Отопень, 075100, уезд Ильфов

Телефон: + 4021 3504640

Факс: + 4021 3504641

Адрес электронной почты: office@rompharm.ro.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2024 № 11488
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Претензии потребителей направлять по адресу:
Российская Федерация
ООО «Ромфарма»
121596, г. Москва, ул. Горбунова, д. 2, строение 3, этаж 6, пом. II, ком. 20-20А
Телефон/факс: (495) 787-78-44
Адрес электронной почты: info@rompharm.ru.
Республика Беларусь
АНО "Национальный научный центр фармаконадзора"
105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис 923
Телефон: +7 499 504-15-19, +7 903 799-21-86
Адрес электронной почты: adversereaction@drugsafety.ru.
Республика Казахстан, Кыргызская Республика
Представительство К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л. в Республике Казахстан
050013, г. Алматы, Бульвар Бухар Жырау, д. 33, БЦ «Женіс», офис 41
Телефон: 8 (727) 247-07-85
Факс: 8 (727) 376-35-88
Адрес электронной почты: amangul-62@mail.ru.
Республика Армения
К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.
075100, Румыния уезд Ильфов г. Отопень, ул. Ероилор №1А
Телефон: + 4021 3504640
Факс: + 4021 3504641
Адрес электронной почты: office@rompharm.ro.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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