ЛП-№(006343)-(РГ-RU) от 25.07.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2024 № 15097
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСВЕННОГО ПРЕПАРАТА:

Колистиметат натрия, 1000000 ЕД, порошок для приготовления раствора для инъекций, инфузий и ингаляций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ:

Действующее вещество: колистиметат натрия.
Колистиметат натрия, 1000000 ЕД, порошок для приготовления раствора для инъекций, инфузий и ингаляций.

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:

Порошок белого или почти белого цвета.

Восстановленный раствор: прозрачный, от бесцветного до зеленовато-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ:

4.1. Показания к применению

Для внутривенного применения

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2024 № 15097
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 режиму дозирования основываются на результатах фармакокинетического исследования ограниченной популяции пациентов с жизнеугрожающими инфекциями.

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 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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2024 № 15097
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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)

Доза препарата, как для пациентов с нормальной функцией почек.

Рекомендовано применение три раза в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

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

Поскольку колистин при парентеральном введении выводится главным образом почками, следует учитывать снижение функции почек у пациентов пожилого возраста (см. раздел 5.1).

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 препарата составляет 75000-150000 ЕД/кг/сут, разделенная на три введения.

Дети с массой тела более 40 кг и подростки

Дозы препарата не отличаются для доз для взрослых.

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 нарушениями функции почек отсутствуют.

Способ применения

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2024 № 15097
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

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 колистина-основания (CBA).

Представляем таблицу пересчета дозы CMS. 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 проводить под наблюдением врачей с соответствующим опытом его применения.

Инструкции по приготовлению раствора для ингаляционного применения см. в разделе 6.6.

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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2024 № 15097
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Рекомендованная суточная доза для детей в возрасте до 2-х лет: по 0,5-1 млн ЕД 2 раза в день (максимальная доза 2 млн ЕД/сут).

Необходимо учитывать рекомендации соответствующих клинических указаний по режимам дозирования, включая длительность применения, периодичность и одновременный прием с другими противомикробными средствами.

Продолжительность санационной терапии при первичной колонизации/инфекции, вызванной *Pseudomonas 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 5.2. и 4.4.).

Пациенты с нарушением 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 (компрессионные) 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 это, 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2024 № 15097
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Характеристики подачи колистиметата натрия 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 аэродинамический диаметр (MMAD) (мкм)	4,7	4,0	5,1
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.			

Инструкции по приготовлению раствора для ингаляций см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

– Гиперчувствительность к колистиметату натрия, колистину или к полимиксину B;

– Злокачественная миастения (миастения *gravis*);

– Нарушение функций почек у детей до 18 лет (для внутривенного применения).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Общее: нарушение функций почек, нарушение функции печени, порфирия, одновременное применение с потенциально нефротоксическими или нейротоксическими препаратами (см. раздел 4.5.), при одновременном применении разных лекарственных форм колистиметата натрия.

Дополнительно для внутривенного применения: гиповолемия.

Следует с осторожностью применять внутривенное введение колистиметата натрия у особых групп пациентов (пациенты с нарушением функции почек и дети), а также применять высокие дозы (> 6 млн ЕД/сут.), поскольку имеются ограниченные клинические данные о безопасности и эффективности.

Дополнительно для ингаляционного применения: кровохарканье, гиперреактивность бронхов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2024 № 15097
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Особые указания

Как и при терапии 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 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 нарушениями 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.

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 метаболической функции на превращение колистиметата натрия в колистин неизвестно.

У пациентов с нарушениями функций почек следует тщательно следить за возможностью развития побочных эффектов со стороны нервной системы и регулярно контролировать функцию почек.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2024 № 15097
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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, расстройство 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 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 варьироваться 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.

Колистиметат натрия в качестве ингаляционной монотерапии не следует применять для лечения обострения 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 опытного медицинского персонала, имеющего опыт лечения муковисцидоза, при этом ингаляции

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2024 № 15097
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

должно предшествовать применение бронхолитика, если это входит в режим лечения данного пациента. До и после ингаляции колистиметатом 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 колистиметатом 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 электролитов сыворотки крови и назначать советующее лечение, однако нормализация электролитного дисбаланса не может быть достигнута без отмены колистиметата натрия.

Вспомогательные вещества

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

Дети

Следует соблюдать особую осторожность при внутривенном 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 формы 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 колистиметатом натрия должно проводиться с осторожностью из-за возможности усиления нейротоксичности.

При одновременном применении потенциально нефротоксичных препаратов (аминогликозиды, цефалоспорины, циклоспорин, петлевые диуретики, в т.ч. фуросемид,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2024 № 15097
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

этакриновая кислота и др.) лечение колистиметатом натрия 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.

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

Исследований взаимодействия *in vivo* не проводилось. Механизм превращения колистиметата натрия в колистин, не установлен. Механизм выведения колистина, включая почечный клиренс, также неизвестен. Исследования *in vivo* 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 колистиметата натрия с препаратами, которые ингибируют или индуцируют метаболизирующие ферменты или препаратами, которые являются субстратами для механизмов почечного транспорта.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении колистиметата натрия при внутривенном 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 воздержаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2024 № 15097
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, нельзя употреблять алкоголь.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Для внутривенного применения

Наиболее распространенными 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.

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

Нарушения метаболизма и питания: синдром псевдо-Барттера (см. раздел 4.4.).

Психические нарушения: нарушение речи, спутанность сознания, психозы.

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

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

Нарушения со стороны органа зрения: расстройство 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 ингаляции колистиметата натрия, являются кашель и бронхоспазм примерно у 10% пациентов.

Нежелательные реакции систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости с использованием классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): *очень часто* (≥1/10), *часто* (≥1/100, <l/10), *нечасто* (≥1/1000, <1/100), *редко* (≥1/10000, <l/1000), *очень редко* (<1/10000), *частота неизвестна* (недостаточно данных для оценки частоты развития).

Очень часто:

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

Частота неизвестна:

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2024 № 15097
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, такие как сыпь, зуд, ангионевротический отек.

Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, парестезии.

Желудочно-кишечные нарушения: тошнота, ощущение жжения языка, неприятные вкусовые ощущения.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: 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

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.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: 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2024 № 15097
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакологические свойства

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

Код АТХ: J01XB01

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.

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 варьировать 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 (полимиксин Е) 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 23.07.2024 № 15097
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Контрольные точки EUCAST	Чувствительные (S)	Резистентные (R)[a]
Acinetobacter spp.	S≤ 2	R> 2 мг/л
Enterobacteriaceae	S≤ 2	R> 2 мг/л
Pseudomonas spp.	S≤ 4	R> 4 мг/л

[a] *Контрольные точки применимы к дозе 2-3 млн ЕД при 3х-разовом введении. Может потребоваться нагрузочная доза (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 приобретенной резистентностью:
Stenotrophomonas maltophilia *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 (CMS) и колистина. Сущетсвуют 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 пролекартсво – колистиметат натрия – превращается в активный колистин. Максимальная концентрация 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2024 № 15097
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 колистиметата натрия 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 ввиду 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.

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. Концентрации в моче в 20-40 раз превышают таковые в сыворотке крови. 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% введенной дозы выводится почками в неизмененном виде, где максимальные концентрации достигаются через 2-4 часа после введения. Это, предположительно, также относится и к части, абсорбировавшейся при ингаляционном пути введения. Колистиметат натрия, не абсорбировавшейся 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 3 ч и 4 ч, соответственно, при общем клиренсе около 3 л/час. У пациентов с жизнеугрожающими и 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.)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2024 № 15097
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

степень превращения может достигать 60-70 %. Клиренс колистина снижается при почечной недостаточности, вероятно, вследствие увеличения превращения CMS.

В связи с низкой системной биодоступностью при ингаляциях колистиметата натрия, риск кумуляции 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

3 года.

Приготовленный раствор

Растворы препарата следует использовать сразу после приготовления.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Препарат следует хранить при температуре не выше 25 ºС в оригинальной упаковке (флакон в картонной пачке) для защиты содержимого от воздействия света.

Условия хранения приготовленного лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Порошок для приготовления раствора для ингаляций, инфузий и ингаляций 1000000 ЕД.

Количество препарата, содержащее 1000000 ЕД действующего вещества, помещают во флаконы стеклянные вместимостью 10 мл из бесцветного стекла марки НС-1, НС-3 или 1 гидролитического класса, герметично укупоренные пробками резиновыми бромбутиловыми с последующей обкаткой колпачками алюминиевыми. На каждый флакон наклеивают этикетку из самоклеящегося материала.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата помещают в пачку из картона коробочного. Пачки картонные помещают в ящик из картона гофрированного. На ящик наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или этикетку из самоклеящегося материала.

Для стационаров

По 50 флаконов вместе с равным количеством инструкций по медицинскому применению лекарственного препарата помещают в коробку из картона коробочного. На коробку

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2024 № 15097
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или этикетку из самоклеящегося материала. Коробки помещают в ящик из картона гофрированного.

На ящик наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или этикетку из самоклеящегося материала.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Для внутривенного применения

Инструкция по приготовлению раствора для внутривенного болюсного введения

Содержимое флакона растворяют 0,9% раствором натрия хлорида или водой для инъекций. Объем раствора не должен превышать 10 мл. Порошок растворяют 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 раствора не должен превышать 10 мл. Порошок растворяют 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

Приготовление раствора для ингаляций

1. Флакон с порошком вскрывается путем удаления алюминиевого колпачка и открывания 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 для флакона 1000000 ЕД (80 мг). 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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.07.2024 № 15097
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Утилизация

Особые требования к утилизации неиспользованного лекарственного препарата и отходов отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «ФармКонцепт», Россия

171261, Тверская обл., район Конаковский, пгт Редкино, ул. Заводская, д. 1Б

тел./факс: +7 (499) 703-51-15

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «ФармКонцепт», Россия

171261, Тверская обл., район Конаковский, пгт Редкино, ул. Заводская, д. 1Б

тел./факс: +7 (499) 703-51-15

8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата государственной регистрации:

10 ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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