ЛП-№(005808)-(РГ-RU) от 18.06.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11772
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

Колистиметат натрия, 2 000 000 ЕД, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: колистиметат натрия.

Колистиметат натрия, 1 000 000 ЕД, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций

Каждый флакон содержит 1 000 000 ЕД колистиметата натрия, что соответствует 80 мг колистиметата натрия.

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

Колистиметат натрия, 2 000 000 ЕД, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций

Каждый флакон содержит 2 000 000 ЕД колистиметата натрия, что соответствует 160 мг колистиметата натрия.

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

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лекарственный препарат

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций.

Лиофилизированная масса от белого до 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11772
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

Взрослые

Поддерживающая суточная доза препарата для взрослых составляет 9 000 000 ЕД, разделенная на 2–3 введения.

Пациентам с жизнеугрожающими инфекциями вводится начальная нагрузочная доза 9 000 000 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 12 000 000 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11772
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 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 почечной терапии. Невозможно дать какие-либо конкретные рекомендации по дозировке. Можно рассмотреть указанные далее режимы.

Гемодиализ

Доза в дни без гемодиализа – 2 250 000 ЕД/сут (2 200 000–2 300 000 ЕД/сут).

Доза в дни проведения гемодиализа – 3 000 000 ЕД/сут в день проведения гемодиализа, после проведения сеанса гемодиализа. Рекомендовано введение 2 раза в сутки.

Вено-венозная гемодиафильтрация (CVVHF, CVVHDF)

Дозы препарата, как для пациентов с нормальной функцией почек.

Рекомендовано применение 3 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

Режим дозирования для детей с массой тела более 40 кг не отличается от режима дозирования для взрослых и подростков.

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 75 000–150 000 ЕД/кг в сутки, разделенная на 3 введения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11772
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 Колистиметат натрия при внутривенном применении у детей в возрасте до 18 лет с нарушением функции почек не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенно.

Препарат вводят внутривенно в виде медленной инфузии в течение 30–60 мин.

Болюсные инъекции допустимо вводить пациентам с полностью имплантированным устройством венозного доступа в течение не менее 5 мин в дозе до 2 000 000 ЕД в 10 мл растворителя.

Пересчет доз препарата в различных единицах

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

Ниже приведена таблица 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

Примечание. * – 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.

Режим дозирования

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11772
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

Взрослые

Рекомендованная доза: по 1 000 000–2 000 000 ЕД 2 или 3 раза в сутки. Максимальная доза составляет 6 000 000 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 500 000–1 000 000 ЕД 2 раза в сутки. Максимальная доза составляет 2 000 000 ЕД в сутки.

Способ применения

Применяется ингаляционно, через небулайзер.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11772
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 1 000 000 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 1 000 000 ЕД, восстановленного в 3 мл 0,9 % раствора хлорида натрия.			

Характеристики подачи лекарственного препарата в дозе 2 000 000 ЕД (160 мг), по результатам исследования *in vitro,* для различных систем распыления приведены в таблице ниже:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11772
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Параметр	Система распыления		
	PARI LC Plus	PARI LC Sprint	eFlow rapid
Общее количество препарата, доставляемое через мундштук небулайзера (млн ЕД)	1,325	1,389	1,106
Расход препарата (млн ЕД/мин)	0,120	0,136	0,217
Фракция частиц (% < 5 %)	51,3	60,1	48,1
Распределение размеров частиц. Массовый медианный аэродинамический диаметр (MMAD) (мкм)	4,7	3,9	5,1
Геометрическое стандартное отклонение (GSD)	2,2	2,2	2,1
Измерено с применением дозы колистиметата натрия 2 000 000 ЕД, восстановленного в 4 мл 0,9 % раствора хлорида натрия.			

Процедуру ингаляции препарата Колистиметат натрия 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 вдыхательный 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 Колистиметат натрия 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, полимиксину B.
- Злокачественная миастения (миастения гравис).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11772
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Колистиметат натрия 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 Колистиметат натрия могут появляться штаммы устойчивых микроорганизмов. После отмены и/или замены терапии возможно восстановление эффективности препарата.

Когда это применимо, 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, фармакокинетических и фармакодинамических данных). В частности, очень мало данных по безопасности применения высоких доз (>6 000 000 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 внутривенном применении необходима коррекция дозы препарата в зависимости от клиренса креатинина (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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11772
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 случаях синдрома псевдо-Барттера у детей и взрослых при внутривенном введении колистиметата натрия. В случае подозрения на развитие синдрома псевдо-Барттера следует проводить мониторинг электролитов сыворотки крови и назначать соответствующее лечение, однако нормализация электролитного дисбаланса не может быть достигнута без отмены колистиметата натрия.

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 препарата Колистиметат натрия может усилить клинические проявления этого заболевания, поэтому у таких пациентов колистиметат натрия следует применять с особой осторожностью.

Колит, связанный с приемом антибиотиков, включая псевдомембранозный колит, наблюдается при приеме практически всех противомикробных средств, и может возникнуть после применения колистиметата натрия. Симптомы по степени тяжести могут варьировать от легких до угрожающих жизни. Очень важно учитывать этот диагноз у пациентов, у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11772
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

которых развивается диарея в ходе применения или после применения колистиметата натрия. Следует рассмотреть возможность прерывания курса лечения и приема специфических лекарственных средств для лечения колита, вызванного *Clostridium difficile*. Запрещено принимать лекарственные средства, которые подавляют перистальтику.

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

Ингаляционное применение препарата Колистиметат натрия может вызвать острый бронхоспазм у пациентов с повышенной чувствительностью. В связи с этим введение первой дозы препарата Колистиметат натрия для ингаляций следует осуществлять под наблюдением опытного медицинского персонала, имеющего опыт в лечении муковисцидоза, при этом ингаляции должно предшествовать применение бронхолитика, если это входит в режим лечения данного пациента.

До и после ингаляции препарата Колистиметат натрия следует измерить объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$). Если у пациента, не получающего бронхолитики, имеются признаки медикаментозно обусловленной бронхиальной обструкции, при следующем применении препарата Колистиметат натрия следует повторить пробу $ОФВ_1$, добавив бронхолитик.

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

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

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 виды взаимодействия

Из-за эффектов воздействия колистиметата натрия на высвобождение ацетилхолина, недеполяризирующие миорелаксанты должны использоваться с осторожностью, поскольку их воздействие может пролонгироваться.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11772
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

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

При одновременном применении препарата Колистиметат натрия со средствами 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 лекарственными 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 CYP2A4/5.

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

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении колистиметата натрия при внутривенном 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11772
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Применение препарата во время беременности допустимо только в случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для ребенка.

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

Препарат Колистиметат натрия может изменить быстроту реакции, например, из-за возможности развития головокружения, спутанности сознания, расстройства зрения, поэтому в период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При лечении препаратом Колистиметат натрия нельзя употреблять алкоголь.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Для внутривенного применения

Наиболее распространенными побочными реакциями, отмечающимися при внутривенном 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 (см. раздел 4.4.).

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

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

Нарушения со стороны органа зрения: расстройства зрения.

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11772
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Для ингаляционного применения

Наиболее распространенными побочными реакциями, отмечающимися на фоне 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 (≥ 1/10 000, но < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000, 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)

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11772
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Факс: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: http://www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, район Байконыр, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: http://www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-92-86

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт: http://www.pharm.kg

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/4

Телефон: +374 (10) 23-16-82; +374 (10) 23-08-96; +374 (60) 83-00-73

Горячая линия отдела мониторинга безопасности лекарств: +374 (10) 20 05 05, +374 (96) 22 05 05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: http://www.pharm.am

4.9. Передозировка

<u>При внутривенном применении</u>

Симптомы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11772
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

При передозировке возможно развитие нейромышечной блокады (мышечная слабость, апноэ, вероятна остановка дыхания), острой почечной недостаточности (уменьшение объема мочеиспускания, увеличение концентрации мочевины в плазме крови и креатинина).

Лечение

Специфическое лечение передозировки колистиметатом отсутствует. Рекомендуется проводить поддерживающую терапию. Могут быть применены меры по увеличению скорости выведения препарата, например, диурез маннитолом, пролонгированный гемодиализ или перитонеальный диализ, но их эффективность неизвестна.

При ингаляционном применении

При ингаляционном применении препарата Колистиметат натрия поступление колистиметата натрия в системный кровоток и, следовательно, риск развития интоксикации крайне незначительны.

До настоящего времени не отмечалось сообщений о развитии подобных реакций.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код по 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11772
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 (отношение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» к минимальной ингибирующей концентрации) коррелирует с клинической эффективностью.

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 2 000 000–3 000 000 ЕД 3 раза в сутки; может потребоваться нагрузочная доза, равная 9 000 000 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 CMS и колистина. Существуют данные о том, что фармакокинетика у пациентов с жизнеугрожающими инфекциями отличается от фармакокинетики у пациентов с менее серьезными

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11772
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

заболеваниями или здоровых добровольцев. После инфузионного введения неактивное пролекарство – колистиметат натрия – превращается в активный колистин. Максимальные концентрации колистина в плазме отмечается через 7 ч 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 2 000 000 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 2 000 000 ЕД колистиметата натрия среднее значение общей почечной экскреции составляет около 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 1 000 000–2 000 000 ЕД колистиметата натрия концентрация его в мокроте составляет 16–180 мг/л. В легких задерживается около 15 % введенной дозы.

Распределение

Объем распределения колистина у здоровых добровольцев является низким и соответствует приблизительно объему внеклеточной жидкости. Объем распределения пропорционально увеличивается у пациентов с жизнеугрожающими инфекциями. Проникновение колистиметата натрия в ткани и жидкости организма ограничено, в том числе в спинномозговую жидкость через воспаленные мозговые оболочки. Концентрация в моче в 20–40 раз превышают таковые в сыворотке. Связывание с белками плазмы крови невелико (менее 10 %). Период полувыведения из сыворотки крови составляет 2–3 ч.

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 ч после введения. Это, предположительно, также относится и к части, абсорбировавшейся при ингаляционном пути введении. Колистиметат натрия, не абсорбировавшийся после ингаляции, предположительно, в основном выводится с мокротой. Колистин подвергается экстенсивной реабсорбции почечными канальцами и может выводиться как внепочечным путем, так и подвергаться почечному метаболизму с возможностью кумуляции в почках. После введения здоровым добровольцам и пациентам с муковисцидозом период полувыведения колистина составляет примерно 3 ч и 4 ч, соответственно, при общем

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11772
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

клиренсе около 3 л/ч. У пациентов с жизнеугрожающими инфекциями период полувыведения может быть увеличен до 9–18 ч.

Почечная недостаточность

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества 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)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В оригинальной упаковке (флакон в пачке или коробе) при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 80 мг (1 000 000 ЕД) или 160 мг (2 000 000 ЕД) лиофилизата во флакон вместимостью 13,5 мл из прозрачного бесцветного стекла I гидролитического класса, укупоренный пробкой для лиофилизации из бромбутилкаучука, и обкатанный алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «флип-офф». На флакон наклеивают этикетку.

По 1 или 20 флаконов с лиофилизатом вместе с листком-вкладышем в картонную пачку. Картонная пачка может быть снабжена этикеткой контроля первого вскрытия.

Упаковка для стационаров: по 100 флаконов с лиофилизатом и с 100 листками-вкладышами в короб картонный с картонными разделителями или без разделителей. На короб картонный наклеивают этикетку.

Короб картонный может быть снабжен этикеткой контроля первого вскрытия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11772
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

Инструкция по приготовлению раствора препарата для внутривенного применения

Восстановленный раствор должен быть прозрачной бесцветной или зеленовато-желтой жидкостью.

Для приготовления раствора для болюсного введения содержимое флакона растворяют натрия хлорида раствором 0,9 % или водой для инъекций. Объем раствора не более 10 мл. Лиофилизат растворяется путем легкого встряхивания.

Сильного взбалтывания следует избегать в связи с избыточным образованием пены.

Для приготовления раствора для инфузии содержимое флакона растворяют натрия хлорида раствором 0,9 % или водой для инъекций. Объем раствора не более 10 мл. Лиофилизат растворяется путем легкого встряхивания.

Сильного взбалтывания следует избегать в связи с избыточным образованием пены. Затем восстановленный раствор добавляют, как правило, к 50 мл натрия хлорида раствора 0,9 %.

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.

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

Инструкция по приготовлению раствора препарата и проведению ингаляций

Восстановленный раствор должен быть прозрачной бесцветной или зеленовато-желтой жидкостью.

1. Флакон с лиофилизатом вскрывается путем удаления алюминиевого 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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11772
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Раствор препарата следует готовить непосредственно перед ингаляцией. Содержимое флакона предназначено только для однократного применения, неиспользованный остаток препарата подлежит утилизации.

Утилизация

Любое неиспользованное лекарственное средство или отходы должны утилизироваться в соответствии с локальными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация.

ООО «Рус Биофарм»

664009, Иркутская область, г. Иркутск, ул. Ширямова, д. 36, офис 204.

Тел.: 8 (499) 400 16 99, 8 (496) 218 19 19

E-mail: office1@rusbiopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (800) 234 16 99

Электронная почта: pv@rusbiopharm.ru

Республика Беларусь

ООО «ФармАссистенс»

220131, г. Минск, пер. Кольцова, 4-ый, д. 51, 4 этаж, оф. 54

Телефон: +375 29 640 42 86

Электронная почта: pv@pharmassistance.by

Республика Казахстан

ТОО «Prime Asia»

050000, г. Алматы, мкр-н Нур Алатау, ул. Темирбек Кожакеев, д. 70

Телефон: +7 (702) 822 50 01

Электронная почта: primeasiallckz@gmail.com

Кыргызская Республика

ОсОО «Медсервис.KG»

720051, г. Бишкек, ул. Курманжан Датка, д. 131-133

Телефон: +996 312 36-90-39

Электронная почта: medservice.kg@mail.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11772
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Республика Армения

ООО «Рудиум Трединг»

г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52

Телефон: +3 749 566 36 68

Электронная почта: rudiumtrading@gmail.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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