ЛП-№(011047)-(РГ-RU) от 23.07.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18228
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Колистиметат натрия, 1 000 000 ЕД, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций
Колистиметат натрия, 2 000 000 ЕД, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: колистиметат натрия
Колистиметат натрия, 1 000 000 ЕД, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций
Каждый флакон содержит 1 000 000 ЕД (80 мг) колистиметата натрия.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Колистиметат натрия, 2 000 000 ЕД, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций
Каждый флакон содержит 2 000 000 ЕД (160 мг) колистиметата натрия.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций.
Порошок от белого до слегка желтоватого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Для внутривенного применения
Препарат Колистиметат натрия показан к применению у взрослых и детей для лечения серьезных инфекций, вызванных определенными чувствительными аэробными грамотрицательными микроорганизмами, при ограниченном выборе антибактериальной терапии (см. раздел 5.1).
Для ингаляционного применения
Препарат Колистиметат натрия показан к применению у взрослых и детей для лечения хронических инфекций дыхательных путей, вызванных чувствительными к колистиметату натрия грамотрицательными бактериями, в особенности *Pseudomonas aeruginosa*, при муковисцидозе.
Следует придерживаться официальных рекомендаций по надлежащему применению антибактериальных средств.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18228
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 колистиметата натрия (CMS) должна рассчитываться и назначаться только в ЕД. На этикетке препарата указано количество ЕД на флакон. Доза в разных странах может выражаться в миллиграммах активности колистина-основания (CBA).
Ниже представлена таблица пересчета дозы CMS. Указанные величины считаются номинальными и приблизительными.

Содержание действующего вещества		Колистиметат натрия, (CMS), ≈ мг*
≈ЕД	Колистин (CBA), ≈ мг	
12 500	0,4	1
150 000	5	12
1 000 000	34	80

* Номинальная концентрация лекарственной субстанции = 12 500 ЕД/мг

Доза и продолжительность терапии должны устанавливаться в зависимости от вида, 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 однократно. 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 пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста с нормальной функцией почек коррекция дозы не требуется. Поскольку колистин при парентеральном введении выводится главным образом почками,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18228
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

следует учитывать снижение функции почек у пациентов пожилого возраста (см. раздел 5.2).

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 дозы рекомендовано для пациентов с клиренсом креатинина (КК) менее 50 мл/мин.

Рекомендовано применение препарата два раза в сутки.

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

Гемодиализ и продолжительная гемодиафильтрация

Колистиметат натрия 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, в связи с чем невозможно дать какие-либо конкретные рекомендации по дозированию.

Можно рассмотреть указанные далее режимы введения препарата.

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.

Вено-венозная гемодиафильтрация (CVVHF, CVVHDF)

Применяются дозы препарата, как и при нормальной функции почек.

Рекомендовано введение препарата три раза в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

Данные о применении колистиметата натрия у пациентов с нарушением функции печени отсутствуют.

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 75 000–150 000 ЕД/кг/сут, разделенная на три введения.

Дети с массой тела более 40 кг и подростки

Дозы препарата не отличаются от доз для взрослых.

Сообщалось о применении доз свыше 150 000 ЕД/кг/сут у детей с муковисцидозом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18228
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Данные в отношении применения или величины нагрузочной дозы у детей с жизнеугрожающими инфекциями отсутствуют. Рекомендации по режиму дозирования у детей с нарушением функции почек отсутствуют.

Способ применения

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

Для ингаляционного применения

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

Режим дозирования

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

Взрослые
Рекомендованная суточная доза препарата составляет 1–2 млн ЕД 2–3 раза в день (максимальная доза 6 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 aeroginosa*, составляет от 3 недель до 3 месяцев. Временных ограничений продолжительности терапии при хронической инфекции, вызванной *Pseudomonas aeroginosa* 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, 5.2).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18228
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18228
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Параметр	Система распыления		
	PARI LC Plus	PARI LC Sprint	eFlow rapid
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.			

Характеристики подачи лекарственного препарата в дозе 2 млн ЕД (160 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)	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 млн 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 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 Колистиметат натрия следует проводить непосредственно после их применения, а также после физиотерапевтических процедур на грудной клетке.

Раствор для ингаляций необходимо приготовить непосредственно перед проведением процедуры ингаляции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18228
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к колистиметату натрия, колистину, полимиксину В.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

У пациентов с миастений (*myasthenia gravis*) препарат следует применять с особой осторожностью и только в случае крайней необходимости, поскольку колистиметат натрия влияет на пресинаптическое высвобождение ацетилхолина.

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 возможно, следует рассмотреть возможность одновременного применения колистиметата натрия, вводимого внутривенно, с другим антибактериальным средством, принимая во внимание сохраняющуюся чувствительность патогенных микроорганизмов. Поскольку сообщалось о развитии резистентности к колистину при его внутривенном введении, в частности, при его применении в качестве монотерапии, следует также рассмотреть возможность одновременного применения с другим антибактериальным средством для предотвращения возникновения резистентности.

Доступно ограниченное количество клинических данных по эффективности и безопасности внутривенного введения колистиметата натрия. Все рекомендованные дозы для подгрупп пациентов основываются на ограниченном количестве данных (клинических и фармакокинетических / фармакодинамических данных). В частности, очень мало данных по безопасности применения высоких доз (> 6 млн ЕД/сут.) и применению нагрузочных доз, а также безопасности применения у особых групп пациентов (пациенты с нарушением функции почек и дети). Применение колистиметата натрия обосновано только в тех случаях, когда применение других, более часто назначаемых, антибиотиков неэффективно или неприемлемо.

Контроль функции почек следует проводить в начале лечения и регулярно во время лечения у всех пациентов. При 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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18228
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 псевдомембранный колит, наблюдается при приеме практически всех противомикробных средств, и может возникнуть после применения колистиметата натрия. Симптомы по степени тяжести могут варьировать от легких до угрожающих жизни. Очень важно учитывать этот диагноз у пациентов, у которых развивается диарея в ходе применения или после применения колистиметата натрия. Следует рассмотреть возможность прерывания курса лечения и приема специфических лекарственных средств для лечения колита, вызванного *Clostridium difficile*. Запрещено принимать лекарственные средства, которые подавляют перистальтику.

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 (ОФВ1). 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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18228
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

соответствующее лечение, однако нормализация электролизного дисбаланса не может быть достигнута без отмены колистиметата натрия.

Вспомогательные вещества (натрий)

Каждая доза препарата Колистиметат натрия содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), 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 биотрансформацию 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 Колистиметат натрия должно проводиться с осторожностью из-за возможности усиления нейротоксичности. Нельзя употреблять алкоголь.

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 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18228
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

таким препаратам относятся амигликозидные антибиотики: гентамицин, амикацин, нетилмицин и тобрамицин.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клиническая безопасность применения колистиметата натрия во время беременности не изучена.
Колистиметат натрия проникает через плацентарный барьер и может привести к эмбриональной токсичности. Препарат Колистиметат натрия 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

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.

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

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

Психические нарушения: нарушение речи, спутанность сознания, психозы.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18228
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны органа зрения: расстройства зрения.

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

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.

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

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

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

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

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1
Телефон: +7 (800) 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: npr.roszdravnadzor.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18228
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.9. Передозировка

Для внутривенного применения

Симптомы

При внутривенном применении колистиметата натрия отмечаются:

- нейромышечная блокада, проявляющаяся в виде мышечной слабости, апноэ, вероятна остановка дыхания;
- острая почечная недостаточность (уменьшение объема мочеиспускания, увеличение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови).

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие антибактериальные средства; полимиксины.
Код АТХ: J01XB01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Колистиметат натрия – циклический полипептидный антибиотик, продуцируемый *Bacillus polymexa var. colistinus*, относящийся к группе полимиксинов.
Оказывает бактерицидное действие в отношении грамотрицательных бактерий, имеющих гидрофобную внешнюю мембрану, в основе которого лежит изменение структуры и нарушение функции цитоплазматической и наружной мембран вследствие нарушения процессов поляризации мембранных структур.

Чувствительность

Чувствительные микроорганизмы:

- *Acinetobacter baumannii;*
- *Haemophillus influenzae;*
- *Klebsiella spp.;*
- *Pseudomonas aeruginosa.*

Микроорганизмы с приобретенной резистентностью:

- *Stenotrophomonas maltophillia;*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18228
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- *Achromobacter xylosoxidans (ранее Alcaligenes xylosoxidans).*

Резистентные микроорганизмы:

- *Burkholderia cepacia* и родственные штаммы;
- *Proteus spp.;*
- *Providencia spp.;*
- *Serratia spp.*

Резистентность

Механизм развития резистентности обусловлен модификацией липополисахарида (ЛПС) или других компонентов в мембране бактериальных клеток. Устойчивость к колистину отмечена приблизительно у 3 % *Pseudomonas aeruginosa*.
Однако показатели резистентности могут варьироваться в зависимости от географического положения и с течением времени. При лечении тяжелых инфекций или неэффективности противомикробного лечения необходимо учитывать местные географические особенности распространения резистентности, а также необходимо микробиологическое выявление патогенного микроорганизма и его тестирование на предмет чувствительности к колистиметату натрия.

Перекрестная резистентность

Между колистиметатом натрия (полимиксин Е) и полимиксином В существует перекрестная резистентность. Поскольку механизм действия полимиксинов отличается от механизма действия других антибиотиков, резистентность к колистину и полимиксину В не предполагает резистентности к другим группам лекарственных средств (антибиотикам).

Соотношение фармакокинетика/фармакодинамика

Бактерицидное действие полимиксинов на чувствительные бактерии зависит от концентрации. Отношение AUC/MIC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» / минимальная ингибирующая концентрация) коррелирует с клинической эффективностью.

Микроорганизмы	Чувствительные (S), мг/л	Устойчивые (R), мг/л*
Acinetobacter spp.	≤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.*

Эпидемиологические пороговые величины

Пороговое значение МИК для идентификации бактерий, чувствительных к колистиметату натрия, составляет ≤4 мг/л.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18228
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Доступно ограниченное количество данных о фармакокинетике колистиметата натрия и колистина. Существуют данные о том, что фармакокинетика у пациентов с жизнеугрожающими инфекциями отличается от фармакокинетики у пациентов с менее серьезными заболеваниями или здоровых добровольцев. После инфузионного введения неактивное пролекарство (колистиметат натрия) превращается в активный колистин. Максимальные концентрации колистина в плазме отмечаются через 7 часов после введения колистиметата натрия пациентам с жизнеугрожающими инфекциями.

Всасывание колистиметата натрия после ингаляции имеет сильные индивидуальные различия. Зарегистрированные значения максимальной концентрации колистиметата натрия в плазме крови после ингаляции в дозе 2 000 000 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 приблизительно 4 %. Однако, при ингаляционном применении препарата 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 препарата.

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 и в спинномозговую жидкость через воспаленные мозговые оболочки. Концентрации в моче в 20–40 раз превышают концентрации в плазме крови. Связывание с белками плазмы крови небольшое (менее 10%). Период полувыведения препарата из плазмы крови 2–3 часа. Колистиметат натрия проникает через плаценту.

Биотрансформация и элиминация

После внутривенного введения около 60 % введенной дозы выводится почками в неизмененном виде, максимальные концентрации в почках достигаются через 2–4 ч после введения препарата. Это, предположительно, также относится и к части препарата, абсорбировавшейся при ингаляционном пути введения. Колистиметат натрия, не абсорбировавшийся после ингаляции, предположительно, в основном выводится с мокротой. Колистин подвергается экстенсивной реабсорбции почечными канальцами и может выводиться как внепочечным путем, так и подвергаться почечному метаболизму с возможностью кумуляции в почках. После введения здоровым добровольцам и пациентам с муковисцидозом период полувыведения колистина составляет примерно 3 ч и 4 ч, соответственно, при общем клиренсе около 3 л/час. У пациентов с жизнеугрожающими инфекциями период полувыведения может быть увеличен до 9–18 часов.

Почечная недостаточность

Клиренс колистиметата натрия зависит от клиренса креатинина, поэтому по мере снижения функции почек все большее количество колистиметата натрия превращается в колистин. У

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18228
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 препарата Колистиметат 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

4 года.

Приготовленный раствор

Приготовленный раствор необходимо использовать немедленно.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке) для защиты от света.
Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 000 000 ЕД (80 мг), 2 000 000 ЕД (160 мг) действующего вещества во флаконы из прозрачного стекла I гидролитического класса вместимостью 10 мл, 20 мл или 30 мл, герметично укупоренные бромбутилкаучуковыми резиновыми пробками, обжатые алюминиевыми колпачками или колпачками комбинированными типа «флип-офф».
1 флакон с препаратом и листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Инструкция по приготовлению раствора для болюсного введения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18228
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Содержимое флакона растворяют 0,9 % раствором натрия хлорида. Объем раствора не более 10 мл. Порошок растворяется путем легкого встряхивания. Сильного взбалтывания следует избегать в связи с избыточным образованием пены. Внешний вид приготовленного раствора: прозрачная жидкость от бесцветного до зеленовато-желтого цвета.

Инструкция по приготовлению раствора для внутривенной инфузии

Содержимое флакона растворяют сначала 0,9 % раствором натрия хлорида или водой для инъекций. Объем раствора не более 10 мл. Порошок растворяется путем легкого встряхивания. Сильного взбалтывания следует избегать в связи с избыточным образованием пены. Внешний вид приготовленного раствора: прозрачная жидкость от бесцветного до зеленовато-желтого цвета. Затем восстановленный раствор добавляют, как правило, к 50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Порядок работы с препаратом для ингаляционного применения

1. Флакон с порошком вскрывается путем удаления алюминиевого колпачка и открыванием резиновой пробки.
2. Содержимое флакона растворяют 0,9 % раствором натрия хлорида. Объем раствора должен соответствовать инструкции производителя небулайзера и, как правило, составлять не более 3 мл. Порошок растворяется путем легкого встряхивания. Сильного взбалтывания следует избегать в связи с избыточным образованием пены. Внешний вид приготовленного раствора: прозрачная жидкость от бесцветного до зеленовато-желтого цвета.
3. Раствор переливается в небулайзер и применяется путем ингаляций согласно инструкции производителя небулайзера. Процедура ингаляции считается законченной после полного использования раствора.

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

Весь неиспользованный лекарственный препарат и отходы следует утилизировать в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «ИЗОМЕР»
123060, Москва, ул. Расплетина, д. 24, помещ. 1/2
Телефон: +7 (499) 500-61-69
Электронная почта: isomer@nika-pharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18228
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ООО «ИЗОМЕР»
123060, Москва, ул. Расплетина, д. 24, помещ. 1/2
Телефон: +7 (499) 500-61-69
Электронная почта: isomer@nika-pharm.ru

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» http://eec.eaeunion.org/