ЛП-№(006464)-(РГ-RU) от 06.08.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.07.2024 № 15769
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КОЛИСТИН-АФ, 4500000 ЕД, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: колистиметат натрия.

Каждый флакон содержит 4500000 ЕД (360 мг) колистиметата натрия.

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

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

Белый или почти белый гигроскопичный порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

КОЛИСТИН-АФ показан к применению для лечения серьезных инфекций, вызванных определёнными чувствительными аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у взрослых и детей при ограниченном выборе антибактериальной терапии (см. раздел 5.1).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Применять КОЛИСТИН-АФ 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.

Доза колистиметата натрия (CMS) должна рассчитываться и назначаться только в ЕД. На этикетке препарата КОЛИСТИН-АФ заявлено 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.07.2024 № 15769
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Таблица пересчета дозы CMS:

Содержание действующего вещества		
≈ ЕД	колистин (CBA), ≈ мг	колистиметат натрия, (CMS), ≈ мг*
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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.07.2024 № 15769
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Гемодиализ и продолжительная гемодиафильтрация

Колистин удаляется во время обычного гемодиализа и продолжительной вено-венозной гемодиафильтрации (CVVHF, CVVHDF). Доступно чрезвычайно мало данных о фармакокинетике колистиметата натрия у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии. Невозможно дать какие-либо конкретные рекомендации по дозировке. Можно рассмотреть указанные далее режимы.

Гемодиализ

Доза в дни без гемодиализа: 2,25 млн ЕД/сут (2,2-2,3 млн ЕД/сут).

Доза в дни проведения гемодиализа: 3 млн ЕД/сут в день проведения гемодиализа, после проведения сеанса гемодиализа. Рекомендовано введение два раза в сутки.

Вено-венозная гемодиафильтрация (CVVHF, CVVHDF)

Дозы препарата, как для пациентов с нормальной функцией почек. Рекомендовано применение три раза в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

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

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 от 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 нарушением функции почек отсутствуют.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.07.2024 № 15769
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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.

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 80000 ЕД/мл. Растворы, имеющие концентрацию ниже указанной, следует немедленно использовать.

Инструкции по приготовлению растворов см. в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к колистиметату натрия.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Как и при лечении другими антибиотиками, на фоне применения препарата КОЛИСТИН-АФ 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.07.2024 № 15769
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

случаях, когда применение других, более часто назначаемых, антибиотиков неэффективно или неприемлемо.

Контроль функции почек следует проводить в начале лечения и регулярно во время лечения у всех пациентов. При системном применении необходима коррекция дозы препарата в зависимости от КК (см. раздел 4.2.). У пациентов с гиповолемией или принимающих потенциально нефротоксичные препараты при системном применении колистиметата натрия повышен риск развития нефротоксичности. По результатам некоторых исследований сообщалось, что развитие нефротоксичности связано с кумулятивной дозой и длительностью лечения. Преимущества длительного курса лечения должны оцениваться относительно потенциального повышенного риска развития нефротоксичности.

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

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов, принимающих совместно нефротоксичные препараты, необходимо регулярно мониторировать функцию почек.

Совместное применение нейротоксичных препаратов следует проводить с осторожностью под наблюдением врача.

Высокие концентрации колистиметата натрия в плазме крови, которые могут быть связаны с передозировкой или невозможностью снизить дозу у пациентов с почечной недостаточностью, вызывали, как сообщалось, такие нейротоксические эффекты, как парестезия лица, мышечная слабость, вазомоторная нестабильность, нарушение речи, вертиго, расстройства зрения, спутанное сознание, психозы и апноэ. Для контроля возможного развития парестезии («периоральной парестезии и парестезии конечностей»), которая является симптомом передозировки, необходим регулярный мониторинг.

Сообщалось о случаях остановки дыхания после внутримышечного применения колистиметата натрия. Нарушение функции почек увеличивает риск развития апноэ и нейромышечной блокады после применения колистиметата натрия.

В случае развития аллергической реакции, лечение препаратом следует прекратить и назначить соответствующее лечение.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с миастенией (*myasthenia gravis*).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.07.2024 № 15769
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

При порфирии необходимо принимать во внимание то, что применение препарата КОЛИСТИН-АФ 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.

Синдром псевдо-Барттера

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.

Дети

Следует соблюдать особую осторожность при применении колистиметата натрия у детей до 1 года, так как у этой группы пациентов еще не полностью развита функция почек, а влияние неразвитой почечной и метаболической функции на превращение колистиметата натрия в колистин неизвестно.

Вспомогательные вещества

В каждом флаконе препарата КОЛИСТИН-АФ содержится более 1 ммоль (26 мг) натрия. Эту информацию необходимо учитывать при назначении препарата пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

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 КОЛИСТИН-АФ должно проводиться с осторожностью из-за возможности усиления нейротоксичности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.07.2024 № 15769
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

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

При одновременном применении препарата КОЛИСТИН-АФ 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 КОЛИСТИН-АФ с препаратами, которые ингибируют или индуцируют метаболизирующие ферменты или препаратами, которые являются субстратами для механизмов почечного транспорта.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении колистиметата натрия при внутривенном введении с нейротоксичными и/или нефротоксичными препаратами. К таким препаратам относятся амигликозидные антибиотики: гентамицин, амикацин, нетилмицин и тобрамицин.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клиническая безопасность применения колистиметата натрия при беременности не изучена.

Колистиметат натрия проникает через плацентарный барьер и может привести к эмбриональной токсичности. КОЛИСТИН-АФ не следует использовать во время беременности, только, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Кормление грудью

Колистиметат натрия выделяется с грудным молоком. При необходимости применения КОЛИСТИН-АФ грудное вскармливание следует прекратить.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.07.2024 № 15769
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния препарата КОЛИСТИН-АФ на способность управлять автомобилем и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводилось.

Однако возможные нежелательные реакции, такие как измененное состояние сознания, головокружение, спутанность сознания или галлюцинации, могут повлиять на способность управлять транспортом и работать с механизмами (см. разделы 4.4, 4.8 и 4.9). Пациентам следует рекомендовать не управлять транспортными средствами и не работать с механизмами при плохом самочувствии.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

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

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

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

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

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

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

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

Нарушения со стороны органа зрения: расстройства зрения.

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.07.2024 № 15769
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

Тел.: + 7 (800) 550-99-03

Электронная почта: npr@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.ru

Республика Беларусь

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

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел./факс: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: http://www.rceth.by

Республика Казахстан

Адрес: 010017, г. Астана, пр. Мангилик Ел, д. 20

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан»

Тел.: +7 (7172) 78-98-28;

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Адрес: г. Бишкек, 720044, ул. 3-я Линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Тел.: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Интернет-сайт: www.pharm.kg

Республика Армения

Адрес: 00051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Тел.: +374 (60) 83 00 73

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:

(+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.07.2024 № 15769
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: http://www.pharm.am

4.9 Передозировка

Симптомы: нейромышечная блокада (мышечная слабость, апноэ с вероятной остановкой дыхания); острая почечная недостаточность (уменьшение объема мочеиспускания, увеличение концентрации мочевины в плазме крови и креатинина).

Лечение: поддерживающая терапия. Могут потребоваться меры по увеличению скорости выведения Колистина, например, диурез маннитолом, пролонгированный гемодиализ или перитонеальный диализ, но их эффективность неизвестна. Специфический антидот отсутствует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J01XB01.

Механизм действия

Колистиметат натрия – циклический полипептидный антибиотик, продуцируемый *Bacillus polymexa var. colistinus*, относящийся к группе полимиксинов.

Оказывает бактерицидное действие в отношении грамотрицательных бактерий, имеющих гидрофобную внешнюю мембрану, в основе которого лежит изменение структуры и нарушение функции цитоплазматической и наружной мембран вследствие нарушения процессов поляризации мембранных структур.

Резистентность

Механизм развития резистентности обусловлен модификацией липополисахарида (ЛПС) или других компонентов в мембране бактериальных клеток. Устойчивость к колистиметату натрия отмечена приблизительно у 3 % *Pseudomonas aeruginosa.*

Однако показатели резистентности могут варьироваться в зависимости от географического положения и с течением времени. При лечении тяжелых инфекций или неэффективности противомикробного лечения необходимо учитывать местные географические особенности распространения резистентности, а также необходимо микробиологическое выявление патогенного микроорганизма и его тестирование на предмет чувствительности к колистиметату натрия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.07.2024 № 15769
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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.

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).

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

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

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

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Доступно ограниченное количество данных о фармакокинетике колистиметата натрия (CMS) 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.

Распределение

Объем распределения колистиметата натрия у здоровых добровольцев является низким и соответствует приблизительно объему внеклеточной жидкости. Объем распределения пропорционально увеличивается у пациентов с жизнеугрожающими инфекциями.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.07.2024 № 15769
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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. Связывание с белками плазмы крови невелико (менее 10 %). Период полувыведения из сыворотки крови 2-3 часа. Колистиметат натрия проникает через плаценту.

Выведение

После внутривенного введения около 60 % введенной дозы выводится почками в неизмененном виде, где максимальные концентрации достигаются через 2-4 ч после введения. 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.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

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)

3 года.

Приготовленные растворы следует использовать немедленно после приготовления.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Невскрытые флаконы хранить при температуре не выше 25 °C, в оригинальной упаковке (флакон в пачке).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.07.2024 № 15769
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Условия хранения после приготовления раствора см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 4500000 ЕД (360 мг) действующего вещества в прозрачном бесцветном стеклянном флаконе 1-го гидролитического класса вместимостью 10 мл, герметично укупоренном пробкой резиновой бромбутилкаучуковой и обжатым алюминиевым колпачком или колпачком комбинированным типа «флип-офф». На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1 флакон с препаратом и листком-вкладышем в пачке картонной.

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

Приготовление раствора

Приготовление раствора для болюсного введения

Содержимое флакона растворяют в 0,9 % растворе хлорида натрия или в воде для инъекций путем легкого встряхивания. Сильного взбалтывания следует избегать в связи с избыточным образованием пены. Объем раствора не должен превышать 10 мл.

Приготовление раствора для инфузии

Содержимое флакона растворяют как описано выше. Затем к восстановленному раствору добавляют, как правило, 50 мл 0,9 % раствора хлорида натрия.

Восстановленный раствор представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета. Не допускается применение препарата, содержащего видимые включения или нерастворившиеся частицы.

Срок годности и условия хранения растворов см. в разделе 6.3.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АлФарма»

127247, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Восточное Дегунино,

ш. Дмитровское, д. 100, стр. 2, помещ. 4541R4

Тел.: +7 (495) 744-30-00

Электронная почта: info@al-farma.com

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 31.07.2024 № 15769
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации, Республике Казахстан, Республике Армения, Республике Беларусь, Кыргызской Республике

Российская Федерация

ООО «АГЕНТСТВО ПО ФАРМАКОНАДЗОРУ «ФАРМКОМПЛАЕНС»

117186, г. Москва, ул. Нагорная, д. 15-8, пом. I, оф. 61

Тел.: +7 495 142 24 87

Моб.: +7 901 369 45 95

Электронная почта: pv@farmakonadzor.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата КОЛИСТИН-АФ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети "Интернет" (https://eec.eaeunion.org).