ЛП-№(010626)-(РГ-RU) от 23.06.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15126
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КОЛИСТИМЕТАТ

1 000 000 МЕ (80 мг), лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, инфузий и ингаляций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: колистиметат натрия.

Каждый флакон содержит 1 000 000 МЕ (80 мг) колистиметата натрия.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, инфузий и ингаляций.

Лиофилизат белого или почти белого цвета, в форме пористой массы или ее фрагментов разной величины

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Для внутривенного применения

Лечение серьезных инфекций, вызванных определенными чувствительными аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у взрослых и детей с ограниченным выбором антибактериальной терапии.

Для ингаляционного применения

Хронические инфекции дыхательных путей, вызванные чувствительными к колистиметату натрия грамотрицательными бактериями, в особенности *Pseudomonas aeruginosa*, при муковисцидозе.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15126
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Следует придерживаться официальных рекомендаций по надлежащему применению антибактериальных средств.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Не вводить интратекально и интравентрикулярно.

Для внутривенного применения

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

Доза и продолжительность терапии должны устанавливаться в зависимости от типа и тяжести инфекции и состояния пациента. Также следует руководствоваться соответствующими клиническими рекомендациями.

Режим дозирования

Приведенные далее рекомендации по режиму дозирования основываются на результатах фармакокинетического исследования ограниченной популяции пациентов с жизнеугрожающими инфекциями.

Взрослые и подростки

Поддерживающая суточная доза препарата для взрослых и подростков составляет 9 млн МЕ, разделенная на 2 - 3 введения. Пациентам с жизнеугрожающими инфекциями вводится начальная нагрузочная доза 9 млн МЕ. 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 МЕ. 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15126
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 клиренсом креатинина (КК) менее 50 мл/мин:

Рекомендовано применение два раза в сутки.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Суточная доза (млн МЕ/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: 2,25 млн МЕ/сут (2,2 - 2,3 млн МЕ/сут).

Доза в дни проведения гемодиализа: 3 млн МЕ/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 3 раза в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15126
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 75 000 – 150 000 МЕ/кг в сутки, 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 МЕ/кг в сутки 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.

Способ применения

Внутривенно.

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15126
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Доза колистиметата натрия (CMS) должна рассчитываться и назначаться только в МЕ.

На этикетке препарата заявлено количество МЕ на флакон. Доза в разных странах может выражаться в миллиграммах активности колистина - основания (CBA).

Ниже приведена таблица пересчета дозы CMS. Указанные величины считаются номинальными и приблизительными.

Концентрация		≈ масса CMS (мг)*
Международные единицы (МЕ)	≈ мг CBA	
12 500	0,4	1
150 000	5	12
1 000 000	34	80
4 500 000	150	360
9 000 000	300	720

*номинальная концентрация лекарственной субстанции = 12 500 МЕ/мг

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15126
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Режим дозирования

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

Взрослые

Рекомендованная суточная доза препарата составляет 1-2 млн МЕ 2-3 раза в день (максимальная доза 6 млн МЕ/сут).

Необходимо учитывать рекомендации соответствующих клинических указаний по режимам дозирования, включая длительность применения, периодичность и одновременный прием с другими противомикробными средствами. Продолжительность санационной терапии при первичной колонизации/инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, составляет от 3 недель до 3 месяцев. Временных ограничений продолжительности терапии при хронической инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* не существует.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы не требуется. Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с почечной недостаточностью (см. разделы 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 0,5-1 млн МЕ 2 раза в сутки. Максимальная доза составляет 2 млн МЕ в сутки.

Способ применения

Применяется ингаляционно, через небулайзер.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15126
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 МЕ (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 МЕ)	0,611	0,682	0,544
Расход препарата (млн МЕ/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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15126
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Измерено с применением дозы колистиметата натрия 1 млн МЕ, восстановленного в 3 мл 0,9 % раствора хлорида натрия.

Процедуру ингаляции препарата Колистиметат 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 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

– Повышенная чувствительность к колистиметату натрия, колистину или полимиксину B;

– нарушение функции почек у детей до 18 лет (для системного применения).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Общее: нарушение функции почек, нарушение функции печени, порфирия, одновременное применение с потенциально нефротоксическими или нейроток-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15126
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

сическими препаратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), при одновременном применении разных лекарственных форм колистиметата натрия.

Дополнительно для системного применения: гиповолемия.

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

Дополнительно для ингаляционного применения: кровохарканье, гиперреактивность бронхов.

Как и при лечении другими антибиотиками, на фоне применения препарата Колистиметат 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 МЕ/сут) и применению нагрузочных доз, а также безопасности применения у особых групп пациентов (пациенты с нарушением функции по-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15126
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

чек 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 системном применении необходима коррекция дозы препарата в зависимости от КК (см. раздел 4.2. Режим дозирования и способ применения). 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 («пероральной парестезии и парестезии конечностей»), которая является симптомом передозировки, необходим регулярный мониторинг.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15126
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Ингаляционное применение препарата Колистиметат может вызвать острый бронхоспазм у пациентов с повышенной чувствительностью. В связи с этим введение первой дозы препарата Колистиметат для ингаляций следует осуществлять под наблюдением опытного медицинского персонала, имеющего

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15126
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 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 следует повторить пробу ($ОФВ_1$), добавив бронхолитик.

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

При проведении ингаляционного лечения дорназой альфа и препаратом Колистиметат 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 соответствующее лечение, однако нормализация электролизного дисбаланса не может быть достигнута без отмены колистиметата натрия.

Вспомогательные вещества

Препарат Колистиметат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на флакон.

Дети

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15126
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15126
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клиническая безопасность применения колистиметата натрия при беременности не изучена. Колистиметат натрия проникает через плацентарный барьер и может привести к эмбриональной токсичности. Препарат не следует использовать во время беременности, только, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Для внутривенного применения

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15126
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 си*стемы: 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.

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 (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥ 1/10000, но < 1/1000), 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15126
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 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/

4.9. Передозировка

Для внутривенного применения

Симптомы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15126
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нейромышечная блокада (мышечная слабость, апноэ, вероятна остановка дыхания); острая почечная недостаточность (уменьшение объема мочеиспускания, увеличение концентрации мочевины в плазме крови и креатинина).

Лечение

Поддерживающая терапия. Могут быть применены меры по увеличению скорости выведения колистина, например, диурез маннитолом, пролонгированный гемодиализ или перитонеальный диализ, но их эффективность неизвестна. Специфический антидот отсутствует.

Для ингаляционного применения

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

Резистентность

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15126
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 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 МЕ при 3х-разовом введении. Может потребоваться нагрузочная доза (9 млн МЕ).*

Эпидемиологические пороговые величины

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15126
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Микроорганизмы с приобретенной резистентностью: *Stenotrophomonas maltophilia., Achromobacter xylosoxidans (ранее известный как Alcaligenes xylosoxidans).*

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

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 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 млн МЕ лежат в пределах от концентрации ниже предела определения до 0,53 мг/л. При сравнении этих показателей с концентрацией препарата в плазме крови после парентерального введения можно сделать вывод о том, что всасывание его незначительно, что также подтверждается фактом того, что после ингаляции
2 млн МЕ колистиметата натрия среднее значение общей почечной экскреции составляет приблизительно 4%. Тем не менее, при ингаляционном применении следует всегда иметь в виду вероятность системной абсорбции.

Через промежуток времени от 1 до 4 часов после ингаляции 1-2 млн МЕ колистиметата натрия концентрация его в мокроте составляет 16-180 мг/л. В легких задерживается около 15% введенной дозы.

Распределение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15126
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Элиминация

После внутривенного введения около 60% 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 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 CMS превращается в колистин. У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) степень превращения может достигать 60%–70%.

Клиренс колистина снижается при почечной недостаточности, вероятно, вследствие увеличения превращения CMS.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15126
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 000 000 МЕ (80 мг) действующего вещества во флакон из стекла I-го гидролитического класса вместимостью 10 мл, укупоренный резиновой пробкой и алюминиевым колпачком.

По 1 или 20 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

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 лекарственного препарата перед применением

Для внутривенного применения

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15126
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

избегать в связи с избыточным образованием пены. Объем раствора не должен превышать 10 мл.

Приготовление раствора для инфузий

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

Для ингаляционного применения

Приготовление раствора для ингаляций:

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

Приготовленный раствор препарата Колистиметат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Раствор следует готовить непосредственно перед ингаляцией.

Препарат следует хранить в оригинальной упаковке (флакон в картонной пачке) для защиты содержимого от воздействия света.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Тархоминский фармацевтический завод
«ПОЛЬФА» Акционерное Общество
ул. А. Флеминга 2
03-176 Варшава, Польша
Тел: +48 22 811 18 14

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15126
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Представительство Тархоминского фармацевтического завода «Польфа» в РФ:

121248, г. Москва, Кутузовский проспект, д.13, офис 141.

Телефон: +7(495)937-64-30

e-mail: polfatarchomin.ru@tzf.pl

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПРОДЛЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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