

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Колистат, 1 000 000 МЕ, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: колистиметат натрия.

Один флакон содержит колистиметата натрия – 1 000 000 МЕ.

Вспомогательные вещества отсутствуют (см. раздел 6.1).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

Белый или почти белый порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Колистат посредством внутривенного введения показан для лечения тяжелых инфекций, вызванных чувствительными грамотрицательными аэробными микроорганизмами, у взрослых и детей, включая новорожденных, когда другие методы терапии не применимы (см. разделы 4.2, 4.4, 4.8 и 5.1).

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Режим дозирования и продолжительность терапии устанавливают с учетом тяжести инфекции и клинической эффективности терапии. Следует придерживаться терапевтических рекомендаций.

Доза выражается в международных единицах (МЕ) колистиметата натрия. Таблица перевода МЕ в миллиграммы (мг) колистиметата натрия, а также в мг активного основания (колистина) приведена в конце данного раздела.

Следующие рекомендации по дозированию основаны на ограниченных популяционных фармакокинетических данных у пациентов в критическом состоянии (см. раздел 4.4).

Взрослые и подростки

Рекомендуемая поддерживающая суточная доза составляет 9 000 000 МЕ в 2-3 введения.

Для пациентов в критическом состоянии нагрузочная доза должна составлять 9 000 000 МЕ.

Оптимальный временной интервал перед введением первой поддерживающей дозы не установлен.

По данным моделирования в некоторых случаях для пациентов с нормальной функцией почек могут потребоваться нагрузочные и поддерживающие дозы до 12 000 000 МЕ. Однако клинический опыт применения таких доз крайне ограничен, и безопасность не установлена.

Нагрузочная доза применяется как у пациентов с нормальной функцией почек, так и у пациентов с почечной недостаточностью, в том числе находящихся на заместительной почечной терапии.

Особые группы пациентов

Применение при нарушении функции почек

Необходима коррекция дозы при почечной недостаточности, но данные фармакокинетических исследований у пациентов с нарушением функции почек очень ограничены.

Пациентам с нарушениями функции почек (клиренс креатинина <50 мл/мин) показано снижение дозы. Рекомендованная периодичность введения лекарственного препарата 2 раза в день.

Таблица 1. Рекомендации по дозированию у пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина <50 мл/мин)

Клиренс креатинина (мл/мин)	Суточная доза
$<50-30$	5 500 000 - 7 500 000 МЕ
$<30-10$	4 500 000 - 5 500 000 МЕ
<10	3 500 000 МЕ

Пациенты, получающие заместительную почечную терапию

Предполагается, что колистин способен проникать через полупроницаемую мембрану при обычном гемодиализе и непрерывной вено-венозной гемофильтрации или гемодиализации (НВВГФ или НВВГДФ). Данные популяционной фармакокинетики у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, очень ограничены. Четких рекомендаций по режиму дозирования нет.

Для пациентов, находящихся на гемодиализе рекомендован следующий режим дозирования:

- дни без гемодиализа: 2 250 000 МЕ в сутки (2 200 000 - 2 300 000 МЕ/сутки);
- дни гемодиализа: 3 000 000 МЕ в сутки. Лекарственный препарат следует вводить после гемодиализа. Суточную дозу необходимо делить на 2 введения.

При НВВГФ или НВВГДФ режим дозирования соответствует режиму дозирования у пациентов с нормальной функцией почек. Суточную дозу необходимо делить на 3 введения.

Применение при нарушении функции печени

Пациентам с нарушениями функции печени колистиметат натрия следует назначать с осторожностью, так как данных о применении колистиметата натрия у таких пациентов нет.

Применение у пациентов пожилого возраста

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

Дети

Данные о режиме дозирования у детей ограничены. Следует учитывать зрелость почек. Доза должна быть рассчитана на основе безжировой массы тела.

Дети с массой тела ≤ 40 кг: назначают 75 000 - 150 000 МЕ/кг в сутки, суточную дозу необходимо делить на 3 введения.

Режим дозирования у детей с массой тела >40 кг: следует учитывать рекомендации по дозированию для взрослых.

Рекомендации по дозированию для детей с нарушениями функций почек не установлены.

Сообщалось о применении доз, превышающих 150 000 МЕ/кг в сутки, у детей с кистозным фиброзом.

Данных относительно применения нагрузочной дозы или ее величины у детей в критическом состоянии нет.

Следует соблюдать соответствующие клинические рекомендации по схемам лечения, включая продолжительность лечения, периодичность и совместное применение других антибактериальных препаратов.

Способ применения

Колистат следует вводить в виде в/в болюсной инъекции в течение 5 мин или в виде в/в инфузии в течение 30-60 минут.

В результате гидролиза колистиметата натрия в водной среде образуется действующее вещество колистин.

Пациенты с полностью имплантируемым устройством венозного доступа могут переносить болюсную инъекцию до 2 миллионов единиц в 10 мл в течение как минимум 5 минут.

Для приготовления дозы, особенно когда требуется сочетание нескольких флаконов, восстановление необходимой дозы должно выполняться с использованием строгой асептической техники («Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением» представлены в разделе 6.6).

Таблица пересчета дозы

Дозу колистиметата натрия следует назначать и применять только в МЕ. На этикетке лекарственного препарата указано количество МЕ на один флакон. Сообщалось об ошибках применения препарата из-за выражения дозы в различных единицах.

Таблица пересчета дозы представлена для ознакомления, приведенные в ней значения следует рассматривать как приблизительные.

Таблица 2. Пересчет дозы

Содержание действующего вещества		≈ масса колистиметата натрия (мг)*
МЕ колистиметата натрия	≈ мг основания колистина	
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 активность действующего вещества = 12 500 МЕ/мг.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к колистиметату натрия, колистину или полимиксину В.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Дети

Колистиметат натрия следует назначать с осторожностью детям до 1 года, поскольку данная группа пациентов характеризуется недостаточной функциональной зрелостью почек. Также не установлено влияние незрелой почечной и метаболической активности на превращение колистиметата натрия в колистин.

Риск развития резистентности и необходимость комбинированной терапии

При необходимости следует рассмотреть возможность совместного внутривенного введения колистиметата натрия с другими антибактериальными препаратами с учетом чувствительности возбудителей, а также для предотвращения возникновения их резистентности. Поскольку сообщалось о развитии резистентности у микроорганизмов к внутривенному введению колистина, когда он используется в качестве монотерапии, следует рассматривать совместное введение Колистата с другими антибактериальными препаратами для предотвращения возникновения резистентности. При лечении колистиметатом натрия возможно появление штаммов устойчивых микроорганизмов. Восстановление эффективности лекарственного препарата возможно после отмены и/или модификации терапии.

Ограниченные клинические данные

Клинические данные об эффективности и безопасности внутривенного применения колистиметата натрия ограничены. Рекомендуемые дозы для всех субпопуляций основаны на

ограниченных данных (клинических и фармакокинетических/фармакодинамических данных). В частности, имеются ограниченные данные по безопасности использования высоких доз (> 6 000 000 МЕ/день), использования нагрузочной дозы, а также применения в особых популяциях (пациенты с почечной недостаточностью и дети). Колилат следует использовать только в случаях, когда обычно применяемые антибактериальные препараты неэффективны или противопоказаны.

Аллергические реакции

В случае *аллергической реакции* необходимо прекратить лечение колилатом натрия и принять соответствующие меры.

Нарушения функции почек

Мониторинг функции почек должен проводиться у всех пациентов в начале лечения и регулярно во время всего периода терапии. Доза колилатом натрия должна быть скорректирована в соответствии с клиренсом креатинина (см. раздел 4.2). Пациенты с гиповолемией или получающие другие потенциально нефротоксичные лекарственные препараты подвергаются повышенному риску токсического поражения почек, индуцированного колилатом (см. разделы 4.5 и 4.8). Сообщалось о корреляции нефротоксичности с кумулятивной дозой и продолжительностью лечения. Польза длительной терапии должна превышать риск потенциальной нефротоксичности.

Синдром псевдо-Барттера

Сообщалось о нескольких случаях развития синдрома псевдо-Барттера у детей и взрослых при внутривенном применении колилатом натрия. В подозрительных случаях следует начать мониторинг электролитов сыворотки крови и назначить соответствующее лечение. Однако без отмены колилатом натрия нормализация электролитного дисбаланса может быть не достигнута.

Нейротоксичность

Высокая сывороточная концентрация колилатом натрия после внутривенного или внутримышечного введения может быть вызвана передозировкой или снижением дозы лекарственного препарата у пациентов с нарушенной функцией почек и привести к нейротоксичности (парестезия в области лица, мышечная слабость, головокружение, невнятная речь, вазомоторная нестабильность, нарушение зрения, нарушение или спутанность сознания, психоз и апноэ). Необходимо проводить мониторинг перiorальной парестезии и парестезии конечностей, поскольку они являются симптомами передозировки (см. раздел 4.9).

Пациенты с миастенией

Поскольку колилатом натрия снижает пресинаптическое высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах, Колилат следует применять у пациентов с миастенией с максимальной осторожностью и только в случае крайней необходимости.

Внутримышечное введение препарата

Сообщалось о случае остановки дыхания после внутримышечного введения колилатом натрия. Нарушение функции почек увеличивает вероятность возникновения апноэ и нейромышечной блокады после введения колилатом натрия.

Пациенты с порфирией

Следует проявлять особую осторожность при применении лекарственного препарата у пациентов с порфирией.

Антибиотик-ассоциированный и псевдомембранозный колит

Антибиотик-ассоциированный колит и псевдомембранозный колит, которые могут отмечаться для всех антибактериальных лекарственных препаратов, могут возникнуть и при применении колистиметата натрия. Степень их тяжести может варьироваться от легкой до опасной для жизни. При возникновении диареи во время применения колистиметата натрия (см. раздел 4.8) терапию следует прекратить и назначить препараты для лечения *Clostridium difficile*. Не следует назначать лекарственные препараты, ингибирующие перистальтику кишечника.

Пациенты с менингитом

Колистиметат натрия при внутривенном введении не проникает через гематоэнцефалический барьер в достаточной степени, чтобы создать клинически значимую концентрацию. Наиболее частой нежелательной реакцией применения колистиметата натрия был асептический менингит (см. раздел 4.8).

Натрий

В этом лекарственном препарате содержится менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, то есть он по сути «не содержит натрия».

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования по изучению взаимодействия в/в колистиметата натрия с другими лекарственными препаратами не проводились.

С особой осторожностью следует применять Колистат для внутривенного введения одновременно с другими потенциально нейротоксичными и/или нефротоксичными лекарственными препаратами.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении колистиметата натрия в различных лекарственных формах. Опыт такого применения ограничен и существует вероятность суммарной токсичности.

Данные относительно взаимодействия колистиметата натрия с другими лекарственными препаратами *in vivo*, а также механизма его выведения из организма ограничены. В исследованиях человеческих гепатоцитов *in vitro* колистиметат натрия или колистин не индуцировали активность ни одного из протестированных Р 450 (СYP) ферментов (СYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 3A4/5).

Следует учитывать возможное лекарственное взаимодействие при одновременном применении колистиметата натрия с лекарственными препаратами, ингибирующими или индуцирующими ферменты, метаболизирующие данный лекарственный препарат, или с лекарственными препаратами, являющимися субстратом для транспортных механизмов в почках.

Поскольку колистин влияет на высвобождение ацетилхолина, следует применять с осторожностью недеполяризующие миорелаксанты у пациентов, получающих колистиметат натрия, так как он может пролонгировать эффект миорелаксантов (см. раздел 4.4).

Одновременное применение колистиметата натрия и макролидов, таких как азитромицин и кларитромицин, или фторхинолонов, таких как норфлоксацин или ципрофлоксацин, следует назначать с осторожностью у пациентов с миастенией гравис (см. раздел 4.4).

Не следует применять Колистат одновременно с лекарственными препаратами нейротоксического и/или нефротоксического действия, например, аминогликозидами (гентамином, амикацином, нетилмицином и тобрамицином). При одновременном применении с цефалоспоридами может возрасти риск возникновения нефротоксичности.

Дополнительные сведения об особых группах

Сведения о взаимодействии колистиметата натрия и колистина с другими лекарственными препаратами у пациентов особых групп отсутствуют.

Дети

Исследования по изучению взаимодействия с другими препаратами у детей не проводились.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данных о применении колестиметата натрия при беременности недостаточно. По данным исследования однократного применения колестиметат натрия способен проникать через плацентарный барьер, а применение повторных доз может привести к эмбриональной токсичности. Исследования на животных в отношении влияния колестиметата натрия на репродуктивную функцию и развитие потомства недостаточны (см. раздел 5.3). Тем не менее, было продемонстрировано, что колестиметат натрия проникает через плаценту, и, следовательно, в терапевтической дозе для беременных женщин существует риск токсичности для плода. Лекарственный препарат не должен применяться при беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза от его применения оправдывает возможный риск для плода.

В каждом случае лекарственный препарат должен применяться под наблюдением врача!

Кормление грудью

Колестиметат натрия способен проникать в грудное молоко, поэтому в случае необходимости применения колестиметата натрия в период лактации следует рассмотреть вопрос о прекращении грудного вскармливания (см. раздел 5.3).

Фертильность

Данные о возможном влиянии колестиметата натрия на фертильность человека отсутствуют. Исследования на животных не выявили влияния на фертильность (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Колестиметат натрия может оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Во время парентерального введения колестиметата натрия возможны нейротоксические эффекты, такие как головокружение, спутанность сознания или помутнение зрения. Пациентам следует воздержаться от указанных видов деятельности, если возникают данные нежелательные реакции.

4.8 Нежелательные реакции

Вероятность развития нежелательных реакций может быть связана с возрастом, состоянием функции почек и общим состоянием пациента.

Наиболее частой нежелательной реакцией является нарушение функции почек и реже почечная недостаточность, обычно после применения доз, превышающих рекомендуемые, у пациентов с нормальной функцией почек или неспособности снизить дозу у пациентов с почечной недостаточностью, или при одновременном применении колестиметата натрия с другими нефротоксическими препаратами. Эффект обычно обратим после прекращения терапии, но редко может потребоваться вмешательство (заместительная почечная терапия).

Нежелательные реакции сгруппированы ниже по системно-органным классам и частоте встречаемости. Частота определяется по следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, такие как кожная сыпь, лекарственная лихорадка и ангионевротический отек.

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

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – нейротоксичность, такая как парестезия на лице, во рту и в периоральной области, головная боль и мышечная слабость; частота неизвестна – головокружение, атаксия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – зуд.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто – нарушения функций почек (проявляется увеличением концентрации креатинина и/или мочевины в крови и/или снижением почечного клиренса креатинина); редко – почечная недостаточность.

Общие нарушения и реакции в месте введения: частота неизвестна – реакции в месте инъекции.

Описание отдельных нежелательных реакций

При применении колестиметата натрия у 27% пациентов с кистозным фиброзом наблюдались неврологические расстройства, как правило легкой степени тяжести и проходящие самостоятельно в процессе лечения или после его прекращения.

Нейротоксичность может быть связана с передозировкой, недостаточно сниженной дозой лекарственного препарата у пациентов с почечной недостаточностью и одновременным применением нейромышечных блокаторов или других лекарственных препаратов с подобными неврологическими эффектами. Снижение дозы может способствовать уменьшению этих симптомов. Нейротоксичность проявляется в виде апноэ, преходящих сенсорных нарушений (такие как парестезия в области лица и головокружение) и, реже, вазомоторной нестабильностью, нечленораздельной речью, нарушением зрения, спутанностью сознания или психозом.

Сообщалось о нежелательных реакциях со стороны почек, обычно после применения доз, превышающих рекомендуемые, у пациентов с нормальной функцией почек, или при недостаточном снижении дозы у пациентов с почечной недостаточностью, а также при одновременном назначении других нефротоксичных медикаментов. Эти реакции обычно обратимы и проходят после прекращения терапии.

С неизвестной частотой после внутривенного введения колестиметата натрия может развиваться синдром псевдо-Барттера (см. раздел 4.4).

У пациентов с кистозным фиброзом, получавших лечение в пределах рекомендованных доз, нефротоксичность встречается редко (менее 1%). У тяжелобольных госпитализированных пациентов, не страдающих кистозным фиброзом, признаки нефротоксичности наблюдались примерно у 20% пациентов.

Возможны реакции гиперчувствительности, включая кожную сыпь и лекарственную лихорадку. При их возникновении лечение следует прекратить. Возможно местное раздражение в месте инъекции.

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.

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375-17-242-00-29

Факс: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Симптомы

Передозировка колистиметата натрия может быть причиной нейромышечной блокады, которая, в свою очередь, способна привести к мышечной слабости, апноэ и остановке дыхания. Передозировка может стать причиной острой почечной недостаточности, которая характеризуется снижением диуреза и повышением сывороточных концентраций азота мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Лечение

Специфического антидота при передозировке колистиметата натрия не существует. Рекомендована поддерживающая терапия. Для повышения скорости выведения лекарственного препарата можно применить форсированный диурез с помощью маннитола, пролонгированный гемодиализ или перитонеальный диализ, однако их эффективность не доказана.

При случайном приеме лекарственного препарата внутрь развитие токсических эффектов маловероятно, поскольку колистиметат натрия очень мало абсорбируется из желудочно-кишечного тракта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты системного действия. Другие антибактериальные препараты. Полимиксины.

Код АТХ: J01XB01.

Механизм действия

Колистиметат натрия представляет собой циклический полипептидный антибактериальный препарат, относящийся к группе полимиксинов. Полимиксины действуют, повреждая клеточную мембрану, и возникающие в результате физиологические эффекты смертельны для бактерии. Полимиксины селективны в отношении аэробных грамотрицательных бактерий, имеющих гидрофобную наружную мембрану.

Резистентность

Устойчивые бактерии характеризуются модификацией фосфатных групп липополисахарида, которые замещаются этаноламином или аминокарабинозой. У резистентных грамотрицательных бактерий, таких как *Proteus mirabilis* и *Burkholderia cepacia*, обнаруживают полную замену фосфата липидов на этаноламин или аминокарабинозу. Ожидается перекрестная резистентность между колистином (полимиксином Е) и полимиксином В. Поскольку механизм действия полимиксинов отличается от механизма действия других антибактериальных препаратов, не предполагается, что резистентность к колистину и полимиксину только по указанному выше механизму приведет к резистентности к другим классам лекарственных препаратов.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Полимиксины оказывают зависящее от концентрации бактерицидное действие на чувствительные микроорганизмы. Считается, что fAUC/МИК (площадь под кривой «концентрация-время» несвязанной фракции препарата/минимальная ингибирующая концентрация) коррелирует с клинической эффективностью.

Таблица 3. Пограничные значения для интерпретации значений МИК (EUCAST*, версия 14.0, от 01.01.2024 г.)

Микроорганизмы	Пограничные значения МИК***	
	Чувствительные	Устойчивые**
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л

* EUCAST-Европейский комитет по тестированию чувствительности к антимикробным лекарственным препаратам, <http://www.eucast.org>.

** Пограничные значения применимы к режиму дозирования: 2 000 000 - 3 000 000 МЕ 3 раза в сутки. Может применяться нагрузочная доза до 9 000 000 МЕ.

***Определение МИК колистина следует проводить с помощью микроразведений в бульоне. Контроль качества необходимо проводить как с чувствительным штаммом QC (*E.coli* ATCC 25922 или *P. Aeruginosa* ATCC 27853), так и с резистентной к колистину *E.coli* NCTC 13846 (mcr-1 положительный).

Для получения информации о том, как использовать пограничные значения, см. <http://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/>.

Чувствительность

Распространенность приобретенной устойчивости отдельных видов может меняться географически и со временем для отдельных видов, и желательна местная информация о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. При необходимости следует обратиться за информацией к специалисту, когда местная распространенность резистентности такова, что полезность возбудителя, по крайней мере, при некоторых типах инфекций вызывает сомнения.

Обычно чувствительны к колистиметату натрия:

Acinetobacter baumannii;

Haemophilus influenzae;

Klebsiella spp.;

Pseudomonas aeruginosa.

Микроорганизмы, которые могут приобретать резистентность:

Stenotrophomonas maltophilia;

Achromobacter xylosoxidans (ранее *Alcaligenes xylosoxidans*).

Виды с природной резистентностью:

Burkholderia cepacia и родственные виды;

Proteus spp.;

Providencia spp.;

Serratia spp.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Данные о фармакокинетике колистиметата натрия и колистина ограничены. Установлено, что фармакокинетика у критически больных пациентов отличается от таковой у пациентов с расстройствами меньшей степени тяжести и у здоровых добровольцев. Следующие данные основаны на исследованиях с использованием ВЭЖХ для определения концентрации колистиметата натрия/колистина в плазме крови.

После внутривенного введения более высокие уровни в сыворотке крови были получены через 10 минут. Концентрация в сыворотке крови снижалась с периодом полувыведения 2-3 часа после внутривенного или внутримышечного введения у взрослых и у детей, включая недоношенных детей.

После инфузии колистиметата натрия неактивный колистин (пролекарство) превращается в активный колистин. Было показано, что пиковые концентрации колистина в плазме определяются с задержкой до 7 часов после введения колистиметата натрия у пациентов в критическом состоянии.

У здоровых людей всасывание в желудочно-кишечном тракте происходит в небольшом количестве.

Распределение

Объем распределения колистина у здоровых субъектов невелик и приблизительно соответствует объему внеклеточной жидкости. Объем распределения значительно увеличивается у пациентов в критическом состоянии. Связывание с белками плазмы крови умеренное и уменьшается при более высоких концентрациях. При отсутствии воспаления оболочек мозга проникновение в спинномозговую жидкость (ликвор) минимально, но увеличивается при наличии менингита.

Колистиметат натрия накапливается в печени, почках, головном мозге, сердце и мышцах. Лекарственный препарат способен проникать через плаценту.

Линейность

Фармакокинетика как колистиметата натрия, так и колистина линейна в клинически значимом диапазоне доз.

Биотрансформация и элиминация

Около 30% колистиметата натрия превращается в колистин у здоровых людей, его клиренс зависит от клиренса креатинина, и при снижении почечной функции большая часть колистиметата натрия превращается в колистин. У пациентов с тяжелыми нарушениями функций почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) степень конверсии может достигать 60-70%. Колистиметат натрия выводится в основном через почки путем клубочковой фильтрации. У здоровых людей 60-70% колистиметата натрия выводится с мочой в неизмененном виде в течение 24 часов.

Элиминация активного колистина охарактеризована не полностью. Колистин подвергается значительной реабсорбции в почечных канальцах и может выводиться без участия почек или подвергаться почечному метаболизму с потенциалом накопления в почках. Клиренс колистина уменьшается при почечной недостаточности, возможно, из-за увеличения конверсии колистиметата натрия.

Средние уровни в моче варьировались от около 270 мкг/мл через 2 часа до около 15 мкг/мл через 8 часов после в/в введения и от 200 мкг/мл до около 25 мкг/мл в течение аналогичного периода после внутримышечного введения.

После в/в введения период полувыведения колистиметата натрия у здоровых людей и лиц с кистозным фиброзом составляет около 3 ч и 4 ч соответственно, с общим клиренсом около 3 л/ч. У пациентов в критическом состоянии период полувыведения увеличивается до 9-18 ч.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

При почечной недостаточности требуется снижение дозы колистиметата натрия, для предотвращения накопления лекарственного препарата в организме.

Печеночная недостаточность

Пациентам с нарушениями функции печени колистиметат натрия следует назначать с осторожностью, так как данных о применении колистиметата натрия у таких пациентов нет.

Лица пожилого возраста

Клинические исследования колистиметата натрия не включали достаточное количество пациентов пожилого возраста (65 лет и старше), чтобы определить особенности фармакокинетических параметров. Клинический опыт не выявил различий у пожилых и молодых пациентов. В целом, выбор дозы для пожилого пациента должен быть осторожным, обычно начиная с нижней границы диапазона дозирования, отражающим большую частоту снижения печеночной, почечной или сердечной функции и сопутствующих заболеваний или другой лекарственной терапии. Этот лекарственный препарат, как известно, в значительной степени выводится почками, и риск токсических реакций на него может быть больше у

пациентов с нарушенной функцией почек. Поскольку у пожилых пациентов, скорее всего, почечная функция снижена, следует соблюдать осторожность при подборе дозы, и может быть полезен мониторинг почечной функции.

Дети

Данные относительно применения лекарственного препарата у *грудных детей* ограничены. У такой группы пациентов необходимо учитывать возможность более высоких максимальных концентраций в плазме крови и более длительного периода полувыведения, а также контролировать уровень действующего вещества в сыворотке крови.

5.3 Данные доклинической безопасности

Данные о потенциальной генотоксичности ограничены, данные о канцерогенности для колистиметата натрия отсутствуют. Установлено, что колистиметат натрия вызывает хромосомные aberrации в лимфоцитах человека *in vitro*, возможно, связанные со снижением митотического индекса. В исследованиях репродуктивной токсичности на крысах и мышах тератогенность не выявлена. Однако внутримышечное введение колистиметата натрия кроликам в период органогенеза в дозе 4,15 и 9,3 мг/кг привело к проявлению варусной деформации стопы у 2,6 и 2,9% плодов соответственно. Эти дозы в 0,5 и в 1,2 раза превышают максимальную суточную дозу для человека. Применение в дозе 9,3 мг/кг вызывало повышенную костную резорбцию.

Других значимых данных доклинических исследований безопасности, дополняющих сведения, полученные в результате применения у пациентов, нет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Лекарственный препарат Колилат не содержит вспомогательных веществ.

6.2 Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, кроме упомянутых в разделе 6.6.

6.3 Срок годности

2 года.

Восстановленные/разбавленные растворы:

Растворы для в/в болюсной инъекции и в/в инфузии следует использовать сразу после приготовления.

С микробиологической точки зрения лекарственный препарат следует применять немедленно, иначе ответственность за время и условия хранения в процессе применения возлагается на потребителя.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

Условия хранения после восстановления и разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

1 000 000 МЕ во флаконе для инъекций из литого бесцветного стекла III гидrolитического типа объемом 10 мл. Флаконы укупорены пробками резиновыми и обкатаны колпачками алюминиевыми с пластмассовой крышкой с маркировкой «FLIP OFF» или без маркировки.

По 5 флаконов вместе с листком-вкладышем в пачке или по 36 флаконов вместе с листком-вкладышем в коробке (упаковка для стационаров).

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

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением

Лекарственный препарат не содержит консервантов, поэтому при приготовлении растворов необходимо соблюдать стандартные правила асептики.

Для приготовления раствора для в/в *болюсной инъекции* содержимое флакона препарата Колистат растворяют в 10 мл воды для инъекций или 0,9% растворе натрия хлорида. Растворитель следует вводить во флакон медленно, осторожно покачивая флакон до образования прозрачного раствора, избегая появления пены.

Восстановленный раствор – прозрачный, бесцветный.

Для в/в инфузии раствор, полученный после восстановления содержимого флакона как для болюсной инъекции, можно развести в 50-200 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Приготовленный раствор – прозрачный, бесцветный.

Растворы для в/в болюсной инъекции и в/в инфузии следует использовать сразу после приготовления!

Во избежание введения дозы меньше требуемой, лекарственный препарат должен быть полностью растворен. Приготовленный раствор должен быть тщательно извлечен из флакона!

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь,

СООО «ТрайплФарм»,

223141, Минская обл., г. Логойск, ул. Минская, д. 2Б.

Тел./факс: +375-17-74-43-181.

Адрес электронной почты: triplepharm@gmail.com, gvp.triplepharm@gmail.com.

Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 04 ноября 2019 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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