

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ингастин

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 007870-080222

СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Ингастин.

Международное непатентованное или группировочное наименование: колистиметат натрия.

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для ингаляций.

Состав

Состав на 1 флакон

Действующее вещество: колистиметат натрия 1000000 ЕД.

Примечание: 1000000 ЕД соответствует 80 мг колистиметата натрия.

Описание: порошок белого или слегка желтоватого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-полипептид циклический.

Код АТХ: J01XB01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Колистиметат натрия является циклическим полипептидным антибиотиком, образуемым *Bacillus pumilus*, подвидами *colistinus*, относящимся к группе полимиксинов. Колистиметат натрия представляет собой производное метансульфоновой кислоты колистина. Оказывает бактерицидное действие в отношении грамотрицательных бактерий, 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.

131451

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

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

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

Чувствительные микроорганизмы:

Acinetobacter baumannii

Haemophilus influenzae

Klebsiella spp.

Pseudomonas aeruginosa

Микроорганизмы с приобретенной резистентностью:

Stenotrophomonas maltophilia

Achromobacter xylosoxidans (прежнее название *Alcaligenes xylosoxidans*)

Резистентные микроорганизмы:

Burkholderia cenocepacia и родственные виды

Proteus spp.

Providencia spp.

Serratia spp.

Фармакокинетика

Всасывание. Всасывание колистиметата натрия после ингаляции имеет сильные индивидуальные различия. Зарегистрированные значения максимальной концентрации колистиметата натрия в сыворотке крови после ингаляции в дозе 2 млн ЕД лежат в пределах от концентрации ниже предела определения до 0,53 мг/л. При сравнении этих показателей с концентрацией препарата в сыворотке крови после парентерального введения можно сделать вывод о том, что всасывание его незначительно, что также подтверждается фактом того, что после ингаляции 2 млн ЕД колистиметата натрия среднее значение общей почечной экскреции составляет приблизительно 4 %.

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

Распределение. Проникновение колестиметата 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. Колестиметат натрия проникает через плаценту.

Выведение. После внутривенного введения от 60 % до 70 % введенной дозы выводится почками в неизменном виде в течение 24 часов. Это, предположительно, также относится и к части препарата, абсорбированной при ингаляционном пути введения. Колестиметат натрия, не абсорбированный после ингаляции, предположительно, в основном выводится с мокротой.

Фармакокинетика в отдельных подгруппах пациентов. В связи с низкой системной биодоступностью при ингаляциях колестиметата натрия риск кумуляции препарата в организме пациентов с почечной недостаточностью оценивается как низкий.

Показания к применению

При ингаляционном применении: хронические инфекции дыхательных путей, вызванные чувствительными к колестиметату натрия грамотрицательными бактериями, в особенности *Pseudomonas aeruginosa*, при муковисцидозе.

Следует придерживаться официальных рекомендаций по надлежащему применению антибактериальных средств.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к колестиметату натрия или полимиксину В; злокачественная миастения (миастения gravis); детский возраст до 6 лет.

С осторожностью

Кровохарканье, нарушение функции почек, порфирия, гиперреактивность бронхов (см. раздел «Особые указания»), одновременное применение с потенциально нефротоксическими или нейротоксическими препаратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность. Клиническая безопасность применения колестиметата натрия при беременности не изучена. Колестиметат натрия проникает через плацентарный барьер и может привести к эмбриональной токсичности. Во время беременности препарат не следует использовать, за исключением случаев, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания. Колестиметат натрия выделяется с материнским молоком. При необходимости применения колестиметата натрия в период лактации,

грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Рекомендуется ингаляционное применение препарата проводить под наблюдением врачей с соответствующим опытом его применения.

Режим дозирования

Дозировка определяется индивидуально и может быть скорректирована в зависимости от тяжести состояния и клинического ответа. Применяется ингаляционно, например, через небулайзер. Раствор для ингаляций необходимо приготовить непосредственно перед проведением процедуры ингаляции.

Суточная доза препарата для взрослых и детей старше 6 лет составляет от 2 млн ЕД до 6 млн ЕД в зависимости от тяжести заболевания. Обычно применяют по 1 млн ЕД 2 раза в сутки с интервалом в 12 часов. При развитии устойчивости патогена, доза может быть повышена до 3 раз в сутки по 2 млн ЕД.

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

Нарушение функции почек. Коррекция дозы не требуется. Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с почечной недостаточностью (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Нарушение функции печени. Коррекция дозы не требуется.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет). Коррекция дозы не требуется.

Метод введения (см. раздел «Особые указания», подраздел «Порядок работы с препаратом»).

Побочное действие

Для оценки частоты встречаемости побочных реакций используют следующие критерии, предложенные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко (от $< 1/10000$, включая отдельные сообщения) и частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным).

Очень часто:

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения - бронхоспазм, одышка, усиление кашля, усиление образования мокроты, мукозит дыхательных путей, фарингит.

Частота неизвестна:

Инфекции и инвазии - кандидоз полости рта, при длительном применении возможна пролиферация резистентных микроорганизмов.

Со стороны иммунной системы - реакции повышенной чувствительности, такие как кожная сыпь, зуд, ангионевротический отек.

Со стороны нервной системы - головокружение, парестезии.

Со стороны желудочно-кишечного тракта - тошнота, ощущение жжения языка, неприятные вкусовые ощущения.

Со стороны почек и мочевыводящих путей - острая почечная недостаточность.

Передозировка

При ингаляционном использовании поступление колестиметата натрия в системный кровоток и, следовательно, риск развития токсического действия крайне незначителен. До настоящего времени не отмечалось сообщений о развитии передозировки при ингаляционном использовании. При случайном приеме препарата внутрь развитие токсических эффектов маловероятно, поскольку колестиметат натрия практически не абсорбируется из желудочно-кишечного тракта.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Из-за эффектов воздействия колестиметата натрия на высвобождение ацетилхолина, недеполяризирующие миорелаксанты должны использоваться с осторожностью, поскольку их воздействие может пролонгироваться. При одновременном применении потенциально нефротоксичных препаратов (аминогликозиды, цефалоспорины, циклоспорин, петлевые диуретики, в т.ч. фуросемид, этакриновая кислота и др.), в том числе вводимых внутривенно или внутримышечно, лечение колестиметатом натрия должно проводиться с осторожностью из-за возможности усиления нефротоксичности.

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

При одновременном применении ингаляционной формы колестиметата натрия с другими лекарственными формами колестиметата натрия может усиливаться риск развития побочных реакций.

Особые указания

Как и при лечении другими антибиотиками, на фоне применения колестиметата натрия могут появляться устойчивые штаммы микроорганизмов. После отмены и/или замены терапии возможно восстановление эффективности препарата.

Для лечения обострений хронической инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, только ингаляционная монотерапия коллистиметатом натрия не рекомендуется.

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

До и после ингаляции коллистиметата натрия следует измерить объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁). Если у пациента, не получающего бронхолитики, имеются признаки медикаментозно обусловленной бронхиальной обструкции, при следующем применении коллистиметата натрия следует повторить пробу ОФВ₁, добавив бронхолитик.

В случае применения при кровохаркании необходимо учитывать соотношение риска и пользы, так как ингаляции коллистиметата натрия могут усилить кашель.

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

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов, вынужденных одновременно принимать другие нефротоксичные препараты; у таких пациентов следует проводить регулярный мониторинг функции почек. Совместное применение с нейротоксичными препаратами следует проводить с осторожностью и под наблюдением врача.

При порфирии необходимо принимать во внимание то, что применение коллистиметата натрия может усилить клинические проявления этого заболевания.

При проведении ингаляционного лечения дорназой альфа и коллистиметатом натрия необходимо соблюдать интервалы между ингаляциями.

Порядок работы с препаратом

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 коллистиметата натрия могут испаряться в окружающую среду. Чтобы избежать этого, рекомендуется пользоваться стандартными небулайзерами в хорошо проветриваемых помещениях. Применение соответствующих фильтров/клапанов поможет минимизировать попадание коллистиметата натрия в атмосферу.

1. Флакон с порошком вскрывается путем удаления алюминиевого или комбинированного колпачка и открыванием резиновой пробки.
2. Объем раствора для ингаляции должен соответствовать инструкции производителя небулайзера; как правило, он не превышает 3 мл. К содержимому флакона добавляют воду для инъекций (для получения гипотонического раствора), воду для инъекций и 0,9 % раствор натрия хлорида в соотношении 50:50 (для получения изотонического раствора) или 0,9 % раствор натрия хлорида (для получения гипертонического раствора). После добавления растворителя флакон следует осторожно встряхивать до тех пор, пока его содержимое полностью не растворится. Следует избегать сильного взбалтывания в связи с избыточным образованием пены.
3. Раствор переливается в небулайзер и применяется путем ингаляций согласно инструкции производителя небулайзера. Процедура ингаляции считается законченной после полного использования раствора для ингаляции.
4. Процедуру ингаляции препарата пациент выполняет в положении сидя или стоя вертикально, в спокойном состоянии, производя как можно более глубокие вдохи через мундштук небулайзера. Облегчить вдох через рот позволяет использование зажима для носа.
5. После каждого использования мундштук следует промыть и продезинфицировать, при этом следует следовать инструкции производителя.

У пациентов, получающих такие виды ингаляционной терапии, как бронходилататоры, ингаляционное применение колестиметата натрия следует проводить непосредственно после их ингаляции, а также после физиотерапевтических процедур на грудной клетке.

Приготовленный раствор колестиметата натрия не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Раствор должен быть приготовлен непосредственно перед ингаляцией. Препарат следует хранить в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Влияние колестиметата натрия на быстроту реакций при его ингаляционном применении маловероятно. Однако из-за возможности развития головокружения в период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для ингаляций 1000000 ЕД. **СОГЛАСОВАНО**
1000000 ЕД, что соответствует 80 мг действующего вещества, во флаконы вместимостью 10 мл из бесцветного прозрачного стекла 1 гидролитического класса, герметично закупоренные пробками резиновыми на основе бутилкаучука и его производных, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

1 флакон с инструкцией по применению в пачке картонной.

10 флаконов с инструкцией по применению в коробке картонной.

Для стационаров: 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке картонной.

Комплектация с растворителем.

Растворитель: вода для инъекций или натрия хлорид 0,9 % 3 мл или 5 мл в ампуле стеклянной.

1 флакон и 1 ампула в контурной ячейковой упаковке (КЯУ) из пленки поливинилхлоридной с инструкцией по применению в пачке картонной.

5 флаконов и 5 ампул в отдельных КЯУ с инструкцией по применению в пачке картонной.

В пачку вкладывают нож для вскрытия ампул или скарификатор ампульный. При использовании ампул с насечками, кольцами или точками надлома нож для вскрытия ампул или скарификатор ампульный допускается не вкладывать.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей

ПАО «Красфарма», Россия, 660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2.

Тел./факс: (391) 204-14-77 / 261-17-44.

Производитель/Фасовщик (первичная упаковка)/Упаковщик (вторичная потребительская) упаковка)

ПАО «Красфарма», Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2/53.

СОГЛАСОВАНО

Выпускающий контроль качества

ПАО «Красфарма», Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2/6,
2/13.

Генеральный директор
ПАО «Красфарма»



Handwritten signature

Н.В. Новикова

