

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КОЛІСТИН ЗЕНТІВА
(COLISTIN ZENTIVA)

Склад:

діюча речовина: colistimethate;

1 флакон містить колістиметату натрію стерильного 1 000 000 МО або 2 000 000 МО;

1 флакон препарату містить натрію не менше ніж 1 ммоль (23 мг).

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій або інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТХ J01X B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Колістиметат натрію – циклічний поліпептидний антибіотик, який походить від *Bacillus pouluxii* var. *colistinus* і належить до групи поліміксинів. Поліміксинові антибіотики – це катіонні агенти, які діють шляхом пошкодження клітинних мембран. У результаті їх фізіологічний вплив є летальним для бактерій. Поліміксини діють вибірково на грамнегативні бактерії, які мають гідрофобну зовнішню мембрану.

Резистентність

Резистентні бактерії характеризуються модифікацією фосфатних груп ліпополісахаридів, які заміщуються етаноламіном або аміноарабінозою. У резистентних від природи грамнегативних бактерій, таких як *Proteus mirabilis* та *Burkholderia cepacia*, спостерігається повне заміщення їх ліпідного фосфату етаноламіном або аміноарабінозою.

Допускається перехресна резистентність між колістином (поліміксин Е) та поліміксином В.

Оскільки механізм дії поліміксинів відрізняється від механізму дії інших антибіотиків, резистентність до колістину та поліміксину шляхом вищезгаданого механізму не припускає резистентності до інших груп препаратів.

Зв'язок фармакокінетики/фармакодинаміки

Зафіксовано, що бактерицидна дія поліміксинів на чутливі бактерії залежить від концентрації. Вважається, що AUC (площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час»)/МІК (мінімальна інгібуюча концентрація) корелює з клінічною ефективністю.

Таблиця 1

Межові концентрації EUCAST*

	Чутливі (S)	Резистентні (R)**
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 2$	$R > 2$ мг/л
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 2$	$R > 2$ мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	$S \leq 4$	$R > 4$ мг/л

* EUCAST (Європейський комітет тестування антимікробної чутливості).

** Межові концентрації стосуються дози 2-3 мільйони МО × 3. Може бути потрібна навантажувальна доза (9 мільйонів МО).

Контрольні точки

Запропонована загальна МІК для ідентифікації бактерій, чутливих до колістиметату натрію, становить ≤ 4 мг/л.

Бактерії, для яких МІК колістиметату натрію становить ≥ 8 мг/л, розцінюються як резистентні.

Чутливість

Переважаюча набутої резистентності може варіюватися залежно від географічного положення і часу для обраних видів бактерій, а тому бажаним є отримання місцевої інформації щодо резистентності, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності, якщо місцеве переважання резистентності є таким, що користь препарату при деяких видах інфекцій є сумнівною, слід звернутися за професійною консультацією.

Найбільш чутливі види:

*Acinetobacter**spp., *Citrobacter* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Зазвичай чутливі види: *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenza*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*.

Види, для яких набута резистентність може бути проблемною:

Stenotrophomonas maltophilia, *Achromobacter xylosoxidans* (раніше відомий як *Alcaligenes xylosoxidans*).

Природно резистентні організми:

Burkholderia cepacia і споріднені види, *Proteus species*, *Providencia species*, *Serratia species*.

Анаероби: усі грампозитивні мікроорганізми.

*Результати *in vitro* можуть не корелювати з клінічною ефективністю у разі *Acinetobacter spp.*

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Дані щодо фармакокінетики колістиметату натрію і колістину обмежені. Існують ознаки того, що фармакокінетика у тяжкохворих пацієнтів відрізняється від фармакокінетики у пацієнтів із менш складними фізіологічними розладами та у здорових добровольців. Наступні дані базуються на дослідженнях із використанням вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) для визначення концентрації колістиметату натрію/колістину у плазмі крові.

Після інфузії колістиметату натрію неактивні проліки перетворюються на активний колістин. Максимальна концентрація колістину в плазмі крові ($C_{\max}$) досягається із запізненням до 7 годин після застосування колістиметату натрію тяжкохворим пацієнтам.

Всмоктування з травного тракту у здорових добровольців відбувається лише незначною мірою.

Розподіл

У пацієнтів з кістозним фіброзом після застосування 7,5 мг/кг/добу препарату у роздільних дозах, що вводилися шляхом 30-хвилинних внутрішньовенних інфузій до стабілізації стану, $C_{\max}$ становила 23 ± 6 мг/л, а мінімальна концентрація ($C_{\min}$) через 8 годин становила $4,5 \pm 4$ мг/л. В іншому дослідженні, де таким пацієнтам вводили 2 мільйони одиниць кожні 8 годин протягом 12 днів, $C_{\max}$ становила 12,9 мг/л (5,7-29,6 мг/л), а $C_{\min}$ – 2,76 мг/л (1-6,2 мг/л). У здорових добровольців, яким робили болюсну ін'єкцію 150 мг (приблизно 2 мільйони одиниць), $C_{\max}$ 18 мг/л спостерігалася через 10 хв після ін'єкції.

Об'єм розподілу колістину у здорових добровольців низький і приблизно відповідає позаклітинній рідині. Об'єм розподілу відносно збільшується у тяжкохворих пацієнтів. Зв'язування з білками крові помірне і знижується при вищих концентраціях. За відсутності менінгеального запалення проникнення у спинномозкову рідину мінімальне, але підвищується за наявності менінгеального запалення.

Як колістиметат натрію, так і колістин демонструють лінійну фармакокінетику у клінічно релевантному діапазоні дозування.

Виведення

Приблизно 30 % колістиметату натрію перетворюється на колістин у здорових добровольців. Його кліренс залежить від кліренсу креатиніну, зі зниженням функції нирок на колістин перетворюється більша частина колістиметату натрію. У пацієнтів зі значно зниженою функцією нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) обсяг перетворення може сягати 60–70 %. Колістиметат натрію виводиться нирками шляхом клубочкової фільтрації. У здорових добровольців від 60 до 70 % колістиметату натрію виділяється у незміненому вигляді зі сечею упродовж 24 годин.

Виведення активного колістину вивчено недостатньо. Колістин підлягає значній нирковій канальцевій реабсорбції і може виділятися позанирковим шляхом або проходити нирковий

метаболізм з можливістю накопичення нирками. Кліренс колістину знижується при порушенні функції нирок, ймовірно, через підвищене перетворення колістиметату натрію.

Період напіввиведення колістину у здорових добровольців і пацієнтів із муковісцидозом становив, відповідно, приблизно 3 та 4 години із загальним кліренсом приблизно 3 л/годину. У тяжкохворих пацієнтів період напіввиведення збільшувався приблизно до 9–18 годин.

Зв'язування з білками крові незначне. Поліміксини кумулюються у печінці, нирках, мозку, серці і м'язах.

У процесі досліджень у пацієнтів з кістозним фіброзом сталий об'єм розподілу становив 0,09 л/кг.

In vivo колістиметат натрію перетворюється на основу. Оскільки 80 % дози можуть бути виявлені в сечі у незміненому вигляді, а з жовчю лікарський засіб не виводиться, можна припустити, що препарат, який залишився, інактивується у тканинах. Механізм інактивації невідомий.

Головний шлях виведення препарату після парентерального введення – виведення нирками. 40 % парентеральної дози виявляється у сечі протягом 8 годин і приблизно 80 % – через 24 години. Оскільки колістиметат натрію значною мірою виводиться із сечею, пацієнтам із нирковою недостатністю потрібне зменшення дози для запобігання накопичення препарату.

Після внутрішньовенного введення здоровим дорослим добровольцям період напіввиведення препарату становить приблизно 1,5 години. У дослідженні, де пацієнтам з кістозним фіброзом вводили разову 30-хвилинну внутрішньовенну інфузію, період напіввиведення становив $3,4 \pm 1,4$ години.

Кінетика колістиметату натрію подібна у дітей і дорослих, включаючи осіб літнього віку за умови нормальної функції нирок. Хоча дані щодо застосування препарату немовлятам обмежені, припускається, що кінетика препарату у немовлят подібна до кінетики у дітей і дорослих, але слід враховувати можливість більш високої максимальної концентрації у сироватці крові і більш тривалого періоду напіввиведення у таких пацієнтів, а отже, необхідно контролювати рівень препарату в сироватці крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування деяких тяжких інфекцій, спричинених грамнегативними бактеріями, включаючи інфекції нижніх дихальних шляхів та сечового тракту, коли більш широко використовувані системні антибактеріальні засоби протипоказані або неефективні через розвиток бактеріальної резистентності.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до колістиметату натрію (колістину) або до поліміксину В.

Наявність у пацієнта *myasthenia gravis*.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування колістиметату натрію з іншими лікарськими засобами, що виявляють нейротоксичний та/або нефротоксичний ефект, потребує великої обережності.

Слід з обережністю призначати одночасно різні лікарські форми колістиметату натрію через брак досвіду, а також через можливість сумарної токсичності.

Досліджень взаємодії *in vivo* не проводилось. Механізм перетворення колістиметату натрію на діючу речовину, колістин, не вивчений. Механізм кліренсу колістину, зокрема ниркового обміну, теж не описаний. Колістиметат натрію або колістин не індукував активність жодного з протестованих ферментів P450 (CYP) (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 та 3A4/5) в *in vitro* дослідженнях із гепатоцитами людини.

Необхідно враховувати потенціал взаємодії лікарських засобів, коли препарат Колістин Зентіва призначають із препаратами, які пригнічують або індукують ферменти –метаболізатори лікарських засобів, або з препаратами, які є субстратами для механізмів ниркового транспорту.

Зважаючи на вплив колістину на вивільнення ацетилхоліну, слід з обережністю призначати недеполяризуючі м'язові релаксанти пацієнтам, які отримують колістиметат натрію, оскільки їхні ефекти можуть бути пролонгованими (див. розділ «Особливості застосування»).

Необхідно з обережністю одночасно застосовувати колістиметат натрію і макролідні антибіотики, такі як азитроміцин і кларитроміцин, або фторхінолони, такі як норфлоксацин і ципрофлоксацин, пацієнтам із *myasthenia gravis*.

Потрібно уникати одночасного застосування колістиметату натрію з іншими лікарськими засобами, що мають нейротоксичний та/або нефротоксичний потенціал. До них належать антибіотики групи аміноглікозидів, такі як гентаміцин, амікацин, нетилміцин і тобраміцин. При одночасному застосуванні з антибіотиками групи цефалоспоринових може збільшуватися ризик нефротоксичності.

З особливою обережністю слід застосовувати нейром'язові блокатори та діетиловий ефір пацієнтам, які отримують колістиметат натрію.

Особливості застосування.

Слід розглянути одночасне застосування внутрішньовенного колістиметату натрію з іншим антибактеріальним препаратом, коли це можливо, з урахуванням чутливості збудника/збудників до лікування. Оскільки повідомлялось про розвиток резистентності до внутрішньовенного колістину, особливо при застосуванні як монотерапії, слід розглянути одночасне застосування разом з іншим антибактеріальним засобом з метою попередження виникнення резистентності.

Клінічні дані щодо ефективності та безпеки внутрішньовенного застосування колістиметату

натрію обмежені. Рекомендовані дози в усіх субпопуляціях ґрунтуються на обмежених даних (клінічних та фармакокінетичних/фармакодинамічних даних). Зокрема існують обмежені дані щодо безпеки застосування високих доз (> 6000 000 МО/добу) та застосування навантажувальної дози, а також щодо особливих груп пацієнтів (пацієнти з порушеннями функції нирок та діти). Колістиметат натрію слід застосовувати лише тоді, коли інші, частіше застосовувані антибіотики є неефективними або неприйнятними.

У всіх пацієнтів рекомендується оцінювати функцію нирок на початку лікування та контролювати її у процесі лікування. Дозу колістиметату натрію слід коригувати відповідно до кліренсу креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Колістиметат натрію екскретується нирками і є нефротоксичним, якщо досягаються високі концентрації у сироватці крові. Пацієнти з гіповолемією або ті, хто отримує інші потенційно нефротоксичні препарати, мають підвищений ризик нефротоксичної дії колістину (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії», «Побічні реакції»). Повідомляли про порушення функції нирок, зазвичай після застосування доз вищих за рекомендовані при внутрішньовенному або внутрішньом'язовому введенні у пацієнтів з нормальною функцією нирок, або при відсутності зменшення дози при внутрішньовенному або внутрішньом'язовому введенні у пацієнтів з порушеннями функції нирок або при супутньому застосуванні інших нефротоксичних антибіотиків. У деяких дослідженнях нефротоксичність пов'язували з кумулятивною дозою і тривалістю лікування. Користь від продовження лікування слід зважувати відносно потенційно підвищеного ризику нефротоксичності.

Повідомлялось, що високі концентрації колістиметату натрію в сироватці крові, які можуть бути пов'язані з передозуванням або відсутністю зменшення дози у пацієнтів із порушеннями функції нирок, призводять до виникнення нейротоксичних ефектів, таких як парестезія обличчя, м'язова слабкість, вертиго, нечітке мовлення, вазомоторна нестабільність, порушення зору, сплутаність свідомості, психоз та апное. Зниження дози колістиметату може зменшити симптоми. Необхідний моніторинг щодо періоральної парестезії та парестезії кінцівок, які є ознаками передозування.

Необхідна обережність при застосуванні колістиметату натрію немовлятам (віком до 1 року), оскільки функція нирок у цій віковій групі ще недостатньо зріла. Крім того, вплив незрілої ниркової та метаболічної функції на перетворення колістиметату натрію на колістин невідомий.

У разі виникнення алергічної реакції лікування колістиметатом натрію необхідно припинити та вжити відповідних заходів.

Відомо, що колістиметат натрію зменшує пресинаптичне вивільнення ацетилхоліну у нервово-м'язовому з'єднанні, тому пацієнтам із *myasthenia gravis* його слід застосовувати дуже обережно (через можливість нервово-м'язової блокади) і тільки в разі нагальної потреби.

Після внутрішньом'язового застосування колістиметату натрію повідомлялось про зупинку дихання. Порушення функції нирок підвищує ймовірність апное і нервово-м'язової блокади після застосування колістиметату натрію.

Слід проявляти особливу обережність при застосуванні препарату пацієнтам із порфірією.

При застосуванні майже всіх антибактеріальних засобів повідомлялось про антибіотико-асоційований коліт та псевдомембранозний коліт, які можуть виникати і при застосуванні колістиметату натрію. Ступінь їхньої тяжкості може варіювати від слабо вираженого до такого, що загрожує життю. Важливо розглядати цей діагноз у пацієнтів, у яких виникає діарея під час або після застосування колістиметату натрію (див. розділ «Побічні реакції»). Може бути

потрібне припинення терапії і застосування специфічних заходів для лікування *Clostridium difficile*. Не слід застосовувати лікарські засоби, що пригнічують перистальтику.

При внутрішньовенному застосуванні колістиметат натрію не проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр у клінічно значимих кількостях. Інtrateкальне або внутрішньошлуночкове застосування колістиметату натрію для лікування менінгіту не вивчалось системно у клінічних дослідженнях, на його підтримку існують лише повідомлення про окремі випадки. Дані щодо дозування дуже обмежені. Найчастіше при застосуванні колістиметату натрію спостерігався такий несприятливий ефект, як асептичний менінгіт (див. розділ «Побічні реакції»).

У дітей та дорослих при внутрішньовенному застосуванні колістиметату натрію повідомлялося про поодинокі випадки псевдо-синдрому Барттера. У разі підозри на такі випадки слід розпочати моніторинг рівня електролітів у сироватці крові та застосувати відповідне лікування, однак нормалізація електролітного дисбалансу може бути недосяжною без відміни колістиметату натрію.

При підозрі чи підтвердженні діареї, асоційованої з *Clostridium difficile*, необхідно відмінити антибіотикотерапію, яка не впливає на *Clostridium difficile*. За клінічними показаннями слід призначити відповідну кількість рідини та електролітів, білкових добавок, антибіотикотерапію, до якої чутлива *Clostridium difficile* та хірургічне обстеження. Антиперистальтичні лікарські засоби у таких випадках протипоказані.

Даний лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) у одному флаконі, тобто є вільним від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Немає достатніх даних щодо застосування колістиметату натрію вагітним жінкам. Дослідження одноразових доз у вагітних жінок показало, що колістиметат натрію проникає крізь плацентарний бар'єр, тому може існувати ризик фетотоксичності у разі призначення вагітним жінкам повторних доз.

Дані щодо можливої генотоксичності препарату обмежені, а дані щодо канцерогенності колістиметату натрію відсутні. Продемонстровано, що *in vitro* колістиметат натрію спричиняє хромосомні відхилення у людських лімфоцитах. Цей ефект може бути пов'язаним зі скороченням мітотичного індексу, що також спостерігалось.

Колістиметат натрію можна застосовувати у період вагітності лише тоді, коли користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода.

Колістиметат натрію у невеликих концентраціях проникає у грудне молоко, тому годування груддю під час лікування препаратом краще припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Під час лікування колістиметатом натрію можливі запаморочення, сплутаність свідомості та порушення зору. Пацієнтам слід рекомендувати уникати керування автотранспортом або

роботи з іншими механізмами.

Не слід порушувати правила застосування лікарського засобу, оскільки це може зашкодити здоров'ю.

Спосіб застосування та дози.

Доза препарату і тривалість лікування залежать від тяжкості інфекції, а також від клінічної відповіді пацієнта. Слід дотримуватися терапевтичних рекомендацій.

Доза препарату вказується в міжнародних одиницях (МО) колістиметату натрію. Таблиця переведення МО колістиметату натрію в міліграми (мг) колістиметату натрію, а також у міліграми базової активності колістину (БАК) наводиться нижче.

Таблиця 2

Перерахування одиниць вимірювання дози колістиметату натрію

Вміст діючої речовини		≈ маса колістиметату натрію (мг)*
МО	≈ мг БАК	
12 500	0,4	1
150 000	5	12
1 000 000	34	80
4 500 000	150	360
9 000 000	300	720

* Номінальний вміст речовини препарату – 12 500 МО/мг.

Доза

Нижчезазначені рекомендації з дозування складено на основі обмежених популяційних фармакокінетичних даних, отриманих у тяжкохворих пацієнтів.

Дорослі та підлітки

Підтримуюча доза – 9 мільйонів МО на добу, розділена на 2-3 прийоми.

Тяжкохворим пацієнтам слід застосовувати навантажувальну дозу 9 мільйонів МО. Найбільш доцільний часовий інтервал до першої підтримуючої дози не встановлено.

Моделювання дає змогу припустити, що пацієнтам із нормальною функцією нирок у деяких випадках можуть бути потрібні навантажувальні і підтримуючі дози до 12 мільйонів МО. Клінічний досвід застосування таких доз, однак, надзвичайно обмежений і безпеку їх застосування не було встановлено.

Навантажувальну дозу застосовують пацієнтам із нормальною та зниженою функцією нирок, у тому числі тим, хто знаходиться на гемодіалізі.

Порушення функції нирок

При порушенні функції нирок необхідно коригувати дозу, однак фармакокінетичні дані, наявні для пацієнтів зі зниженою функцією нирок, дуже обмежені.

Для пацієнтів із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв рекомендується застосовувати препарат 2 рази на добу.

Для пацієнтів із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв рекомендується така корекція дозування (див. таблицю 3).

Таблиця 3

Корекція дозування залежно від кліренсу креатиніну

Кліренс креатиніну	Добова доза
< 50-30	5,5-7,5 мільйонів МО
< 30-10	4,5-5,5 мільйонів МО
< 10	3,5 мільйони МО

Гемодіаліз та безперервна гемо(діа)фільтрація

Колістин, ймовірно, виводиться шляхом діалізу за допомогою загальноприйнятого гемодіалізу і безперервної веновенозної гемо(діа)фільтрації. Існують дуже обмежені дані популяційних фармакокінетичних досліджень з невеликою кількістю пацієнтів на гемодіалізі. Неможливо дати чіткі рекомендації з дозування. Можна використовувати нижчезазначені схеми.

Гемодіаліз. Дні без гемодіалізу: 2,25 мільйона МО на добу (2,2-2,3 мільйона МО на добу). Дні гемодіалізу: 3 мільйони МО на добу у дні гемодіалізу, застосовувати після сеансу гемодіалізу. Рекомендується застосовувати 2 рази на добу.

Безперервна веновенозна гемо(діа)фільтрація. Як у пацієнтів із нормальною функцією нирок. Рекомендується застосовувати 3 рази на добу.

Печінкова недостатність

Даних про пацієнтів із печінковою недостатністю немає. Застосовувати колістиметат натрію цим пацієнтам слід з обережністю.

Коригувати дозу пацієнтам літнього віку з нормальною функцією нирок не потрібно.

Діти

Дані про дозування для дітей дуже обмежені. При підборі дози слід брати до уваги зрілість нирок. Доза повинна ґрунтуватися на м'язовій масі тіла.

Діти ≤ 40 кг. 75 000-150 000 МО/кг/добу, розділені на 3 введення.

Для дітей із масою тіла більше 40 кг слід дотримуватися рекомендацій із дозування для дорослих.

Повідомлялося про застосування доз > 150 000 МО/кг/добу дітям із муковісцидозом.

Немає даних про застосування або розмір навантажувальної дози для тяжкохворих дітей.

Дітям зі зниженою функцією нирок рекомендацій із дозування немає.

Інtrateкальне та внутрішньошлункове введення

Базуючись на обмежених даних, дорослим рекомендується доза 125 000 МО/добу.

Дози для інtrateкального введення не повинні перевищувати рекомендованих доз для внутрішньошлункового введення.

Немає будь-яких конкретних рекомендацій щодо дозування у дітей для інtrateкального та внутрішньошлункового введення.

Спосіб застосування

Препарат застосовують внутрішньовенно у вигляді повільної інфузії упродовж 30–60 хвилин.

Пацієнти з повністю імплантованим пристроєм венозного доступу (TIVAD) можуть переносити болюсну ін'єкцію в дозі до 2 мільйонів МО у 10 мл, яку вводять протягом не менше 5 хвилин.

Колістиметат натрію проходить гідроліз до діючої речовини колістину у водному розчині. Для приготування дози, особливо якщо необхідна комбінація декількох флаконів, відновлення необхідної дози слід проводити із суворим дотриманням асептичної техніки.

Дозу колістиметату натрію призначають і застосовують тільки у МО.

Приготування розчину

Для болюсної ін'єкції

Відновити вміст флакона за допомогою не більш як 10 мл води для ін'єкцій або 0,9 % розчину хлориду натрію.

Для інфузії

Вміст флакона після відновлення можна розводити, зазвичай розводять за допомогою 50 мл 0,9 % розчину хлориду натрію.

Відновлені розчини

Гідроліз колістиметату значно підвищується при відновленні і розведенні нижче критичної концентрації міцелоутворення приблизно 80 000 МО на мілілітр. Розчини з нижчою концентрацією необхідно використати негайно.

Для розчинів для болюсної ін'єкції або інгаляції було продемонстровано хімічну та фізичну стабільність відновленого розчину в оригінальному флаконі при концентрації $\geq 80\,000$ МО/мл упродовж 24 годин при температурі 2–8 °C.

З мікробіологічної точки зору, розчин необхідно одразу використати, за винятком випадків, коли метод відкриття/відновлення/розведення виключає ризик мікробного зараження.

Якщо розчин не використати негайно, відповідальність за тривалість і умови зберігання готового до застосування розчину несе користувач.

Розчини для інфузії, які було розведено з перевищенням об'єму оригінального флакона та/або з концентрацією < 80 000 МО/мл необхідно використати негайно.

Діти.

Застосовують дітям з народження.

Передозування.

Передозування препарату може стати причиною нейром'язової блокади, що, зі свого боку, може призвести до м'язової слабкості, апное та зупинки дихання. Передозування може стати причиною гострої ниркової недостатності, яка характеризується зниженням сечовиділення та підвищенням концентрації азоту сечовини крові (АСК) та креатиніну у плазмі крові.

Специфічний антидот відсутній. Рекомендована підтримуюча терапія. Можна вжити таких заходів для збільшення швидкості виведення колістину як форсованого діурезу з використанням маніту, пролонгований гемодіаліз або перитонеальний гемодіаліз, але їх ефективність невідома.

Побічні реакції.

Імовірність розвитку побічних реакцій може бути пов'язана з віком, функцією нирок та станом пацієнта.

Нейротоксичність може бути пов'язана з передозуванням, недостатньо зниженою дозою у пацієнтів з нирковою недостатністю та супутнім застосуванням нейром'язових блокаторів або інших препаратів з подібними неврологічними ефектами. Зменшення дози може полегшити ці симптоми. Побічні реакції можуть включати апное, транзиторні порушення чутливості (такі як парестезія обличчя та запаморочення), свербіж, кропив'янку, атаксію, гіпотензію і рідко – вазомоторну нестійкість, нерозбірливе мовлення, порушення зору, сплутаність свідомості або психоз.

Побічні реакції з боку нирок (у тому числі порушення функції нирок) зазвичай виникали після прийому доз, що перевищували рекомендовані, у пацієнтів з нормальною функцією нирок або у зв'язку з недостатньо зниженою дозою препарату у пацієнтів з нирковою недостатністю, або у результаті супутнього застосування інших нефротоксичних препаратів. Ці реакції зазвичай є оборотними при припиненні лікування.

Після внутрішньовенного введення колістиметату натрію повідомлялося про псевдо-синдром Барттера з частотою «невідомо» (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів з муковісцидозом, які проходили лікування рекомендованими дозами препарату, реакції нефротоксичності виникали рідко (менш ніж у 1 % хворих). У тяжкохворих госпіталізованих пацієнтів без муковісцидозу про ознаки нефротоксичності повідомлялося приблизно у 20 % випадків.

У 27 % хворих на муковісцидоз зафіксовано розвиток неврологічних реакцій. Зазвичай ці

реакції були помірними та проходили самостійно під час лікування або після його припинення.

Повідомлялося про реакції підвищеної чутливості, які включали висипання на шкірі, медикаментозну гарячку або ангіоневротичний набряк. При виникненні побічних реакцій лікування препаратом слід припинити.

У місці ін'єкції може виникнути подразнення.

Одночасне застосування недеполяризуючих міорелаксантів або антибіотиків з аналогічними нейротоксичними ефектами також може призвести до нейротоксичності. Зменшення дози може полегшити ці симптоми.

З боку імунної системи: реакції підвищеної чутливості, такі як шкірні висипання та ангіоневротичний набряк.

З боку нервової системи: нейротоксичність (лицьова та ротова парестезії), головний біль, м'язова слабкість, запаморочення, атаксія.

З боку шкіри: свербіж.

З боку сечовидільної системи: порушення функції нирок, спричинене збільшенням креатиніну крові та/або сечовини та/або зменшенням кліренсу креатиніну; ниркова недостатність.

Загальні порушення та реакції у місці введення: реакції у місці введення.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Вони дозволяють проводити моніторинг співвідношення «користь/ризик» при застосуванні лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Несумісність.

Слід уникати змішаних інфузій та ін'єкцій, що містять колістиметат натрію.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Розчин залишається фізично і хімічно стабільним протягом 24 годин при температурі 4 °C.

З мікробіологічної точки зору розчин слід одразу використовувати. Якщо розчин було використано не одразу, то за термін та умови його зберігання відповідає користувач. Зазвичай

розчин зберігають не довше 24 годин при температурі 2-8 °С, крім відновлених та розведених у контрольованих та валідованих стерильних умовах.

Упаковка.

По 10 мл у флаконі з безбарвного боросилікатного скла типу І з червоною кришкою «фліп-офф». По 1 або 10 флаконів у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Кселліа Фармасьютікалс АпС.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Далслендсгаде 11, 2300 Копенгаген С, Данія.