

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Коломіцин Ін'єкція **(Colomycin Injection)**

Склад:

діюча речовина: колістиметат натрію;

1 флакон містить 1000000 МО або 2000000 МО, еквівалентно 33,3 мг або 66,6 мг колістиметату натрію.

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

Основні фізико-хімічні властивості: білий або майже білий, гігроскопічний порошок.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування.

Код АТХ J01X B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Колістин – циклічний поліпептидний антибактеріальний засіб, який належить до групи поліміксинів. Поліміксини пошкоджують клітинні мембрани, внаслідок чого виникають фізіологічні ефекти, які є летальними для бактерій. Поліміксини діють вибірково на аеробні грамнегативні бактерії, які мають гідрофобну зовнішню мембрану.

Резистентність

Резистентні бактерії характеризуються модифікацією фосфатних груп ліпополісахаридів, які заміщуються етаноламіном чи 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 передбачає резистентності до інших груп препаратів.

Зв'язок фармакокінетики/фармакодинаміки

За повідомленнями, бактерицидна дія поліміксинів на чутливі бактерії залежить від концентрації. Вважається, що fAUC (площа під кривою)/ MIC (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).

Чутливість

Переважання набутої резистентності може варіюватися залежно від географічного положення і часу для обраних видів бактерій, а тому бажаним є отримання місцевої інформації стосовно резистентності, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. При призначенні лікарського засобу слід враховувати місцеві показники резистентності мікроорганізмів до колістиметату натрію. Якщо місцеве поширення резистентності є таким, що користь препарату при деяких видах інфекцій є сумнівною, це слід враховувати та звернутися за порадою до експертів.

-

Зазвичай чутливі види

Acinetobacter baumannii

Haemophilus influenza

Klebsiella spp

Pseudomonas aeruginosa

Види, для яких набула 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

Фармакокінетика.

Абсорбція

Дані щодо фармакокінетики колістиметату натрію і колістину обмежені. Існують ознаки того, що фармакокінетика у тяжкохворих пацієнтів відрізняється від фармакокінетики у пацієнтів із менш серйозними фізіологічними розладами та у здорових добровольців.

Після інфузії колістиметату натрію неактивні проліки перетворюються на активний колістин. Пікові концентрації колістину в плазмі крові досягаються із запізненням до 7 годин після застосування колістиметату натрію тяжкохворим пацієнтам.

Всмоктування зі шлунково-кишкового тракту у здорових добровольців відбувається лише незначною мірою.

Коли препарат вводився шляхом розпилення, повідомлялося про нерівномірне всмоктування, яке залежить від розміру часточок аерозолі, системи розпилювача і стану легень. У ході досліджень за участю здорових добровольців і пацієнтів з різними інфекціями повідомлялося, що концентрація препарату у плазмі крові варіювалася від нуля до потенційно терапевтичних концентрацій 4 мг/л і більше. Тому слід завжди брати до уваги можливість системної абсорбції при застосуванні шляхом інгаляцій.

Розподіл

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 більш високих 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, і зі зниженням ниркової функції на колістин перетворюється більша частина колістиметату натрію. У пацієнтів зі значно зниженою нирковою функцією (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 з 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 близько 3 л/год. У тяжкохворих пацієнтів період напіввиведення збільшувався до приблизно 9–18 год.

Клінічні характеристики.

Показання.

Внутрішньовенне застосування препарату показане дорослим і дітям, у тому числі новонародженим, для лікування тяжких інфекцій, викликаних окремими аеробними грамнегативними патогенами, у пацієнтів з обмеженими варіантами лікування.

Препарат у вигляді інгаляцій також показаний дорослим і дітям з муковісцидозом для лікування хронічних легеневих інфекцій, викликаних *Pseudomonas aeruginosa*.

Слід дотримуватись офіційних рекомендацій щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

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

Особливі заходи безпеки.

Інгаляція антибіотиків як процедура може спричинити бронхоспазм. Бронхоспазму можна уникнути або припинити його за допомогою відповідних β_2 -агоністів, якщо це не допомагає, лікування слід припинити.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Слід із 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 з гепатоцитами людини.

Слід брати до уваги потенціал взаємодії лікарських засобів, коли препарат Коломіцин Ін'єкція призначають із препаратами, які пригнічують або індують ферменти-метаболізатори лікарських засобів, або з препаратами, які є субстратами для механізмів ниркового транспорту.

Зважаючи на вплив колістину на вивільнення ацетилхоліну слід із обережністю призначати недеполяризуючі м'язові релаксанти пацієнтам, які отримують колістиметат натрію, оскільки їхні ефекти можуть бути пролонгованими.

Слід із обережністю одночасно застосовувати колістиметат натрію і макролідні антибіотики, такі як азитроміцин і кларитроміцин, або фторхінолони, такі як норфлоксацин і ципрофлоксацин, у пацієнтів із міастенією *gravis*.

Слід 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.

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 високих доз (> 6 000 000 МО/добу) та використання 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 ході лікування. Дозу колістиметату натрію слід коригувати відповідно до кліренсу креатиніну. Колістиметат натрію екскретується нирками і є нефротоксичним, якщо досягаються високі концентрації у сироватці крові. Пацієнти з гіповолемією або ті, хто отримують інші потенційно нефротоксичні препарати, мають підвищений ризик нефротоксичної дії колістину. 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 порушенням 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.

При внутрішньовенному застосуванні колістиметату натрію повідомлялося про кілька випадків

псевдо-синдрому Барттера у дітей та дорослих. У разі підозри на такі випадки слід розпочати моніторинг рівня електролітів у сироватці крові та застосувати відповідне лікування, однак без відміни колістиметату натрію нормалізації електролітного дисбалансу можна не досягти.

Повідомлялось, що високі концентрації колістиметату натрію в сироватці крові, які можуть бути пов'язані з передозуванням або відсутністю зменшення дози у пацієнтів із порушенням 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. Під час інгаляційної терапії малоімовірно виникнення нейротоксичних реакцій, однак слід спостерігати за пацієнтами (особливо за пацієнтами з порушенням функції нирок) щодо виникнення цих реакцій, а також спостерігати за функцією нирок.

Необхідна обережність при застосуванні колістиметату натрію немовлятам (віком до 1 року), оскільки ниркова функція в 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 міастенією *gravis* його слід застосовувати вкрай 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 з 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. 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 відносно дозування дуже обмежені. Найчастіше при застосуванні колістиметату натрію спостерігався такий несприятливий ефект, як асептичний менінгіт.

Інгаляція колістиметату натрію може викликати кашель або бронхоспазм. Першу дозу рекомендується застосовувати під наглядом лікаря. Рекомендується застосовувати рекомендовану кількість бронходилататора (наприклад, β_2 -агоніста), особливо якщо це є частиною поточного терапевтичного режиму пацієнта. Гіперреактивність бронхів у присутності бронходилататора може свідчити про алергічну реакцію і застосування колістиметату

необхідно припинити. Бронхоспазм, що виникає, потребує лікування.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

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

Колістиметат натрію можна застосовувати у період вагітності лише в тому випадку, якщо користь перевищує потенційний ризик.

Колістиметат натрію проникає у грудне молоко. Колістиметат натрію можна застосовувати під час годування груддю тільки у разі вираженої необхідності.

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

Під час парентерального лікування колістиметатом натрію може розвинути нейротоксичність, у т. ч. із запамороченням, сплутаністю свідомості та порушенням зору. Пацієнтам слід рекомендувати уникати управління автотранспортом та роботи з іншими механізмами при виникненні таких явищ.

Спосіб застосування та дози.

СИСТЕМНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

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 мг базової активності колістину (БАК) наводиться нижче.

Перерахунок доз. В ЄС дозу колістиметату натрію призначають і застосовують тільки у МО. Маркування лікарського засобу зазначає кількість МО в одному флаконі. Виникала плутанина і медичні помилки через різне вираження дози відносно вмісту діючої речовини. В США та інших регіонах світу доза зазначається в міліграмах базової активності колістину (мг БАК). Таблицю перерахунку одиниць представлено тільки для інформації, і значення слід вважати лише номінальними і приблизними.

Перерахунок 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 нирковою функцією в 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 нирковою функцією, 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 нирковою функцією, дуже обмежені.

Для пацієнтів із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв рекомендується така корекція дозування.

Таблиця 3

Корекція дозування залежно від кліренсу креатиніну

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

Для пацієнтів із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв рекомендується застосовувати препарат двічі

на добу.

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 застосовувати нижчезазначені схеми.

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

Безперервна веновенозна гемо(діа)фільтрація. Як у пацієнтів із нормальною нирковою функцією. Рекомендується застосовувати тричі на добу.

Печінкова недостатність

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

Пацієнти літнього віку

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

Діти

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

Повідомлялось 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 нирковою функцією рекомендацій із дозування немає.

Спосіб застосування

Препарат Коломіцин Ін'єкція 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.

АЕРОЗОЛЬНА ІНГАЛЯЦІЯ

Колістиметат натрію в інгаляціях рекомендується застосовувати під наглядом лікаря з відповідним досвідом його використання.

Доза

Дозу можна коригувати залежно від тяжкості стану і клінічної відповіді.

Рекомендуються такі дози.

Застосування шляхом інгаляції

Дорослі, підлітки та діти віком ≥ 2 років

1-2 мільйони МО 2-3 рази на добу (максимальна доза – 6 мільйонів МО/добу).

Діти віком < 2 років

0,5-1 мільйон МО 2 рази на добу (максимальна доза – 2 мільйони МО/добу).

Слід дотримуватися відповідних клінічних рекомендацій відносно схеми лікування, у тому числі тривалості лікування, періодичності та супутнього застосування інших антибактеріальних засобів.

Літні пацієнти

Коригування дози не потрібне.

Ниркова недостатність

Коригування дози не потрібне, однак у разі застосування пацієнтам із нирковою недостатністю необхідна обережність.

Печінкова недостатність

Коригування дози не потрібне.

Спосіб застосування

Застосовують у вигляді інгаляцій.

Колістиметат натрію проходить гідроліз до діючої речовини колістину у водному розчині. Якщо застосовується інше лікування, його слід застосовувати за рекомендацією лікаря. Див. вище таблицю перерахунку доз.

-

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 – за допомогою 50 мл 0,9 % розчину хлориду натрію.

Для інгаляції за допомогою небулайзера

Відновити вміст флакона водою для ін'єкцій для отримання гіпотонічного розчину або за допомогою суміші 50:50 води для ін'єкцій та 0,9 % розчину хлориду натрію для отримання ізотонічного розчину, або 0,9 % розчином хлориду натрію для отримання гіпертонічного розчину.

Об'єм відновлення повинен відповідати інструкціям з використання пристрою для розпилення, зазвичай це не більше 4 мл.

Розпилювати розчин із небулайзера можна у відкрите повітря або через фільтр. Користуватися небулайзером слід у приміщенні, яке добре провітрюється.

Під час відновлення слід обережно струшувати для уникнення утворення піни.

Розчин призначений лише для одноразового застосування і будь-який залишок розчину необхідно утилізувати.

Відновлені розчини

Гідроліз колістиметату значно підвищується при відновленні і розведенні нижче критичної концентрації міцелоутворення приблизно 80 000 МО на мл. Розчини з більш низькою 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 флакону та/або з концентрацією $< 80\,000$ МО/мл необхідно використати негайно.

Діти. Застосовувати дітям з народження.

Передозування.

Передозування препарату може спричинити нейром'язову блокаду, що, у свою чергу, може призвести до м'язової слабкості, апное та зупинки дихання. Передозування може спричинити гостру ниркову недостатність, яка характеризується зниженням сечовиділення та підвищенням концентрації АСК (азот сечовини крові) та креатиніну у плазмі крові.

Специфічний антидот відсутній. Рекомендована підтримуюча терапія. Можна застосувати такі заходи для збільшення швидкості виведення колістину, як, наприклад, форсований діурез з використанням маніту, пролонгований гемодіаліз або перитонеальний гемодіаліз, але їх ефективність невідома.

Побічні реакції.

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

У 27 % хворих на муковісцидоз повідомлялося про розвиток неврологічних реакцій. Зазвичай ці реакції були помірними та проходили самостійно під час лікування або після його припинення.

Нейротоксичність може бути пов'язана з передозуванням, недостатньо зниженою дозою у пацієнтів з нирковою недостатністю та супутнім застосуванням нейром'язових блокаторів чи інших препаратів з подібними неврологічними ефектами. Зменшення дози може полегшити ці симптоми. Побічні ефекти 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 чи психоз.

Небажані ефекти 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 невідомою частотою (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.

Повідомлялося про реакції підвищеної чутливості, які включали висипання на шкірі та медикаментозну лихоманку. У разі виникнення таких симптомів лікування препаратом слід припинити.

У місці ін'єкції може виникнути подразнення.

Інгаляційне застосування

Інгаляція може викликати кашель або бронхоспазм.

Повідомлялося про біль у горлі та ротовій порожнині, що міг бути викликаний інфекцією *Candida albicans* або підвищеною чутливістю. Висипання на шкірі також можуть вказувати на підвищену чутливість. У разі виникнення таких симптомів лікування слід припинити.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності препарату слід повідомляти за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

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

Упаковка.

По 10 флаконів у картонній коробці.

Флакони закупорені гумовими пробками із хлорбутилкаучуку та запечатані алюмінієвою обтискною кришкою з червоним пластиковим ковпачком типу flip-off для дозування 1000000 МО та з ліловим пластиковим ковпачком типу flip-off для дозування 2000000 МО.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Пен Фармасьютікал Сервісез Лімітед.

Мілмаунт Хелскеар Лімітед.

Меркле ГмбХ.

Місцезнаходження виробників та адреси місця провадження їх діяльності.

Юнітс 23-24, Тафарнаубах Індастріал Естеіт, Тафарнаубах, Тредегар, NP22 3AA, Велика Британія.

Блок-7, Сіті Норт Бізнес Кампус, Стамуллен, графство Міт, K32 YD60, Ірландія.

Людвіг-Меркле-Штрассе 3, 89143 Блаубойрен, Німеччина.