

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### КОЛІСТИН-ВІСТА

(COLISTIN-VISTA)

#### Склад:

діюча речовина: колістиметат натрію;

1 флакон містить колістиметату натрію 1000000 МО або 2000000 МО.

**Лікарська форма.** Порошок для розчину для ін'єкцій або інгаляцій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий ліофілізований порошок.

#### Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Поліміксини. 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 або аміноарабінозою. У резистентних від природи грамнегативних бактерій, таких як *Proteus mirabilis* та *Burkholderia cepacia*, спостерігається повне заміщення їх ліпідного фосфату етаноламіном або аміноарабінозою. Перехресна резистентність. Допускається перехресна резистентність між колістиметатом натрію 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 лікарських засобів.

Зв'язок фармакокінетики / фармакодинаміки. За повідомленнями, бактерицидна дія поліміксинів на чутливі бактерії залежить від концентрації. Вважається, що fAUC (площа під кривою «концентрація-час») / MIC (мінімальна інгібувальна концентрація) корелює з клінічною ефективністю.

## Межові концентрації EUCAST\*

	Чутливі (S)	Резистентні (R)**
<i>Acinetobacter</i>	S ≤ 2	R > 2 мг/л
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 2	R > 2 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	S ≤ 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

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. При призначенні лікарського засобу слід враховувати місцеві показники резистентності мікроорганізмів до колістиметату натрію. У разі необхідності, якщо місцеве переважаюча резистентності є таким, що користь лікарського засобу при деяких видах інфекцій є сумнівною, слід звернутися за професійною консультацією.

Зазвичай чутливі види:

*Acinetobacter baumannii*; *Haemophilus influenzae*; *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 у плазмі крові досягаються із запізненням до 7 годин після застосування колістиметату натрію тяжкохворим пацієнтам. Всмокування зі шлунково-кишкового тракту у здорових добровольців відбувається лише незначною мірою. Коли лікарський засіб вводився шляхом розпилення, повідомлялося про нерівномірне всмокування, яке залежить від розміру часточок аерозолі, системи розпилювача і стану легень. У процесі досліджень з участю здорових добровольців і пацієнтів з різними інфекціями повідомлялося, що концентрація лікарського засобу 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 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.

## **Клінічні характеристики**

### **Показання**

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

Лікарський засіб Колістин-Віста у вигляді інгаляцій також показаний дорослим і дітям з муковісцидозом для лікування хронічних легеневих інфекцій, спричинених *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  $\beta_2$ -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 проявляють 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 P<sub>450</sub> (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 Колістин-Віста призначають із лікарськими засобами, які пригнічують або індукують ферменти-метаболізатори лікарських засобів, або з лікарськими засобами, 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.

Необхідно з обережністю одночасно застосовувати колістиметат натрію і макролідні антибіотики, такі як азитроміцин і кларитроміцин, або фторхінолони, такі як норфлоксацин і ципрофлоксацин, пацієнтам 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 цефалоспоринів може збільшуватися ризик нефротоксичності.

### **Особливості застосування**

Слід розглянути одночасне застосування внутрішньовенного колістиметату натрію з іншим антибактеріальним лікарським засобом, коли це можливо, з урахуванням чутливості збудника / збудників до лікування. Оскільки повідомлялося про розвиток резистентності до внутрішньовенного колістину, особливо при застосуванні його 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 (>6000000 МО/добу) та застосування навантажувальної дози, а також щодо особливих груп пацієнтів (дорослі пацієнти з порушеннями функції нирок та діти). Колістиметат натрію слід застосовувати лише тоді, коли інші, частіше застосовувані антибіотики, є неефективними або неприйнятними.

## Нефротоксичність

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 лікарські засоби, мають підвищений ризик нефротоксичної дії колістину (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «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 із порушеннями функції нирок або при супутньому застосуванні інших нефротоксичних антибіотиків. У деяких дослідженнях нефротоксичність пов'язували з кумулятивною дозою і тривалістю лікування. Користь від подовження лікування слід зважувати щодо потенційно підвищеного ризику нефротоксичності.

У дітей та дорослих при внутрішньовенному застосуванні колістиметату натрію було зареєстровано кілька випадків псевдо-синдрому Барттера. У підозрюваних випадках слід розпочати моніторинг рівня електролітів у сироватці крові та запровадити відповідне лікування, проте нормалізація електролітного дисбалансу може бути не досягнута без припинення прийому колістиметату натрію.

## Нейротоксичність

Доведено, 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. Під час інгаляційної терапії малоімовірно виникнення нейротоксичних реакцій, однак слід спостерігати за пацієнтами (особливо за пацієнтами з порушеннями функції нирок) щодо виникнення цих реакцій, а також спостерігати за функцією нирок.

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.

## Міастенія гравіс

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

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.

### Порфірія

Слід проявляти особливу обережність при застосуванні лікарського засобу пацієнтам із порфірією.

### Антибіотико-асоційований коліт та псевдомембранозний коліт

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.

### Інtrateкальне або внутрішньошлуночкове застосування

При внутрішньовенному застосуванні колістиметат натрію не проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр у клінічно значущих кількостях. Інtrateкальне або внутрішньошлуночкове застосування колістиметату натрію для лікування менінгіту не вивчали 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»).

### Бронхоспазм

Інгаляція колістиметату натрію може викликати кашель або бронхоспазм. Першу дозу рекомендується застосовувати під наглядом лікаря. Рекомендується застосовувати рекомендовану кількість бронходилататора (наприклад,  $\beta_2$ -агоніста), особливо якщо це є частиною поточного терапевтичного режиму пацієнта. Гіперреактивність бронхів при наявності 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.

### Резистентність до колістиметату натрію

Під час клінічного застосування повідомлялося, що колістиметат натрію набував стійкості до мукоїдної *Pseudomonas aeruginosa*. Тестування на чутливість слід проводити пацієнтам, які тривалий час лікуються колістиметатом натрію при частих захворюваннях та при загостреннях. Якщо застосовується фізіотерапія або інгаляційне лікування, цей лікарський засіб необхідно вводити після них.

### Важлива інформація про допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

## ***Застосування у період вагітності або годування груддю***

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

Дослідження на тваринах є недостатніми щодо впливу колістиметату натрію на репродуктивну функцію та розвиток. Колістиметат натрію можна застосовувати у період вагітності лише в тому випадку, якщо користь перевищує потенційний ризик.

*Період годування груддю.* Колістиметат натрію проникає у грудне молоко. Колістиметат натрію можна застосовувати у період 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***

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

### *Внутрішньовенне застосування*

Доза лікарського засобу вказується у 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.

### *Доза*

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

### *Дорослі та діти.*

Підтримувальна 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 підтримувальної дози не встановлено. Моделювання дає змогу припустити, що пацієнтам із нормальною функцією нирок у деяких випадках можуть бути потрібні навантажувальні і підтримувальні дози до 12 мільйонів МО. Клінічний досвід застосування таких доз, однак, надзвичайно обмежений, 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 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 лікарський засіб 2 рази 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, які знаходяться на гемодіалізі. Неможливо дати чіткі рекомендації з дозування. Можна застосовувати 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.

### *Пацієнти літнього віку*

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.* 75000-150000 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 >150000 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 внутрішньошлуночкове введення*

На основі обмежених даних, дорослим рекомендується наступна доза:

Внутрішньошлуночковий шлях

125 000 МО/день

Інtrateкально введені дози не повинні перевищувати рекомендовані для внутрішньошлуночкового застосування.

Немає конкретних рекомендацій щодо дозування для дітей при інtrateкальному та внутрішньошлуночковому шляхах введення.

#### *Спосіб застосування*

Лікарський засіб Колістин-Віста застосовувати 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.

#### *Перерахунок доз*

В ЄС дозу колістиметату натрію призначають і застосовують тільки у МО. Маркування лікарського засобу зазначає кількість МО в одному флаконі. Виникла плутанина і медичні помилки через різне вираження дози відносно вмісту діючої речовини. У 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.

#### Таблиця 2

Перерахунок одиниць вимірювання дози колістиметату натрію

Вміст діючої речовини		≈ маса колістиметату натрію (мг)*
МО	≈ мг БАК	
12500	0,4	1
150000	5	12
1000000	34	80
4500000	150	360
9000000	300	720

Номінальний вміст речовини лікарського засобу - 12500 МО/мг.

#### *АЕРОЗОЛЬНА ІНГАЛЯЦІЯ*

Колістиметат натрію в інгаляціях рекомендується застосовувати під наглядом лікаря, який має відповідний досвід його використання.

### Доза

Дозу можна коригувати залежно від тяжкості стану і клінічної відповіді.

Рекомендуються такі дози.

*Застосування шляхом інгаляції.*

*Дорослі та діти віком  $\geq 2$  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 щодо схеми лікування, у тому числі тривалості лікування, періодичності та супутнього застосування інших антибактеріальних засобів.

*Пацієнти літнього віку*

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).

Підходящими небулайзерами є багаторазові струменеві небулайзери, зокрема PARI LC PLUS або PARI LC SPRINT, які використовуються з відповідним компресором, або мембранний небулайзер, а саме eFlow rapid.

Колістиметат натрію 2 мільйони МО призначений для введення шляхом небулайзера з використанням відповідного небулайзера, як зазначено вище.

Характеристики доставки ліків, отримані в дослідженнях *in vitro* з різними системами небулайзера, детально описані в таблиці нижче:

	Система небулайзера
--	---------------------

Параметр	PARI LC Plus	Спринт PARI LC	eFlow rapid
Загальна кількість препарату, що виводиться з мундштука небулайзера (мільйони МО)	1,325	1,389	1,106
Швидкість доставки ліків (мільйони МО/хвилину)	0,120	0,136	0,217
Фракція дрібних частинок (% <5 %)	51,3	60,1	48,1
Розподіл розмірів крапель. Медіанний аеродинамічний діаметр за масою (MMAD) (мкм)	4,7	3,9	5,1
Геометричне стандартне відхилення (GSD)	2,2	2,2	2,1
Виміряно з використанням коломіцину 2 мільйони МО, розведеного у 4 мл 0,9 % розчину натрію хлориду			

### Приготування розчину

#### *Для болюсної ін'єкції*

Відновити вміст флакона за допомогою не більше ніж 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, будь-який залишок розчину необхідно утилізувати.

#### *Відновлені розчини*

Гідроліз колістиметату значно підвищується при відновленні і розведенні нижче критичної концентрації міцелоутворення приблизно 80000 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  $\geq 80000$  МО/мл упродовж 24 годин при температурі 2-8 С.

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 <80000 МО/мл, необхідно використати негайно.

## ***Діти***

Застосовувати дітям з народження.

## ***Передозування***

### *Симптоми*

Передозування лікарського засобу може стати причиною нейром'язової блокади, що, у свою чергу, може призвести до м'язової слабкості, апное та зупинки дихання. Передозування може стати причиною гострої ниркової недостатності, яка характеризується зниженням сечовиділення та підвищенням концентрації АСК (азот сечовини крові) та креатиніну у плазмі крові.

### *Лікування*

Специфічний антидот відсутній. Рекомендована підтримувальна терапія. Можна вжити таких заходів для збільшення швидкості виведення колістину; форсований діурез із 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 зафіксовано 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 або 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 або 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 лікарського засобу у пацієнтів з нирковою недостатністю, або у результаті супутнього застосування інших нефротоксичних лікарських засобів. Ці реакції зазвичай є оборотними при припиненні лікування.

Повідомлялося про випадки псевдо-синдрому Барттера після внутрішньовенного введення колістиметату натрію з невідомою частотою (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів з муковісцидозом, які проходили лікування рекомендованими дозами лікарського

засобу, реакції нефротоксичності виникали рідко (менше ніж у 1 % пацієнтів). У тяжкохворих госпіталізованих пацієнтів без муковісцидозу про ознаки нефротоксичності повідомлялося приблизно у 20 % випадків.

Зафіксовано реакції підвищеної чутливості, які включали висипання на шкірі та медикаментозну гарячку. У разі виникнення таких симптомів лікування препаратом слід припинити. У місці ін'єкції може виникнути подразнення.

#### Інгаляційне застосування

Інгаляція може спричинити кашель або бронхоспазм. Повідомлялося про біль у горлі та ротовій порожнині, що міг бути спричинений 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

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь / ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

#### **Термін придатності**

3 роки.

Розчин залишається фізично і хімічно стабільним протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °С.

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

#### **Умови зберігання**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати 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.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробники**

Алтан Фармасьютікалз, С.А.

Альфасігма С.П.А.

**Місцезнаходження виробників та адреса місця провадження їх діяльності**

Авда. де ла Конституціон, 198-199, Полігоно Індастріал Монте Бойал, Казарубіос дель Монте, Толедо, 45950, Іспанія.

ВІА ЕНРІКО ФЕРМІ, 1, АЛАННО, 65020, Італія.