

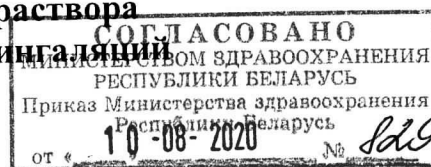
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

КОЛИСТАТ

порошок для приготовления раствора
для внутривенного введения и ингаляций
2 000 000 МЕ



Торговое название Колистат.

Международное непатентованное название Colistin.

Лекарственная форма Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций.

Описание Белый или почти белый порошок.

Состав на 1 флакон

Колистиметата натрия – 2 000 000 МЕ.

Фармакотерапевтическая группа Антибактериальные средства для системного применения. Прочие антибактериальные средства. Полимиксины.

Код АТХ J01XB01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Колистин – циклический полипептидный антибиотик, продуцируемый *Bacillus Polymyxa var. colistinus*, относящийся к группе полимиксинов. Действующим веществом Колистата является коллистиметат натрия, который представляет собой производное метансульфоновой кислоты коллистина.

Лекарственное средство оказывает бактерицидное действие, в основе которого лежит изменение структуры и нарушение функции цитоплазматической и наружной мембран бактерий вследствие процессов поляризации мембранных структур.

Антибактериальная активность коллистиметата натрия распространяется только на *аэробные грамотрицательные бактерии*, имеющие гидрофобную внешнюю мембрану.

Бактерицидное действие полимиксина Е на чувствительные бактерии зависит от концентрации. Индекс fAUC/МИК (минимальная ингибирующая концентрация) коррелирует с клинической эффективностью.

Таблица 1. Пограничные значения для интерпретации значений МИК (EUCAST*, версия 9.0, от 01.01.2019 г.)

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

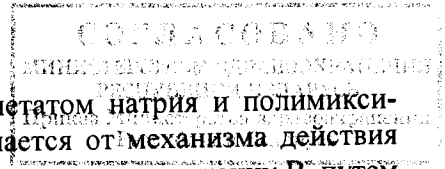
*EUCAST – Европейский комитет по тестированию чувствительности к антимикробным лекарственным средствам, <http://www.eucast.org>.

**Контрольные точки применимы к режиму дозирования: 2 000 000 – 3 000 000 МЕ 3 раза в сутки. Может применяться нагрузочная доза до 9 000 000 МЕ.

Обычно чувствительны к коллистиметату натрия *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*.

Приобретенная резистентность может варьироваться в зависимости от географического положения и времени относительно избранных видов бактерий.

Приобретенная резистентность возможна для *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* (ранее *Alcaligenes xylosoxidans*). К резистентным грамотрицательным бактериям относятся *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Serratia* spp., *Burkholderia cepacia* и родственные виды.



Допускается перекрестная резистентность между колистиметатом натрия и полимиксином В. Поскольку механизм действия полимиксинов отличается от механизма действия других антибиотиков, резистентность к колистиметату натрия и полимиксину В путем вышеуказанного механизма не предполагает резистентность к другим группам лекарственных средств.

Фармакокинетика

Всасывание

Данные о фармакокинетике колистиметата натрия и колистина ограничены. Установлено, что фармакокинетика у критически больных пациентов отличается от таковой у пациентов с расстройствами меньшей степени тяжести и у здоровых добровольцев.

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

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

Всасывание в ЖКТ у здоровых людей происходит в небольшом количестве.

При ингаляционном применении всасывание колистиметата натрия имеет значительные индивидуальные различия и зависит от размера частичек аэрозоля, системы распылителя и состояния легких пациента. При ингаляции концентрация колистиметата натрия в сыворотке крови может варьироваться от 0 до потенциально терапевтических концентраций 4 мг/л и выше. В легких задерживается около 15% введенной дозы колистиметата натрия. В связи с низкой системной биодоступностью при ингаляционном способе применения риск задерживания колистиметата натрия в организме больных с почечной недостаточностью является низким. Однако возможность системной абсорбции при ингаляционном способе применения необходимо принимать во внимание.

В исследовании на здоровых добровольцах, которые получали колистиметат натрия в качестве ингаляции, C_{max} для полимиксина Е1 (активная фракция) составляла от 40,0 до 69,9 нг/мл и АUC от 350 до 668 нг/мл/ч, в зависимости от распылителя, объема наполнения и дозы от 0,3 млн. МЕ до 2 млн. МЕ. Период полувыведения составил около 5,2 часа. Абсолютная биодоступность варьировалась от 5 до 18%, в зависимости от распылителя.

АUC после внутривенной дозы 0,5 млн. МЕ составляла 3,352 нг/мл/ч, а C_{max} – 1,232 нг/мл.

Распределение

Объем распределения колистина у здоровых субъектов невелик и приблизительно соответствует объему внеклеточной жидкости. Объем распределения значительно увеличен у пациентов в критических состояниях. Связывание с белками умеренное и уменьшается при более высоких концентрациях.

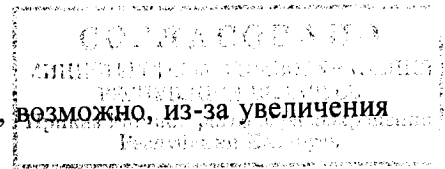
Фармакокинетика как колистиметата натрия, так и колистина линейна в клинически значимом диапазоне доз.

Колистиметат натрия накапливается в печени, почках, головном мозге, сердце и мышцах. Лекарственное средство способно проникать через плаценту.

Метаболизм и выведение

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

Элиминация активного колистина охарактеризована не полностью. Колистин подвергается значительной реабсорбции в почечных канальцах и может выводиться без участия почек или подвергаться почечному метаболизму с потенциалом накопления в почках. Кли-



ренс колистина уменьшается при почечной недостаточности, возможно, из-за увеличения конверсии колестиметата натрия.

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

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

Способы выведения колестиметата натрия при ингаляционном способе введения не изучены.

Абсорбированная часть колестиметата натрия, предположительно, выводится почками в неизменном виде. Неабсорбированная часть после ингаляции, предположительно, выводится с мокротой. У больных кистозным фиброзом, получавших колестиметат натрия в виде ингаляции в дозе 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки на протяжении 3 месяцев, лекарственное средство не было выявлено в моче.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При почечной недостаточности требуется снижение дозы колестиметата натрия для предотвращения накопления лекарственного средства в организме.

Клинические исследования колестиметата натрия не включали достаточное количество пациентов пожилого возраста (65 лет и старше), чтобы определить особенности фармакокинетических параметров. Клинический опыт не выявил различий у пожилых и молодых пациентов. В целом, выбор дозы для пожилого пациента должен быть осторожным, обычно начиная с нижней границы диапазона дозирования, отражающим большую частоту снижения печеночной, почечной или сердечной функции и сопутствующих заболеваний или другой лекарственной терапии. Это лекарственное средство, как известно, в значительной степени выводится почками, и риск токсических реакций на него может быть больше у пациентов с нарушенной функцией почек. Поскольку у пожилых пациентов, скорее всего, почечная функция снижена, следует соблюдать осторожность при подборе дозы, и может быть полезен мониторинг почечной функции.

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

Данные доклинической безопасности

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

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

Показания к применению

Колестат *посредством внутривенного введения* показан для лечения тяжелых инфекций, вызванных чувствительными грамотрицательными аэробными микроорганизмами, у взрослых и детей, включая новорожденных, когда другие методы терапии не применимы.

Колестат *посредством ингаляций* показан для лечения хронической легочной инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, у взрослых и детей с кистозным фиброзом.

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных средств.

Противопоказания

Гиперчувствительность к колестиметату натрия, колестину или полимиксину В.

Меры предосторожности

Применение в период беременности и кормления грудью

Данных о применении колестиметата натрия при беременности недостаточно. По данным исследования однократного применения колестиметат натрия способен проникать через плацентарный барьер, а применение повторных доз может привести к эмбриональной токсичности. Исследования на животных в отношении влияния колестиметата натрия на репродуктивную функцию и развитие потомства недостаточны. Тем не менее, было продемонстрировано, что колестиметат натрия проникает через плаценту и, следовательно, в терапевтической дозе для беременных женщин существует риск токсичности для плода. Лекарственное средство не должно применяться при беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза от его применения оправдывает возможный риск для плода. *В каждом случае лекарственное средство должно применяться под наблюдением врача!*

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

Особые указания

При необходимости следует рассмотреть возможность совместного внутривенного введения колестиметата натрия с другими антибактериальными средствами с учетом восприимчивости возбудителей, а также для предотвращения возникновения их резистентности. Поскольку сообщалось о развитии резистентности к внутривенному введению колестина, когда он используется в качестве монотерапии, следует рассматривать совместное введение Колестата с другими антибактериальными средствами для предотвращения возникновения резистентности.

Клинические данные об эффективности и безопасности внутривенного применения колестиметата натрия ограничены. Рекомендуемые дозы для всех субпопуляций основаны на ограниченных данных (клинических и фармакокинетических/фармакодинамических данных). В частности, имеются ограниченные данные по безопасности использования высоких доз ($> 6\,000\,000$ МЕ/день), использования нагрузочной дозы, а также применения в особых популяциях (пациенты с почечной недостаточностью и дети). Колестат следует использовать только в случаях, когда обычно применяемые антибактериальные средства неэффективны или не могут быть применены.

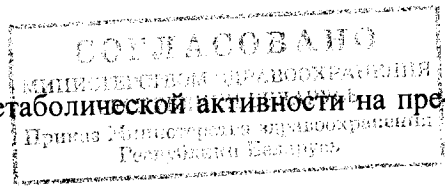
В случае *аллергической реакции* необходимо прекратить лечение колестиметатом натрия и принять соответствующие меры.

Нарушения функций почек

Мониторинг функции почек должен проводиться в начале лечения и регулярно во время терапии у всех пациентов. Доза колестиметата натрия должна быть скорректирована в соответствии с клиренсом креатинина. Пациенты с гиповолемией или получающие другие потенциально нефротоксичные препараты подвергаются повышенному риску нефротоксичности, индуцированной колестином.

Сообщалось о корреляции нефротоксичности с кумулятивной дозой и продолжительностью лечения. Польза продолжительной терапии должна превышать риск потенциальной нефротоксичности.

Колестиметат натрия следует назначать с осторожностью детям до 1 года, поскольку данная группа пациентов характеризуется недостаточной функциональной зрелостью почек.



Также не установлено влияние незрелой почечной и метаболической активности на превращение колестиметата натрия в колестин.

Нейротоксичность

Высокая сывороточная концентрация колестиметата натрия после внутривенного или внутримышечного введения может быть вызвана передозировкой или снижением дозы у пациентов с нарушенной функцией почек и привести к нейротоксичности.

Одновременное введение недеполяризующих миорелаксантов или антибиотиков с аналогичными нейротоксическими эффектами также вызывает нейротоксичность. Снижение дозы колестиметата натрия может улучшить симптомы. Описанные нейротоксические побочные эффекты включают головокружение, временную парестезию на лице, нарушения речи, вазомоторную нестабильность, нарушения зрения, спутанность сознания, психоз и апноэ. Необходимо проводить мониторинг периоральной парестезии и парестезии конечностей, поскольку они являются симптомами передозировки.

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

Поскольку колестиметат натрия снижает высвобождение ацетилхолина, Колистат следует применять у пациентов с миастенией гравис с осторожностью и только в случае крайней необходимости.

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

Антибиотик-ассоциированный и псевдомембранозный колиты, которые могут отмечаться для всех антибактериальных лекарственных средств, могут возникнуть и при применении колестиметата натрия. Степень их тяжести может варьироваться от легкой до опасной для жизни. При возникновении диареи во время применения колестиметата натрия терапию следует прекратить и назначить средства для лечения *Clostridium difficile*. Не следует назначать лекарственные средства, ингибирующие перистальтику.

Не следует применять Колистат в качестве ингаляционной монотерапии при лечении обострений хронических инфекций, вызванных *P.aeruginosa*. При ингаляционном применении колестиметата натрия могут возникать бронхоспазмы, которые можно предотвратить или купировать с помощью соответствующих β_2 -агонистов. Поэтому введение первой дозы Колистата следует осуществлять под наблюдением опытного медицинского персонала, при этом применение бронхолитиков, если это входит в режим лечения больного, должно предшествовать ингаляционному применению Колистата. Если применение β_2 -агонистов не эффективно, лечение Колистатом следует прекратить.

Рекомендуется проводить мониторинг показателей объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) до и после ингаляции лекарственного средства. Если у больного проявляются признаки медикаментозно обусловленной бронхиальной обструкции, при следующем применении Колистата следует повторить пробу (ОФВ₁), добавив бронхолитик.

Ингаляционное применение колестиметата натрия может усиливать кашель, поэтому следует тщательно оценивать соотношение риска и пользы в случае применения при кровохаркании.

Необходимо делать перерыв между ингаляциями дорназы альфа и ингаляцией Колистата. При лечении колестиметатом натрия возможно появление штаммов устойчивых микроорганизмов. Восстановление эффективности лекарственного средства возможно после отмены и/или модификации терапии.

Способ применения и дозы

Колистат применяют парентерально и в виде ингаляций.

Парентеральное применение

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

Доза изразува во меѓународни единици (МЕ) колистиметат натриј. Таблица перевода МЕ во милиграми (мг) колистиметат натриј, а исто така во мг активниот основани (колистин) е дадена на крајот на овој дел.

Режим дозирања

Следувајќи дози се препорачани на основање на ограничени податоци од популационата фармакокинетика на пациенти во критичко состојание.

Взрасли и подростки

Рекомендуваната поддржувајќа дневна доза изнесува 9 000 000 МЕ во 2-3 введения. За пациенти во критичко состојание нагрозната доза треба да изнесува 9 000 000 МЕ. Оптималниот временски интервал пред воведување на првата поддржувајќа доза не е установен.

По податоци од моделирање во некои случаи за пациенти со добра функција на бубрези може да се потребат нагрозни и поддржувајќи дози до 12 000 000 МЕ. Иако клиничкиот искуство за употреба на такви дози е ограничено, а безбедноста не е установена.

Нагрозната доза се користи кај пациенти со нормална функција на бубрези, исто така и кај пациенти со бубрежна недостатоци, во тој број наоѓајќи се на замянителна бубрежна терапија.

Применение при нарушени функција на бубрези

Необходно е коректирање на дозите при бубрежна недостатоци, но податоци од фармакокинетички истражувања кај пациенти со нарушена функција на бубрези се многу ограничени. Пациенти со нарушени функција на бубрези (клиренс на креатинин < 50 мл/мин) се препорачува да се намали дозите. Се препорачува периодичност на воведување на лековитото средство – 2 пати на ден.

Клиренс на креатинин (мл/мин)	Дневна доза
< 50-30	5 500 000 - 7 500 000 МЕ
< 30-10	4 500 000 - 5 500 000 МЕ
< 10	3 500 000 МЕ

Хемодијализа и непрекината хемо(дија)филтрација

Колистин е способен да проникне преку полупроницаема мембрана при обична хемодијализа и непрекината вено-венозна хемофилтрација или хемодијафилтрација (НВВГФ или НВВГДФ). Податоци од популационата фармакокинетика кај пациенти, получавајќи замянителна бубрежна терапија, се многу ограничени. Четких препорачања за режим на дозирање не постојат.

За пациенти, наоѓајќи се на хемодијализа, се препорачува следниот режим на дозирање:
 – денови без хемодијализа: 2 250 000 МЕ на ден (2 200 000 - 2 300 000 МЕ/ден);
 – денови на хемодијализа: 3 000 000 МЕ на ден – лековитото средство треба да се воведува по завршување на хемодијализа. Дневната доза треба да се дели на 2 введения.

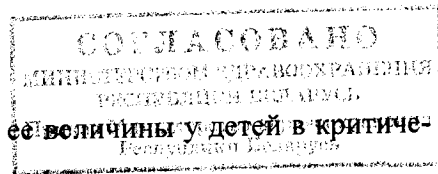
При НВВГФ или НВВГДФ режим на дозирање одговара на режим на дозирање кај пациенти со нормална функција на бубрези. Дневната доза треба да се дели на 3 введения. Пациенти со нарушени функција на бубрези треба да се назначат со опрежноста, така како што податоци за употреба на колистиметат натриј кај такви пациенти не постојат. Корекција на дозите за *пожилы пациенти* со нормална функција на бубрези не е потребна.

Податоци за режим на дозирање кај *детј* се ограничени. При избор на режим на дозирање кај деца треба да се земе предвид зрелоста на бубрези. Доза треба да се установи извршно од безжировата маса на телото.

Деца со маса на телото ≤40 кг назначуваат 75 000 - 150 000 МЕ/кг на ден; дневната доза треба да се дели на 3 введения.

Режим на дозирање кај деца со маса на телото > 40 кг одговара на режим на дозирање кај врзрасли.

Соопшало се за употреба на дози, превишувајќи 150 000 МЕ/кг на ден, кај деца со кистозен фиброзо.



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

У детей с нарушениями функции почек рекомендации по дозированию не установлены.

Способ применения

Парентеральное применение

Колистат применяется внутривенно путем медленной инфузии в течение 30-60 минут.

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

Таблица пересчета дозы

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

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

Содержание действующего вещества		≈ масса колистиметата натрия (мг)*
МЕ колистиметата натрия	≈ мг основания колистина	
12 500	0,4	1
150 000	5	12
1 000 000	34	80
4 500 000	150	360
9 000 000	300	720

* Номинальная активность действующего вещества = 12500 МЕ/мг.

Ингаляционное применение

Для местного лечения инфекций нижних дыхательных путей лекарственное средство применяют в виде ингаляции. Курс лечения определяется индивидуально и зависит от клинического состояния больного. Ингаляционное применение колистиметата натрия необходимо проводить под наблюдением врача, который имеет достаточный опыт его применения.

Взрослым, подросткам и детям от 2 лет Колистат назначают в дозе 1 000 000 МЕ - 2 000 000 МЕ 2-3 раза в сутки (до 6 000 000 МЕ в сутки).

Детям до 2 лет Колистат назначают в дозе 500 000 МЕ - 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки (до 2 000 000 МЕ в сутки).

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

Коррекция дозы *пожилым пациентам, пациентам с нарушениями функции печени, пациентам с нарушениями функции почек* не требуется, однако при назначении Колистата пациентам с нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность.

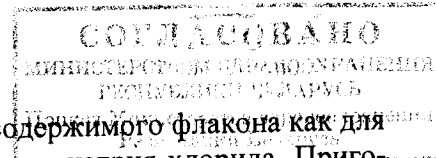
Правила приготовления и введения растворов

Лекарственное средство не содержит консервантов, поэтому при приготовлении растворов необходимо соблюдать стандартные правила асептики.

Парентеральное применение

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

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



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

Раствор для в/в инфузии следует использовать сразу после приготовления!

Неиспользованный остаток раствора лекарственного средства подлежит утилизации.

Во избежание введения дозы меньше требуемой, лекарственное средство должно быть полностью растворено. Приготовленный раствор должен быть тщательно извлечен из флакона!

Ингаляционное применение

Для приготовления гипотонического раствора для ингаляций содержимое флакона предварительно растворяют в воде для инъекций, для изотонического раствора – в смеси 50:50 воды для инъекций и 0,9% раствора натрия хлорида, для гипертонического раствора – в 0,9% растворе натрия хлорида. Объем восстановленного раствора определяется инструкцией по применению небулайзера и обычно составляет не более 4 мл. Необходимое количество приготовленного раствора переливают в распылитель, который присоединяется к устройству для подачи воздуха/кислорода.

Для использования антибиотиков в виде аэрозоля рекомендуются спреевые распылители (струйного типа или ультразвуковые), которые при использовании с соответствующим компрессором создают вдыхаемые частицы диаметром не более 5 мкм (для наиболее эффективного поглощения легкими). При использовании распылителя и компрессора необходимо следовать инструкциям производителя устройства.

Процедуру ингаляции лекарственного средства пациент выполняет в положении сидя или стоя строго вертикально в нормальном, спокойном состоянии, производя как можно более глубокие вдохи через мундштук небулайзера. Для облегчения вдоха через рот можно использовать зажим для носа.

После каждого использования мундштук следует промыть и продезинфицировать, соблюдая инструкции производителя.

Больным, получающим бронходилататоры, следует проводить ингаляции Колистатом непосредственно после их применения, а также после физиотерапевтических процедур на грудной клетке.

Свежеприготовленные растворы для в/в болюсной инъекции и ингаляции во флаконах производителя сохраняют свою физическую и химическую стабильность в течение 24 часов в защищенном от света месте при температуре 2-8 °С (холодильник). С микробиологической точки зрения лекарственное средство следует применять немедленно, иначе ответственность за время и условия хранения в процессе применения возлагается на потребителя.

Неиспользованный остаток раствора лекарственного средства подлежит утилизации.

Побочное действие

Парентеральное применение

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

Ниже приведен перечень побочных реакций в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. При указании частоты использованы следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – кожная сыпь, анафилактические реакции, медикаментозная лихорадка. При выявлении таких реакций применение колистиметата натрия должно быть прекращено.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – нейротоксичность (может быть связана с передозировкой, плохо подобранной дозой у пациентов с почечной недостаточностью и сопутствующим применением нейромышечных блокаторов или других лекарственных средств с подобными неврологическими эффектами; снижение дозы может способствовать уменьшению этих симптомов); редко – вазомоторная нестабильность, нечленораздельная речь, нарушение зрения, спутанность сознания или психоз; частота неиз-

вестна – остановка дыхания, транзиторные нарушения чувствительности (парестезия лица, головокружение), сонливость, атаксия. У больных кистозным фиброзом могут наблюдаться неврологические реакции умеренной степени (у 27% пациентов), которые проходят самостоятельно в процессе лечения или после его прекращения.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: частота неизвестна – желудочно-кишечные расстройства.

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто – нарушение функций почек; редко – почечная недостаточность. Нарушение функций почек обычно возникает после применения доз, превышающих рекомендованные у пациентов с нормальной функцией почек, или в связи с недостаточно сниженной дозой лекарственного средства у пациентов с почечной недостаточностью, или вследствие сопутствующего применения других нефротоксических лекарственных средств. Данные побочные реакции обычно обратимы и проходят после прекращения терапии. У больных кистозным фиброзом, применяющих рекомендованные дозы лекарственного средства, реакции нефротоксичности возникают редко (менее чем в 1% случаев). Признаки нефротоксичности могут возникать у тяжелобольных госпитализированных пациентов без диагностированного кистозного фиброза (около 20%).

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

Ингаляционное применение

Наиболее частые нежелательные побочные эффекты после ингаляции колестиметата натрия – кашель и бронхоспазм (примерно у 10% пациентов).

Вероятность побочных эффектов может варьироваться в зависимости от возраста, функции почек и зависит от общего состояния пациента.

Воспаление глотки и рта может быть вызвано повышенной чувствительностью или суперинфекцией, вызванной *Candida spp.*

Инфекционные и паразитарные заболевания: частота неизвестна – кандидоз полости рта.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, такие как кожная сыпь. При проявлении реакций гиперчувствительности применение колестиметата натрия должно быть прекращено.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – рефлекторный кашель, бронхоспазм.

Общие нарушения и реакции в месте введения: частота неизвестна – боль в глотке и ротовой полости.

Сообщение о нежелательных побочных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

Если у пациента возникают какие-либо нежелательные реакции, ему рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в инструкции по медицинскому применению. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные средства, включая сообщения о неэффективности лекарственных средств. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности лекарственного средства.

Передозировка

Передозировка колестиметата натрия может быть причиной нейромышечной блокады, которая, в свою очередь, может привести к мышечной слабости, одышке и возможной остановке дыхания. Передозировка также может вызвать острую почечную недостаточ-

ность, характеризующуюся снижением мочевого выделения и мочевины и креатинина в сыворотке крови.

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

При ингаляционном использовании лекарственного средства поступление колестиметата натрия в системный кровоток и, следовательно, риск развития интоксикации крайне незначительны. Данных о развитии подобных реакций нет.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

С особой осторожностью следует применять Колистат одновременно с потенциально нейротоксическими и/или нефротоксическими лекарственными средствами.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении колестиметата натрия в различных лекарственных формах, так как информация о возможной итоговой токсичности ограничена.

Следует учитывать возможное лекарственное взаимодействие при одновременном применении колестиметата натрия с лекарственными средствами, ингибирующими или индуцирующими ферменты, метаболизирующие данное лекарственное средство, или с лекарственными средствами, являющимися субстратом для почечного метаболизма.

Поскольку колестин воздействует на высвобождение ацетилхолина, следует применять с осторожностью недеполяризующие миорелаксанты у пациентов, получающих колестиметат натрия, так как он может пролонгировать эффект миорелаксантов.

Одновременное применение колестиметата натрия и макролидов, таких как азитромицин и кларитромицин, или фторхинолонов, таких как норфлоксацин или ципрофлоксацин, следует назначать с осторожностью у пациентов с миастенией гравис.

С особой осторожностью следует применять нейромышечные блокаторы у пациентов, которые получают колестиметат натрия.

При одновременном применении колестиметата натрия в виде ингаляции с ингаляционными средствами для наркоза, миорелаксантами центрального и периферического действия и аминокликозидами возрастает риск блокады нервно-мышечной передачи.

Данные относительно взаимодействия колестиметата натрия с другими лекарственными средствами *in vivo*, а также механизма его выведения из организма ограничены. В исследованиях человеческих гепатоцитов *in vitro* колестиметат натрия или колестин не индуцировали активность ни одного из протестированных P450 (CYP) ферментов (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 3A4/5).

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

Условия хранения и срок годности

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Лекарственное средство отпускается по рецепту врача.

Упаковка

2 000 000 МЕ во флаконе для инъекций объемом 10 мл. Флаконы укупорены пробками резиновыми и обкатаны колпачками алюминиевыми с пластмассовой крышкой с маркировкой «FLIP OFF» или без маркировки.

По 5 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке или по 36 флаконов вместе с инструкциями по медицинскому применению в коробке (упаковка для стационаров).

Информация о производителе

ООО «ТрайплФарм», ул. Минская, д. 2Б, 223141, г. Логойск, Минская обл., Республика Беларусь, тел./факс: (+375) 1774 43 181, e-mail: triplepharm@gmail.com

