

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

КОЛИСТАТ порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 1 000 000 МЕ



Торговое название Колистат.

Международное непатентованное название Colistin.

Лекарственная форма Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

Описание Белый или почти белый порошок.

Состав на 1 флакон

Колистиметата натрия – 1 000 000 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 колистиметат натрия, который представляет собой производное метансульфоновой кислоты колистина.

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 колистиметата 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 колистиметату 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.

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. Клиренс колистина уменьшается при почечной недостаточности, возможно, из-за увеличения конверсии колистиметата 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 колистиметата 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 критических состояниях период полувыведения увеличивается до 9-18 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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

Клинические исследования колистиметата натрия не включали достаточное количество пациентов пожилого возраста (65 лет и старше), чтобы определить особенности фарма-

кокинетических 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 колистиметата натрия отсутствуют. Установлено, что колистиметат натрия вызывает хромосомные аберрации 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 колистиметата 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

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

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных средств.

Противопоказания

Гиперчувствительность к колистиметату натрия, колистину или полимиксину В.

Меры предосторожности

Применение в период беременности и кормления грудью

Данных о применении колистиметата натрия при беременности недостаточно. По данным исследования однократного применения колистиметат натрия способен проникать через плацентарный барьер, а применение повторных доз может привести к эмбриональной токсичности. Исследования на животных в отношении влияния колистиметата натрия на репродуктивную функцию и развитие потомства недостаточны. Тем не менее, было продемонстрировано, что колистиметат 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!*

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами
Колистиметат натрия может оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Во время парентерального введения колистиметата натрия возможны нейротоксические эффекты, такие как головокружение, спутанность со-

знания или помутнение зрения. Пациентам следует воздерживаться от указанных видов деятельности, если возникают эти побочные эффекты.

Особые указания

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

Клинические данные об эффективности и безопасности внутривенного применения колистиметата 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). Колистат следует использовать только в случаях, когда обычно применяемые антибактериальные средства неэффективны или не могут быть применены.

В случае *аллергической реакции* необходимо прекратить лечение колистиметатом 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 колистиметата натрия должна быть скорректирована в соответствии с клиренсом креатинина. Пациенты с гиповолемией или получающие другие потенциально нефротоксичные лекарственные средства подвергаются повышенному риску нефротоксичности, индуцированной колистином.

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

Колистиметат 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 колистиметата натрия в колистин.

Нейротоксичность

Высокая сывороточная концентрация колистиметата 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 колистиметата натрия может улучшить симптомы. Описанные нейротоксические побочные эффекты включают головокружение, временную парестезию лица, 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 колистиметат 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 колистиметата натрия. Нарушение функции почек увеличивает вероятность возникновения апноэ и нейромышечной блокады после введения колистиметата натрия.

Антибиотик-ассоциированный и псевдомембранозный колиты, которые могут отмечаться для всех антибактериальных лекарственных средств, могут возникнуть и при применении

колистиметата натрия. Степень их тяжести может варьироваться от легкой до опасной для жизни. При возникновении диареи во время применения коллистиметата натрия терапию следует прекратить и назначить лекарственные средства для лечения *Clostridium difficile*. Не следует назначать лекарственные средства, ингибирующие перистальтику.

Способ применения и дозы

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

Доза выражается в международных единицах (МЕ) коллистиметата натрия. Таблица перевода МЕ в миллиграммы (мг) коллистиметата натрия, а также в мг активного основания (колистина) приведена в конце данного раздела.

Режим дозирования

Следующие дозы рекомендованы на основании ограниченных данных популяционной фармакокинетики у пациентов в критическом состоянии.

Взрослые и подростки

Рекомендуемая поддерживающая суточная доза составляет 9 000 000 МЕ в 2-3 введения.

Для пациентов в критическом состоянии нагрузочная доза должна составлять 9 000 000 МЕ. Оптимальный временной интервал перед введением первой поддерживающей дозы не установлен.

По данным моделирования в некоторых случаях для пациентов с хорошей функцией почек могут потребоваться нагрузочные и поддерживающие дозы до 12 000 000 МЕ. Однако клинический опыт применения таких доз крайне ограничен, и безопасность не установлена.

Нагрузочная доза применяется как у пациентов с нормальной функцией почек, так и у пациентов с почечной недостаточностью, в том числе находящихся на заместительной почечной терапии.

Применение при нарушении функции почек

Необходимы корректировки дозы при почечной недостаточности, но данные фармакокинетических исследований у пациентов с нарушенной функцией почек очень ограничены.

Пациентам с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 50 мл/мин) показано снижение дозы. Рекомендованная периодичность введения лекарственного средства – 2 раза в день.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Суточная доза
< 50-30	5 500 000 - 7 500 000 МЕ
< 30-10	4 500 000 - 5 500 000 МЕ
< 10	3 500 000 МЕ

Гемодиализ и непрерывная гемо(диа)фильтрация

Колистин способен проникать через полупроницаемую мембрану при обычном гемодиализе и непрерывной вено-венозной гемофильтрации или гемодиофильтрации (НВВГФ или НВВГДФ). Данные популяционной фармакокинетики у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, очень ограничены. Четких рекомендаций по режиму дозирования нет.

Для пациентов, находящихся на гемодиализе, рекомендован следующий режим дозирования:

- дни без гемодиализа: 2 250 000 МЕ в сутки (2 200 000 - 2 300 000 МЕ/сутки);
- дни гемодиализа: 3 000 000 МЕ в сутки – лекарственное средство следует вводить после гемодиализа. Суточную дозу необходимо делить на 2 введения.

При НВВГФ или НВВГДФ режим дозирования соответствует режиму дозирования у пациентов с нормальной функцией почек. Суточную дозу необходимо делить на 3 введения.

Пациентам с нарушениями функции печени коллистиметат натрия следует назначать с осторожностью, так как данных о применении коллистиметата натрия у таких пациентов нет.

Коррекция дозы для пожилых пациентов с нормальной функцией почек не требуется.

Данные о режиме дозирования у *детей* ограничены. При выборе режима дозирования у детей необходимо учитывать зрелость почек. Доза должна быть установлена исходя из безжировой массы тела.

Детям с массой тела ≤ 40 кг назначают 75 000 - 150 000 МЕ/кг в сутки; суточную дозу необходимо делить на 3 введения.

Режим дозирования у детей с массой тела > 40 кг соответствует режиму дозирования у взрослых.

Сообщалось о применении доз, превышающих 150 000 МЕ/кг в сутки, у детей с кистозным фиброзом.

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

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.

Правила приготовления и введения растворов

Лекарственное средство не содержит консервантов, поэтому при приготовлении растворов необходимо соблюдать стандартные правила асептики. Растворитель следует вводить во флакон медленно, осторожно покачивая флакон до образования прозрачного раствора, избегая появления пены.

Колистат следует вводить в виде *в/в болюсной инъекции* в течение 5 минут 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% раствора натрия хлорида. 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!

Во избежание введения дозы меньше требуемой, лекарственное средство должно быть полностью растворено.

Приготовленный раствор должен быть тщательно извлечен из флакона!

Свежеприготовленный раствор для *в/в болюсной инъекции* во флаконе производителя сохраняет свою физическую и химическую стабильность в течение 24 часов в защищенном от света месте при температуре 2-8 °С (холодильник). С микробиологической точки зре-

ния 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

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 колестиметата 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 неизвестна – 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.

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, способна привести к мышечной слабости, одышке и остановке дыхания. Передозировка может стать причиной острой почечной недостаточности, которая характеризуется снижением мочевыделения, а также ростом концентрации азота мочевины и креатинина в плазме 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

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.

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).

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

1 000 000 ME во флаконе для инъекций объемом 10 мл. Флаконы укупорены пробками резиновыми и обкатаны колпачками алюминиевыми с пластмассовой крышечкой 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

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