

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ванкомицин, 500 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий и приема внутрь.

Ванкомицин, 1000 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий и приема внутрь.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ванкомицин.

Ванкомицин, 500 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий и приема внутрь

Каждый флакон содержит 500,0 мг ванкомицина (в виде гидрохлорида).

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 50 мг ванкомицина (в виде гидрохлорида).

Ванкомицин, 1000 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий и приема внутрь

Каждый флакон содержит 1000,0 мг ванкомицина (в виде гидрохлорида).

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 50 мг ванкомицина (в виде гидрохлорида).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий и приема внутрь.

Ванкомицин, 500 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий и приема внутрь

Белый или белый с желтоватым, розоватым или коричневатым оттенком порошок или порошок с фрагментами пористой массы, или сухая пористая масса в виде таблетки, цельная или раскрошенная.

Ванкомицин, 1000 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий и приема внутрь

Белый или белый с желтоватым, розоватым или коричневатым оттенком порошок или порошок с фрагментами пористой массы, или сухая пористая масса в виде таблетки, цельная или раскрошенная.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ванкомицин показан к применению у взрослых и детей с рождения.

Для внутривенных инфузий

Ванкомицин применяется при серьезных или тяжелых инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами, в том числе *Staphylococcus spp.* (включая пенициллиназообразующие и метициллин-резистентные штаммы), *Streptococcus spp.* (включая штаммы, резистентные к пенициллину), при аллергической реакции на пенициллин, при непереносимости или отсутствии ответа на лечение другими антибиотиками, включая пенициллины или цефалоспорины; при инфекциях, вызванных микроорганизмами, чувствительными к ванкомицину, но устойчивыми к другим противомикробным препаратам.

— Эндокардит:

- эндокардит, вызванный *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis* (монотерапия, комбинированная терапия с аминогликозидами);
- эндокардит, вызванный энтерококками (в т.ч. *Enterococcus faecalis*; в качестве комбинированной терапии с аминогликозидами);
- ранний эндокардит, вызванный *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp.* после протезирования клапана (в комбинации с рифампицином, аминогликозидами /обоими антибиотиками);
- профилактика бактериального эндокардита у пациентов с реакциями гиперчувствительности к антибиотикам пенициллинового ряда и заболеваниями клапанов сердца (перед стоматологическими и хирургическими процедурами).

— Сепсис.

— Инфекции костей и суставов (в том числе остеомиелит).

— Инфекции центральной нервной системы (в том числе менингит).

— Инфекции нижних дыхательных путей (пневмонии, абсцесс легкого).

— Осложненные инфекции кожи и мягких тканей.

Для приема внутрь

— Псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*.

— Энтероколит, вызванный *Staphylococcus aureus*.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Внутривенная инфузия

Взрослым с нормальной функцией почек препарат следует вводить внутривенно (в/в) по 2000 мг в сутки (по 500 мг каждые 6 часов или по 1000 мг каждые 12 часов).

Каждую дозу следует вводить со скоростью не более 10 мг/мин и в течение не менее 60 минут.

Максимальная разовая доза – 1000 мг, максимальная суточная доза – 2000 мг.

Продолжительность терапии

Продолжительность лечения зависит от типа и тяжести инфекции и от индивидуального клинического ответа. Рекомендуемая продолжительность терапии приведена в таблице ниже:

Показание	Продолжительность терапии
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей: – без некроза – некротизирующие	От 7 до 14 дней От 4 до 6 недель*
Инфекции костей и суставов	От 4 до 6 недель**
Внебольничная пневмония	От 7 до 14 дней
Внутрибольничная пневмония (включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких)	От 7 до 14 дней
Инфекционный эндокардит	От 4 до 6 недель***

* введение необходимо продолжать до тех пор, пока не пройдет необходимость в санации раны, до клинического улучшения состояния пациента и отсутствия повышенной температуры в течение 48–72 часов;

** для лечения инфекций протезированных суставов следует рассмотреть более длительные курсы лечения пероральным препаратом;

*** продолжительность лечения и потребность в комбинированной терапии зависит от типа клапана и микроорганизма.

Прием внутрь

Ванкомицин может применяться перорально для лечения псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile* вследствие применения антибиотиков, а также для лечения стафилококкового энтероколита. Внутривенное введение препарата не имеет преимуществ для лечения данных заболеваний. Ванкомицин не эффективен при приеме внутрь в случае других типов инфекций.

Препарат следует применять по 500–2000 мг 3–4 раза/сутки.

Общая суточная доза не должна превышать 2000 мг.

Продолжительность терапии

Продолжительность лечения – от 7 до 10 дней.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В результате сниженной функции почек может потребоваться значительное снижение дозы.

Следует регулярно контролировать концентрацию ванкомицина в плазме крови.

Пациенты с ожирением

Препарат назначается в обычных дозах.

Пациенты с нарушением функции почек

Этой категории пациентов необходимо индивидуально подбирать дозу. С целью подбора дозы ванкомицина для этой группы пациентов можно использовать клиренс креатинина (КК) сыворотки. Коррекция может осуществляться путем увеличения интервалов между введениями, либо уменьшением разовой дозы препарата.

Таблица доз ванкомицина для пациентов с нарушенной функцией почек

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза ванкомицина (мг/24 ч)
100	1545
90	1390
80	1235
70	1080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

Эту таблицу нельзя применять для определения дозы препарата при анурии.

Таким пациентам следует назначать начальную дозу 15 мг/кг массы тела для быстрого создания терапевтических концентраций препарата в сыворотке. Доза, необходимая для поддержания стабильной концентрации препарата, составляет 1,9 мг/кг/сутки. При анурии рекомендуется вводить по 1000 мг каждые 7–10 дней.

Коррекция путем увеличения интервалов между введениями

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза ванкомицина	Интервал между дозами
> 80	500 мг или 1000 мг	12 часов
80–50	1000 мг	24 часа
50–10	1000 мг	3–7 суток
< 10 (анурия)	1000 мг	7–14 суток

Пациенты с почечной недостаточностью тяжелой степени

Целесообразно вводить поддерживающие дозы 250–1000 мг один раз в несколько дней:

при КК 10–50 мл/мин – 1000 мг каждые 3–7 дней;

при КК < 10 мл/мин – 1000 мг каждые 7–14 дней;

при анурии рекомендуется доза 1000 мг каждые 7–10 дней.

Когда известна только концентрация креатинина в сыворотке крови, для вычисления КК можно использовать представленную ниже формулу:

Для мужчин = $\frac{\text{Масса тела, кг} \times (140 - \text{возраст (лет)})}{72 \times \text{концентрация креатинина в сыворотке крови, мг /100 мл}}$

Для женщин: полученный результат умножается на 0,85.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Начальная доза (при использовании high-flux мембраны) составляет 20–25 мкг/кг. Поддерживающие дозы должны вводиться на основании показателей остаточной концентрации препарата в плазме крови (доза корректируется с целью поддержания остаточной концентрации препарата приблизительно 15–20 мкг/мл).

Ванкомицин эффективно удаляется при проведении гемодиализа с использованием high-flux мембран (таких как полисульфон). При использовании мембран с нормальной проницаемостью (low-flux мембран) ванкомицин выводится плохо.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы не требуется.

Периоперационная профилактика бактериального эндокардита во всех возрастных группах

Начальная рекомендуемая доза составляет 15 мг/кг перед проведением анестезии. В зависимости от продолжительности операции может потребоваться введение повторной дозы.

Дети

Внутривенная инфузия

Новорожденные дети

Начальная доза составляет 15 мг/кг, затем по 10 мг/кг каждые 12 часов в течение первой недели жизни. Начиная со второй недели жизни – каждые 8 часов до достижения возраста одного месяца. Каждую дозу следует вводить в течение не менее 60 мин.

При назначении новорожденным желателен контроль за концентрацией ванкомицина в плазме крови.

Максимальная разовая доза для новорожденных составляет 15 мг/кг массы тела.

Суточная доза для ребенка не должна быть выше суточной дозы для взрослого (2000 мг).

Дети в возрасте от 1 месяца до 12 лет

Препарат следует вводить внутривенно по 10 мг/кг каждые 6 часов. Каждую дозу следует вводить в течение не менее 60 минут.

Дети от 12 до 18 лет

Режим дозирования для детей от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Прием внутрь

Рекомендуемая доза – 40 мг/кг 3–4 раза/сутки. Общая суточная доза не должна превышать 2000 мг.

Продолжительность терапии

Продолжительность лечения – от 7 до 10 дней.

Способ применения

Применяется внутривенно инфузионно или внутрь.

При внутривенном введении ванкомицина рекомендуемая концентрация составляет не более 5 мг/мл и скорость введения – не более 10 мг/мин.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к ванкомицину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- неврит слухового нерва;
- I триместр беременности и период лактации (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Нарушение слуха (в т. ч. в анамнезе), почечная недостаточность, беременность (II и III триместр), пациенты с аллергией на тейкопланин (возможность перекрестной аллергии).

Особые указания

Из-за болезненности инъекций и возможного развития некроза тканей в месте введения **ванкомицин нельзя вводить в внутримышечно и внутривенно болюсно!**

Препарат следует применять с осторожностью пациентам с ослабленным слухом (в том числе в анамнезе) и почечной недостаточностью (ввиду возможного развития ототоксических и нефротических эффектов), пациентам с аллергией на тейкопланин (возможность перекрестной аллергии), во II и III триместрах беременности.

Быстрое введение (например, в течение нескольких минут) ванкомицина может сопровождаться выраженным снижением артериального давления и, в редких случаях – остановкой сердца. Ванкомицин следует вводить в виде разведенного раствора в течение не менее 60 минут, чтобы избежать побочных реакций, связанных с инфузией.

У некоторых пациентов с воспалительными заболеваниями слизистой оболочки кишечника возможна значительная системная абсорбция при приеме ванкомицина внутрь, поэтому

возможен риск развития побочных реакций, связанных с пероральным применением ванкомицина.

Из-за потенциальной ототоксичности и нефротоксичности ванкомицин следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью (рекомендуется контролировать концентрации ванкомицина в плазме крови), поскольку при высоких, сохраняющихся длительное время концентрациях препарата в крови возможно повышение риска проявления токсического действия препарата. Максимальная концентрация не должна превышать 40 мкг/мл, минимальная – 10 мкг/мл, концентрации свыше 80 мкг/мл считаются токсичными. Для пациентов с почечной недостаточностью дозы ванкомицина следует устанавливать индивидуально. Пациентам, получающим ванкомицин, необходимо периодически проводить анализ крови и контролировать функцию почек (общий анализ мочи, показатели креатинина и азота мочевины).

Ванкомицин следует назначать с осторожностью пациентам с аллергией на тейкопланин, так как были зарегистрированы случаи перекрестной аллергии.

Ванкомицин является раздражающим веществом, поэтому диффузия растворенного препарата через сосудистую стенку может вызывать некроз прилегающих тканей. Наблюдались тромбофлебиты, хотя вероятность их развития может быть уменьшена за счет медленного введения разбавленных растворов (с концентрацией 2,5–5,0 мг/мл) и чередования мест введения препарата.

Длительное применение ванкомицина может привести к появлению устойчивых штаммов бактерий и развитию суперинфекции.

В редких случаях сообщалось о развитии псевдомембранозного колита, связанного с *Clostridium difficile*, у пациентов, получавших ванкомицин внутривенно. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Ванкомицин плохо всасывается после перорального приема, поэтому может назначаться перорально только для лечения стафилококкового энтероколита и псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*.

Дети

При назначении новорожденным (в том числе недоношенным) рекомендуется контроль концентрации ванкомицина в плазме крови.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Анестетики

При одновременном применении ванкомицина и анестетиков отмечались эритема и анафилактикоидные реакции (в том числе снижение артериального давления, сыпь,

крапивница и зуд). Введение ванкомицина в виде 60-минутной инфузии перед индукцией анестетика может снизить вероятность возникновения этих реакций.

Миорелаксанты

Если ванкомицин вводят во время или сразу после операции, при одновременном применении миорелаксантов (например, суксаметония йодида), то их эффекты (нервно-мышечная блокада) могут быть усилены и продлены.

Другие ототоксичные и/или нефротоксичные препараты

При одновременном и/или последовательном применении других потенциально ототоксичных и/или нефротоксичных препаратов (аминогликозиды, амфотерицин В, ацетилсалициловая кислота или другие салицилаты, бацитрацин, капреомицин, кармустин, паромомицин, циклоспорин, «петлевые» диуретики, полимиксин В, цисплатин, этакриновая кислота) требуется проведение тщательного контроля за возможным развитием симптомов ототоксичности и нефротоксичности.

Колестирамин снижает активность ванкомицина (при приеме внутрь).

Антигистаминные средства, меклозин, фенотиазины, тиоксантены могут маскировать симптомы ототоксического действия ванкомицина (шум в ушах, вертиго).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные по безопасности применения ванкомицина при беременности отсутствуют. Оценка результатов экспериментальных исследований на животных не выявила влияния ванкомицина на развитие эмбриона, плода и течение беременности.

В контролируемых клинических исследованиях ванкомицин вводили внутривенно беременным женщинам с тяжелой стафилококковой инфекцией. Ванкомицин был обнаружен в пуповинной крови. Случаев нейросенсорной тугоухости или нефротоксичности, связанных с ванкомицином, отмечено не было. Один новорожденный ребенок, чья мать получала ванкомицин в III триместре беременности, страдал кондуктивной тугоухостью, что не было связано с приемом ванкомицина. Поскольку количество пациентов в этом исследовании было ограничено и ванкомицин вводили женщинам только во II и III триместрах беременности, то точных данных о влиянии ванкомицина на плод получено не было.

Ванкомицин следует применять при беременности только в случае крайней необходимости, под контролем концентрации ванкомицина в крови, чтобы минимизировать риск токсического воздействия ванкомицина на плод. Препарат противопоказан к применению в I триместре беременности.

Применение препарата Ванкомицин во II и III триместрах беременности возможно только по «жизненным» показаниям в случае, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода (см. разделы 4.2 и 4.3).

Лактация

Ванкомицин выделяется с грудным молоком. При применении препарата в период грудного вскармливания следует прекратить лактацию на время лечения препаратом.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние ванкомицина на управление транспортными средствами и занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не изучено. Однако следует учитывать, что применение ванкомицина может сопровождаться таким нежелательным явлением, как головокружение, связанное с падением артериального давления. Пациенты, испытывающие головокружение, должны воздержаться от вождения транспортных средств и работы с потенциально опасными механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

При приеме внутрь всасывание ванкомицина из желудочно-кишечного тракта незначительно. Однако при выраженном воспалении слизистой оболочки кишечника, особенно в сочетании с почечной недостаточностью, могут наблюдаться нежелательные реакции, возникающие при парентеральном введении ванкомицина.

Наиболее частыми побочными реакциями, связанными со слишком быстрой внутривенной инфузией ванкомицина, являются флебит, псевдоаллергические реакции и приливы крови к верхней части тела (синдром «красного человека»).

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлены нежелательные реакции, связанные с применением препарата на основании системно-органных классов и частоты возникновения. Для оценки частоты возникновения побочных эффектов были использованы следующие степени частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	обратимая нейтропения, агранулоцитоз, эозинофилия, тромбоцитопения, панцитопения	редко
---	--	-------

Нарушения со стороны иммунной системы	реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции	редко
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	временная или постоянная потеря слуха	нечасто
	вертиго, шум в ушах, головокружение	редко
Нарушения со стороны сердца	остановка сердца	очень редко
Нарушения со стороны сосудов	снижение артериального давления	часто
	васкулит	редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	одышка, стрidor	часто
Желудочно-кишечные нарушения	тошнота	редко
	псевдомембранозный энтероколит	очень редко
	рвота, диарея	частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	синдром «красного человека», экзантема, воспаление слизистой оболочки, зуд, крапивница	часто
	эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз	очень редко
	лекарственная реакция с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), острый генерализованный экзантематозный пустулез	частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	почечная недостаточность, проявляющаяся в основном увеличением сывороточного креатинина и сывороточной мочевины	часто
	интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность	редко
	острый тубулярный некроз	частота неизвестна

Общие нарушения и реакции в месте введения	флебит, покраснение верхней части тела и лица	часто
	лихорадка, тремор, боль и спазм мышц грудной клетки и спины	редко

Описание отдельных нежелательных реакций

Пост инфузионные реакции

В результате быстрого введения лекарственного средства могут отмечаться постинфузионные реакции: анафилактоидные и анафилактические реакции, включая бронхообструктивный синдром. После прекращения инфузии подобные реакции обычно исчезают в течение от 20 минут до 2 часов. Ванкомицин следует вводить медленно.

Нейт ропения

Обратимая нейтропения обычно начинается через неделю или более после начала внутривенной терапии или после общей дозы более 25 г.

От от оксичность ь

Звон в ушах может предшествовать началу снижения слуха, поэтому его следует рассматривать как показание к прекращению терапии ванкомицином.

Ототоксичность в основном регистрировалась у пациентов, получавших высокие дозы, или у пациентов с одновременным лечением другими ототоксичными лекарственными средствами, такими как аминогликозиды, или тех, у кого было ранее существующее снижение функции почек или слуха.

Буллезное нарушение кож и

Если подозревается буллезное нарушение со стороны кожи, применение ванкомицина следует прекратить и провести специализированную дерматологическую оценку.

Дети

Профиль безопасности у детей и взрослых, как правило, согласуется. Нефротоксичность была описана у детей обычно в связи с одновременным приемом других нефротоксичных лекарственных средств, таких как аминогликозиды.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Усиление выраженности дозозависимых нежелательных реакций.

Лечение

Специфического антидота нет. Рекомендуется отменить препарат или снизить дозу.

Проводят симптоматическую терапию, направленную на поддержание клубочковой фильтрации.

Рекомендуется введение жидкости и контроль плазменных концентраций ванкомицина.

Ванкомицин плохо удаляется при помощи диализа. Имеются сведения о том, что гемофильтрация и гемоперфузия через полисульфоновую ионообменную смолу приводят к увеличению клиренса ванкомицина (см. раздел 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие антибактериальные средства; антибактериальные средства гликопептидной структуры.

Код АТХ: J01XA01.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Ванкомицин является трициклическим гликопептидным антибиотиком, выделенным из *Amycolatopsis orientalis*, который ингибирует синтез клеточной стенки у чувствительных бактерий путем связывания с высоким сродством с D-аланил-D-аланиновым концом клеток-предшественников клеточной стенки. Бактерицидное действие ванкомицина проявляется в способности ингибирования биосинтеза клеточной стенки бактерий, способен изменять проницаемость клеточной мембраны бактерий и изменять синтез рибонуклеиновой кислоты (РНК).

Механизм резистентности и

Приобретенная резистентность к гликопептидам наиболее распространена у энтерококков и основана на приобретении различных комплексов гена *van*, которые модифицируют D-аланил-D-аланиновую мишень в D-аланил-D-лактат или D-аланил-D-серин, которые плохо связывают ванкомицин.

Ванкомицин представляет собой бактерицидный препарат в отношении многих грамположительных бактерий и бактериостатический препарат в отношении *Enterococcus spp.* Бактерицидное влияние на *Enterococcus spp.* достигается комбинированным назначением ванкомицина и аминогликозидов. В некоторых странах наблюдается учащение случаев резистентности, в частности, у энтерококков; особенно опасными являются множественные резистентные штаммы *Enterococcus faecium*.

Перекрестная устойчивость между ванкомицином и антибиотиками других классов отсутствует. Перекрестная резистентность к другим гликопептидным антибиотикам, таким как тейкопланин, существует. Вторичное развитие резистентности во время терапии встречается редко.

Ванкомицин активен в отношении грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis* (включая их гетерогенные метициллин-устойчивые штаммы), *Streptococcus spp.* (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* и другие, включая пенициллин-устойчивые штаммы), *Enterococcus spp.* (в т.ч. *Enterococcus faecalis*), *Clostridium spp.*, *Propionibacterium acnes*, *Actinomyces spp.*, некоторые штаммы *Lactobacillus spp.*, *Rhodococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Listeria monocytogenes*.

In vitro некоторые изолированные штаммы *Enterococcus spp.* и *Staphylococcus spp.* могут проявлять устойчивость к ванкомицину.

В комбинации с гентамицином, тобрамицином, рифампицином, имипенемом наблюдается синергизм действия в отношении *Staphylococcus aureus*. В некоторых случаях при комбинации ванкомицина и рифампицина наблюдается антагонизм действия в отношении штаммов *Staphylococcus spp.*, данная комбинация препаратов проявляет синергизм действия также в отношении некоторых штаммов *Streptococcus spp.*

Ванкомицин не активен *in vitro* в отношении грамотрицательных микроорганизмов, микобактерий и грибов.

Оптимум действия – при pH 8, при снижении pH до 6 эффект резко уменьшается.

Развитие резистентности стафилококков во время проведения терапии встречается очень редко. Значение минимальной подавляющей концентрации (МПК) для большинства чувствительных к антибиотику микроорганизмов менее 5 мкг/мл, значение МПК для устойчивых к ванкомицину штаммов *Staphylococcus aureus* достигает 10–20 мг/л.

При применении внутрь оказывает минимальное системное действие, действует местно на чувствительную микрофлору в желудочно-кишечном тракте (*Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь ванкомицин всасывается в минимальных количествах. Абсорбция препарата незначительно выше при воспалении слизистой оболочки кишечника. У пациентов с воспалением слизистой оболочки кишечника максимальная концентрация препарата в плазме крови после приема 500 мг каждые 6 часов варьируется в пределах от 2,4 до 3 мг/л.

После внутривенного введения ванкомицина в дозе 500 мг пациентам с нормальной функцией почек наиболее высокая концентрация препарата в плазме крови отмечается непосредственно после введения препарата (33 мг/л), через час после введения она снижается до 7,3 мг/л.

После внутривенного введения ванкомицина в дозе 1000 мг концентрация препарата в плазме крови удваивается; непосредственно после введения она составляет от 50 до 60 мкг/мл; через 2 часа от 20 до 25 мг/л; через 11 часов после инфузии концентрация ванкомицина варьирует от 5 до 10 мг/мл.

Распределение

Объем распределения ванкомицина составляет около 60 л/1,73 м² поверхности тела.

Сывороточные концентрации ванкомицина составляют от 10 мг/л до 100 мг/л. Связывание с белками плазмы составляет 30–55 %.

После в/в введения ванкомицин обнаруживается во многих тканях организма (почки, печень, легкие, сердце, стенки сосудов, стенки абсцессов, в ткани ушка предсердия) и жидкостях организма (плевральной, перикардальной, асцитической, перитонеальной, синовиальной жидкостях), а также в моче в концентрациях, ингибирующих рост чувствительных микроорганизмов.

Ванкомицин медленно проникает в спинномозговую жидкость, однако скорость проникновения через гематоэнцефалический барьер прямо пропорционально увеличивается при воспалении мозговых оболочек.

Ванкомицин проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком (см. раздел 4.6).

Биотрансформация

Ванкомицин практически не метаболизируется.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) ванкомицина из плазмы крови в среднем составляет 4–6 часов (3–9 часов) у взрослых пациентов с нормальной функцией почек; у недоношенных детей – 9,8 часа; у новорожденных – 6,7 часа; у детей в возрасте 4 месяцев – 4 часа; у детей в возрасте 3 лет – 2,2–3 часа; у детей в возрасте 7 лет – 2,2 часа. 75–90 % введенной дозы ванкомицина выводится почками за счет клубочковой фильтрации в первые 24 часа в неизмененном виде.

Плазменный клиренс составляет около 0,058 л/кг/ч, а почечный клиренс – около 0,048 л/кг/ч.

В незначительных количествах (менее 5 %) может выводиться с желчью. В небольших количествах выводится при гемодиализе или перитонеальном диализе.

Хотя ванкомицин неэффективно устраняется гемодиализом или перитонеальным диализом, сообщалось об увеличении клиренса ванкомицина при гемоперфузии и гемофильтрации.

Линейность (нелинейность)

Концентрация ванкомицина обычно увеличивается пропорционально увеличению дозы.

Плазменные концентрации при введении нескольких доз аналогичны плазменным концентрациям после введения однократной дозы.

Другие особые группы

Пациенты с нарушением функции почек

Ванкомицин выводится в первую очередь путем клубочковой фильтрации. У пациентов с нарушением функции почек период полувыведения ванкомицина увеличивается, а общий клиренс снижается.

Следовательно, оптимальная доза должна рассчитываться в соответствии с рекомендациями по дозированию (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью фармакокинетика ванкомицина не изменяется.

Беременные женщины

Для достижения терапевтических концентраций в сыворотке у беременных женщин может потребоваться значительно более высокая доза.

Пациенты с избыточной массой тела

У пациентов с избыточным весом распределение ванкомицина может быть изменено из-за увеличения объема распределения. Почечный клиренс и процент связывания с белками плазмы также могут отклоняться. У данной группы пациентов была зафиксирована повышенная концентрация ванкомицина в сыворотке крови по сравнению с взрослыми здоровыми пациентами мужского пола (см. раздел 4.2).

Дети

Фармакокинетика ванкомицина демонстрирует широкую индивидуальную вариабельность у новорожденных. После внутривенного введения объем распределения ванкомицина, как и у взрослых, варьируется от 0,38 до 0,97 л/кг, тогда как клиренс составляет от 0,63 до 1,4 мл/кг/мин. Период полувыведения варьируется от 3,5 до 10 часов, и он дольше, чем у взрослых, что отражает обычные более низкие значения клиренса у новорожденных.

У младенцев и детей старшего возраста объем распределения составляет 0,26–1,05 л/кг, а клиренс колеблется между 0,33–1,87 мл/кг/мин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Раствор ванкомицина имеет низкий pH, что может вызвать физическую или химическую нестабильность при смешивании с другими растворами. Следует избегать смешивания со щелочными растворами.

Растворы ванкомицина и бета-лактамовых антибиотиков являются фармацевтически несовместимыми при смешивании. Вероятность преципитации возрастает с увеличением концентрации ванкомицина. Необходимо тщательно промыть систему для в/в введения между применением данных антибиотиков. Кроме того, рекомендуется снизить концентрацию ванкомицина до 5 мг/мл и менее.

Не рекомендуется смешивать или одновременно использовать раствор ванкомицина с хлорамфениколом, глюкокортикостероидами, метициллином, аминофиллином, цефалоспоридами и фенотербиталом.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Не вскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

После восстановления раствор хранить при температуре не выше 25 °C в течение 24 часов или в холодильнике при температуре от 2 до 8 °C в течение 14 дней.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не хранить при температуре выше 25 °C. Хранить в оригинальной упаковке (пачке/коробке).

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 512,7 мг лиофилизата во флаконы стеклянные номинальной вместимостью 10 мл, по 1025,4 мг лиофилизата во флаконы стеклянные номинальной вместимостью 20 мл, герметично укупоренные бромо-бутиловыми резиновыми пробками, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

По 1, 5 или 10 флаконов укладывают в индивидуальную пачку из картона вместе с инструкцией по медицинскому применению.

По 50 флаконов с приложением инструкций по медицинскому применению в количестве, соответствующем количеству флаконов, укладывают в коробку из картона (для стационаров).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением

Приготовление раствора для инфузий

Раствор лекарственного препарата готовят непосредственно перед введением.

Раствор готовят, прибавляя 10 мл воды для инъекций к 500 мг и 20 мл – к 1000 мг, для получения концентрации 50 мг/мл. Перед использованием раствор препарата разбавляют минимум в 100 мл (растворы, содержащие 500 мг ванкомицина) или в 200 мл (растворы, содержащие 1000 мг ванкомицина) 5 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида. Перед инъекцией приготовленный раствор для парентерального введения следует проверять визуально на наличие механических примесей и изменение цвета.

Концентрация ванкомицина в приготовленных растворах не должна превышать 5 мг/мл.

Стабильность растворов

С микробиологической точки зрения растворы препарата должны быть использованы сразу после приготовления, за исключением случаев, когда приготовление осуществлялось в контролируемых асептических условиях. Если растворы препарата не использованы сразу после приготовления, условия и длительность их хранения являются ответственностью пользователя и не должны превышать указанные выше сроки.

Приготовление раствора для приема внутрь

Соответствующую дозу готовят в 30 мл воды и дают пациенту выпить или вводят через зонд. Для улучшения вкуса раствора к нему можно добавлять обычные пищевые сиропы.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора: 8-800-777-86-04 (бесплатно)

Электронная почта: reception@promomed.pro

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ванкомицин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>