

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ванкомицин.

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

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

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

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

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для инфузий и приема внутрь.

Ллиофилизированный порошок или пористая масса белого или белого с розоватым или коричневатым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Ванкомицин показан к применению у взрослых и детей с рождения.

Внутривенная инфузия

Ванкомицин применяется при серьезных или тяжелых инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами, в том числе *Staphylococcus spp.* (включая пенициллиназообразующие и метициллинрезистентные 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 для лечения);
- 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 антибактериальным препаратам 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

Взрослые

Внутривенная инфузия

Взрослым с нормальной функцией почек препарат следует вводить внутривенно 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.

Периоперационная профилактика бактериального эндокардита во всех возрастных группах

Рекомендуемая доза — начальная доза 15 мг/кг перед проведением анестезии. В зависимости от продолжительности операции может потребоваться вторая доза ванкомицина.

Продолжительность терапии

Продолжительность лечения зависит от типа и тяжести инфекции и индивидуального клинического ответа. Рекомендуемая продолжительность терапии представлена 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 ИВЛ-ассоциированную пневмонию	От 7 до 14 дней
Инфекционный эндокардит	От 4 до 6 недель***

* Продолжайте введение до тех пор, пока не пройдет необходимость в санации раны, до клинического улучшения состояния пациента и отсутствия повышенной температуры в течение 48-72 ч.

** Для лечения инфекций протезированных суставов следует рассмотреть более длительные курсы лечения пероральным препаратом.

*** Продолжительность и потребность в комбинированной терапии зависят от типа клапана и микроорганизма.

Пероральный прием

Препарат Ванкомицин Дж может применяться перорально для лечения псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*, вследствие применения антибиотиков, а также для лечения стафилококкового энтероколита. Рекомендуемая доза 500 мг разводится в 30 мл воды.

Разведенный раствор может назначаться для питья или вводиться пациенту через зонд. Для улучшения вкуса раствора к нему можно добавлять обычные пищевые сиропы.

Препарат Ванкомицин Дж следует применять в следующих дозах:

- взрослым по 500 – 2000 мг, разделенных на 3-4 приема,
- детям в суточной дозе 40 мг/кг, 3-4 раза/сут.

Максимальная суточная доза не должна превышать 2000 мг

Продолжительность лечения от 7 до 10 дней.

В/в введение препарата не имеет преимуществ для лечения данных заболеваний.

Ванкомицин не эффективен при приеме внутрь в случае других типов инфекции.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам необходимо индивидуально подбирать дозу. Подбор дозы ванкомицина для этой группы пациентов можно проводить под контролем содержания сывороточного креатинина.

Коррекция может осуществляться путем увеличения интервалов между введениями, либо путем уменьшения разовой дозы препарата.

Коррекция путем увеличения интервалов между введениями

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

У пациентов пожилого возраста клиренс ванкомицина ниже, объем распределения больше. У этой категории пациентов подбор дозы целесообразно проводить на основании концентраций ванкомицина в сыворотке.

У недоношенных детей и у пациентов пожилого возраста в связи с ухудшением функции почек может потребоваться значительное снижение дозы. Следует регулярно контролировать концентрацию ванкомицина в плазме крови. В приведенной ниже таблице указаны дозы ванкомицина в зависимости от КК.

Коррекция разовой дозы

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

При *анурии* данную таблицу нельзя применять для определения дозы препарата. При *анурии* препарат следует назначать в начальной дозе 15 мг/кг массы тела для быстрого создания терапевтических концентраций ванкомицина в сыворотке. Дозы, необходимая для поддержания стабильной концентрации препарата, составляет 1,9 мг/кг/сутки.

Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени целесообразно вводить поддерживающие дозы 250 – 1000 мг 1 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 (КК) в сыворотке крови, для вычисления клиренса креатинина можно использовать представленную ниже формулу:

$$\text{Для мужчин:} = \frac{\text{масса тела (кг)} \times (140 - \text{возраст (лет)})}{72 \times \text{КК в сыворотке крови (мг/100 мл)}}$$

Для женщин: полученный результат умножается на 0,85.

Пациенты на гемодиализе

У пациентов, находящихся на прерывистом гемодиализе, ванкомицин выводится плохо. Однако использование мембран с высокой гидравлической проницаемостью и непрерывная заместительная почечная терапия (НЗПТ) увеличивают клиренс ванкомицина и часто требуют увеличения дозы (обычно при проведении сеанса гемодиализа в случае прерывистого гемодиализа).

Начальная доза составляет 20 - 25 мг/кг при использовании мембран с высокой проницаемостью. Поддерживающие дозы вводятся на основании остаточной концентрации препарата 15 - 20 мкг/мл. Ванкомицин эффективно удаляется при гемодиализе с использованием мембран с высокой проницаемостью (таких как полисульфон), но плохо выводится при использовании мембран с нормальной проницаемостью.

Нарушение функции печени

Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени не требуется.

Беременность

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

Пациенты с ожирением

У пациентов с ожирением начальная доза рассчитывается индивидуально в зависимости от общей массы тела, как и у пациентов без ожирения.

Контроль концентрации ванкомицина в сыворотке крови

Регулярность терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) определяется индивидуально в зависимости от клинической ситуации и ответа на лечение, начиная от ежедневного проведения анализов, которое может потребоваться некоторым гемодинамически нестабильным пациентам, до, по крайней мере, одного раза в неделю у стабильных пациентов, демонстрирующих ответ на лечение. У пациентов с нормальной функцией почек концентрация ванкомицина в сыворотке должна контролироваться на второй день лечения непосредственно перед введением следующей дозы.

У пациентов с прерывистым гемодиализом концентрация ванкомицина обычно должна определяться до начала сеанса гемодиализа.

Минимальная (остаточная) терапевтическая концентрация ванкомицина в крови должна составлять 10-20 мг/л, в зависимости от очага инфекции и чувствительности микроорганизма. Поддержание минимальных значений концентраций 15-20 мг/л обычно рекомендуется клиническими лабораториями для лучшего охвата чувствительных микроорганизмов с значением минимальной ингибирующей концентрации (МИК) ≥ 1 мг/л (см. разделы 4.4. и 5.1.).

При прогнозировании индивидуальных требований к дозированию препарата для достижения адекватной AUC могут быть полезны методы на основе моделей. Подход, основанный на модели, может использоваться как для расчета индивидуальной стартовой дозы, так и для корректировки дозы на основе результатов ТЛМ (см. раздел 5.1).

Дети

Внутривенная инфузия

Дети от 1 месяца до 12 лет

Рекомендуемая доза 40 мг/кг массы тела в день, разделенная на индивидуальные введения (10 мг/кг) каждые 6 ч. Каждую дозу следует вводить в течение не менее 60 мин.

Новорожденные

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 по 10 мг/кг до достижения возраста 1 мес. Каждую дозу следует вводить в течение не менее 60 мин, требуется постоянный мониторинг концентрации ванкомицина в сыворотке. Максимальная разовая доза для новорожденных составляет 15 мг/кг массы тела. Концентрация приготовленного раствора ванкомицина не должна превышать 2,5 – 5 мг/мл.

Максимальная суточная доза для ребенка не должна превышать суточную дозу для взрослого (2000 мг).

Дети от 12 до 18 лет

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

Пероральный прием

Рекомендуемая доза – по 40 мг/кг в 3-4 раза в сутки. Максимальная суточная доза не должна превышать 2000 мг. Продолжительность лечения от 7 до 10 дней.

Способ применения

Для внутривенного инфузионного введения и приема внутрь.

Внутривенная инфузия

Этот препарат не предназначен для внутримышечных или внутривенных болюсных (струйных) инъекций. Препарат вводится только внутривенно капельно.

Парентерально ванкомицин следует вводить только в виде медленной внутривенной инфузии на протяжении не менее одного часа со скоростью не более 10 мг/мин (в зависимости от того, что дольше), в достаточно разбавленном виде (по меньшей мере 100 мл на 500 мг или 200 мл на 1000 мг).

Пероральный прием

Рекомендуемая доза 500 мг разводится в 30 мл воды. Разведенный раствор может назначаться для питья или вводиться пациенту через зонд. Для улучшения вкуса раствора к нему можно добавлять обычные пищевые сиропы.

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

4.3. Противопоказания

- повышенная индивидуальная чувствительность к ванкомицину;
- неврит слухового нерва;
- I триместр беременности и период лактации (грудного вскармливания).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 мин, чтобы избежать побочных реакций, связанных с быстрой 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 *тейкопанин*, 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.

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

Дети

При применении препарата у новорожденных детей (особенно недоношенных) желателен контроль за концентрацией ванкомицина в плазме крови.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При одновременном применении ванкомицина и анестетиков отмечались эритема и анафилактикоидные реакции (в т.ч. снижение артериального давления, сыпь, крапивница и зуд). Введение ванкомицина в виде 60-минутной инфузии перед индукцией анестезии может снизить вероятность возникновения этих реакций. Если ванкомицин вводят во время или сразу после операции, при одновременном применении миорелаксантов (например, суксаметония йодид), то их эффекты (нервно-мышечная блокада) могут быть усилены и продлены.

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

Колестирамин снижает эффективность ванкомицина (при приеме внутрь).

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

Фармацевтическое взаимодействие

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-лактамов 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 фенobarбиталом.

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 в/в 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.

Препарат Ванкомицин Дж 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 во II и III триместрах беременности возможно только по «жизненным» показаниям в случае, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Ванкомицин выделяется с грудным молоком. При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание 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 такими нежелательными явлениями, 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

Наиболее распространенными являются инфузионные нежелательные реакции, связанные со слишком быстрым введением ванкомицина, такие как флебит, псевдоаллергические реакции и покраснение верхней части тела («синдром красной шеи», «синдром красного человека»).

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, аналогичные тем, которые возникают при парентеральном введении ванкомицина.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в зависимости от системно - органных классов с учетом предпочтительной терминологии MedDRA и частоты встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота не известна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	редко	обратимая нейтропения, преходящая тромбоцитопения, агранулоцитоз, эозинофилия, панцитопения
	частота неизвестна	лейкопения, анемия
Нарушения со стороны иммунной системы	редко	реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции
Нарушения со стороны органа зрения	частота неизвестна	преходящее, длительное (до 10 часов) слезотечение
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	нечасто	преходящая или постоянная потеря слуха
	редко	вертиго, шум в ушах
	частота неизвестна	снижение слуха

Нарушения со стороны сердца	очень редко	остановка сердца
Нарушения со стороны сосудов	часто	снижение артериального давления
	редко	васкулит
	частота неизвестна	шок
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто	одышка, дыхательные шумы
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	редко	тошнота
	очень редко	псевдомембранозный колит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	частота неизвестна	повышение активности «печеночных» трансаминаз
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	сыпь, зуд, крапивница
	очень редко	экссудативный дерматит, злокачественная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз, доброкачественный (IgA) пузырчатый дерматоз
	частота неизвестна	лекарственная сыпь, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), зудящий дерматоз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	часто	почечная недостаточность, проявляющаяся повышением в сыворотке крови концентрации креатинина и азота мочевины
	редко	интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность

Общие нарушения и реакции в месте введения	часто	флебит, гиперемия верхней половины туловища и лица
	редко	спазм мышц грудной клетки и спины, озноб, лекарственная лихорадка, некроз тканей в месте введения
	частота неизвестна	боль в месте введения

Описание отдельных нежелательных реакций

Постинфузионные реакции

Во время или вскоре после слишком быстрой инфузии ванкомицина у пациентов могут развиваться анафилактикоидные реакции (снижение артериального давления, вплоть до шока и остановки сердца, дыхательные шумы, одышка, кожная сыпь, зуд). Быстрое введение препарата также может вызвать синдром «красного человека» (озноб, лихорадка, учащенное сердцебиение, гиперемия верхней половины туловища и лица, спазм мышц грудной клетки и спины). После прекращения инфузии реакции обычно проходят в течение 20 минут, но иногда могут продолжаться до нескольких часов.

Ототоксичность

У ряда пациентов, получавших ванкомицин, наблюдались симптомы ототоксичности. Они могут быть преходящими и носить постоянный характер. Большинство таких случаев наблюдалось у пациентов, получавших высокие дозы ванкомицина, с тугоухостью и почечной недостаточностью в анамнезе или у пациентов, получавших одновременное лечение другими препаратами с возможным развитием ототоксичности, например, аминогликозидами.

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

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 800 550-99-03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Усиление выраженности дозозависимых нежелательных реакций.

Лечение

Специфического антидота нет. Рекомендуются 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 проведении диализа. Имеются сведения о том, что гемофильтрация и гемоперфузия через полисульфоновую ионообменную смолу приводят к увеличению клиренса ванкомицина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J01XA01.

Антибиотик группы трициклических гликопептидов, выделен из *Amycolatopsis orientalis*, эффективен в отношении многих грамположительных микроорганизмов.

Бактерицидное действие ванкомицина проявляется в результате ингибирования биосинтеза клеточной стенки бактерий. Кроме того, ванкомицин может изменять проницаемость клеточной мембраны бактерий и синтез РНК. Перекрестная устойчивость между ванкомицином и антибиотиками других классов отсутствует.

In vitro ванкомицин активен в отношении грамположительных микроорганизмов, включая *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis* (в т.ч. гетерогенные метициллин-устойчивые штаммы), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (в т.ч. пенициллин-устойчивые штаммы), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus* spp. группы viridians, *Clostridium difficile* (в т.ч. токсигенные штаммы, принимающие участие в развитии псевдомембранозного колита) и *Corynebacterium* spp..

Действует бактериостатически на *Enterococcus* spp. (в т.ч. *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* (большинство штаммов *E. faecium* имеют промежуточную чувствительность к ванкомицину)). Оптимум действия – при pH 8, при снижении pH до 6 эффект резко уменьшается. Активно действует только на микроорганизмы, находящиеся в стадии размножения. К другим микроорганизмам, которые чувствительны к ванкомицину *in vitro*, относятся *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus* spp., *Actinomyces* spp., *Clostridium* spp., *Bacillus* spp..

In vitro некоторые изолированные штаммы энтерококков и стафилококков проявляют устойчивость к ванкомицину. Комбинация ванкомицина и аминогликозидов проявляет синергизм *in vitro* в отношении многих штаммов *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. (не принадлежащих энтерогруппе D), *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. группы *viridians*. В комбинации с гентамицином, тобрамицином, рифампицином, имипенемом наблюдается синергизм действия в отношении *Staphylococcus aureus*.

Ванкомицин неактивен *in vitro* в отношении грамотрицательных микроорганизмов, микобактерий, вирусов, простейших и грибов.

Развитие резистентности стафилококков во время проведения терапии встречается очень редко. Значение МПК (минимальная подавляющая концентрация) 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 (ЖКТ) (*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 ч варьирует в пределах от 2,4 до 3 мг/л.

Многократное внутривенное введение (в/в) 1 г ванкомицина (15 мг/кг; инфузия в течение 60 мин) создает средние концентрации в плазме около 63 мг/л непосредственно после завершения инфузий. Через 2 ч после инфузии средние концентрации в плазме составляли около 23 мг/л, а через 11 ч – около 8 мг/л.

Многократные инфузии 500 мг (инфузия в течение 30 мин), создавали средние концентрации в плазме около 49 мг/л после завершения инфузий. Через 2 ч после инфузии

средние концентрации в плазме составляли около 19 мг/л, а через 6 ч - около 10 мг/л.

Концентрации ванкомицина в плазме при многократном введении аналогичны концентрациям в плазме при однократном введении.

Распределение

Объем распределения колеблется от 0,3 до 0,43 л/кг.

Как показала ультрафильтрация, при концентрации ванкомицина в сыворотке от 10 мг/л до 100 мг/л, 55 % ванкомицина обнаруживается в связанном с белком состоянии.

После в/в введения ванкомицин обнаруживается в плевральной, перикардальной, асцитической, синовиальной жидкостях и в ткани ушка предсердия, а также в моче и в перитонеальной жидкости в концентрациях, ингибирующих рост микроорганизмов. При менингите отмечается проникновение препарата в спинномозговую жидкость в терапевтических концентрациях. Ванкомицин проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком.

Биотрансформация

Ванкомицин практически не метаболизируется

Элиминация

Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) ванкомицина из плазмы у пациентов с нормальной функцией почек составляет 4-6 ч. Более 80 % дозы ванкомицина выводится почками за счет клубочковой фильтрации в первые 24 ч. В незначительных количествах может выводиться с желчью. В небольших количествах выводится при гемодиализе или перитонеальном диализе. Средний плазменный клиренс составляет около 0,058 л/кг/ч, а средний почечный клиренс составляет около 0,048 л/кг/ч.

Другие особые группы

Нарушение функции почек замедляет выведение ванкомицина. У пациентов с анурией средний $T_{1/2}$ составляет 7,5 дней. Общий системный и почечный клиренс ванкомицина может быть снижен у пациентов пожилого возраста в результате естественного замедления клубочковой фильтрации.

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-лактамов 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 фенobarбиталом.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

Растворы, приготовленные на основе 5% раствора декстрозы (глюкозы) или 0,9 % раствора натрия хлорида, инъекционного раствора Рингера лактат, инъекционного раствора Рингера лактат и 5 % инъекционного раствора декстрозы (глюкозы) могут храниться при комнатной температуре °C в течение 24 часов, при температуре от 2 до 8 °C в течение 14 дней.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °C.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 500 мг или 1000 мг действующего вещества во флакон из бесцветного стекла гидролитического класса I, закупоренный резиновой пробкой, обжатой алюминиевым колпачком с предохранительным пластиковым колпачком или без колпачка.

Растворитель: вода для инъекций (РУ № ЛП-002377) по 10,0 мл в ампулу бесцветного нейтрального стекла или из полиэтилена низкой плотности с линией разлома.

Дозировка 500 мг:

По 1 флакону с препаратом и 1 ампуле с растворителем или без растворителя на пластиковый поддон или без него, с инструкцией по применению в картонную пачку с разделительными перегородками или без них.

По 5 флаконов и 5 ампул с растворителем или без растворителя на пластиковый поддон; по 1 или 2 поддона вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Для дозировки 1000 мг:

По 1 флакону с препаратом и 2 ампулы с растворителем или без растворителя на пластиковый поддон, с инструкцией по применению в картонную пачку с разделительными перегородками или без них.

По 5 флаконов и 10 ампул с растворителем или без растворителя на пластиковый поддон; по 1 или 2 поддона вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Для стационаров:

По 5, 10, 25, 50 и 100 флаконов вместе с соответствующим количеством ампул с растворителем (для дозировки 500 мг – по 5, 10, 25, 50 или 100 ампул; для дозировки 1000 мг – по 10, 20, 50, 100 или 200 ампул) или без растворителя с соответствующим количеством инструкций по применению в картонную коробку с разделительными перегородками или без них.

По 5, 10, 25, 50 и 100 флаконов вместе с соответствующим количеством ампул с растворителем (для дозировки 500 мг – по 5, 10, 25, 50 или 100 ампул; для дозировки 1000 мг – по 10, 20, 50, 100 или 200 ампул) или без растворителя на пластиковые поддоны и соответствующим количеством инструкций по применению в картонную коробку.

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

Приготовление раствора для внутривенного введения

Раствор для инфузии готовят непосредственно перед введением препарата. Для этого во флакон с сухим, стерильным лиофилизатом ванкомицина добавляют необходимый объем воды для инъекций. Для получения раствора концентрацией 50 мг/мл 500 мг ванкомицина разводят в 10 мл воды для инъекций или 1000 мг ванкомицина разводят в 20 мл воды для инъекций. Приготовленный таким образом раствор можно хранить при комнатной температуре (до 25 °C) в течение 24 ч или в холодильнике при температуре от 2 до 8 °C в течение 96 ч.

Требуется дальнейшее разведение приготовленного раствора!

Приготовленные растворы ванкомицина перед введением подлежат дальнейшему разведению до концентрации не более 5 мг/мл. Требуемую дозу разведенного вышеуказанным образом препарата следует вводить путем дробных в/в инфузий в течение не менее 60 мин. В качестве растворителей можно использовать 5 % раствор декстрозы (глюкозы) для инъекций или 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций: для 500 мг – 100 мл, для 1000 мг – 200 мл.

Перед инфузией приготовленный раствор для парентерального введения по возможности следует проверять визуально на наличие механических примесей и изменение цвета.

Пероральный прием

Рекомендуемая доза 500 мг разводится в 30 мл воды.

Разведенный раствор может назначаться для питья или вводиться пациенту через зонд. Для улучшения вкуса раствора к нему можно добавлять обычные пищевые сиропы.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Россия, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Телефон: 8 (499) 503-01-92

E-mail: info@jodas.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Россия, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Телефон: 8 (499) 503-01-92

E-mail: info@jodas.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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