

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

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

Ванкомицин, 750 мг, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий и раствора для приема внутрь.

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ванкомицин.

Ванкомицин, 500 мг, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий и раствора для приема внутрь

Каждый флакон порошка вместимостью 10 мл содержит 500 мг ванкомицина (в виде гидрохлорида).

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

Ванкомицин, 750 мг, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий и раствора для приема внутрь

Каждый флакон порошка вместимостью 20 мл содержит 750 мг ванкомицина (в виде гидрохлорида).

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

Ванкомицин, 1000 мг, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий и раствора для приема внутрь

Каждый флакон порошка вместимостью 20 мл содержит 1000 мг ванкомицина (в виде гидрохлорида).

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

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий и раствора для приема внутрь.

Лиофилизированный порошок белого или почти белого с розоватым, или желтоватым, или светло-коричневым 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 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* (в качестве монотерапии или в комбинации с аминогликозидами);
- эндокардит, вызванный энтерококками (в т.ч. *Enterococcus faecalis*; только в комбинации с аминогликозидами для лечения);
- ранний эндокардит, вызванный *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp.* после протезирования клапана (в комбинации с рифампицином, аминогликозидами или с 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.

Пероральный прием

- 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

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

Продолжительность терапии

Длительность лечения ванкомицина 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.

Пероральный прием

Ванкомицин может применяться перорально для лечения псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*, вследствие применения антибиотиков, а также для лечения стафилококкового энтероколита.

Рекомендуемая доза – по 500–2000 мг, разделенная на 3–4 приема.

Максимальная суточная доза не должна превышать 2000 мг. Продолжительность лечения от 7 до 10 дней. Внутривенное введение препарата не имеет преимуществ для лечения данных заболеваний. Ванкомицин не эффективен при приеме внутрь в случае других типов инфекций.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

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.

В приведенной ниже таблице указаны дозы ванкомицина в зависимости от КК.

Таблица доз ванкомицина для пациентов с нарушенной функцией почек

Клиренс креатинина (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

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 (мл/мин)	креатинина	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

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.

Пациентам 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 1000 мг каждые 7–10 дней.

Когда известна только концентрация креатинина в сыворотке крови, КК можно вычислить по формулам:

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

$$\text{КК для женщин} = \text{КК мужчин} \times 0,85.$$

Пациенты на гемодиализе

Начальная доза составляет 20–25 мкг/кг при использовании мембран с высокой проницаемостью. Поддерживающие дозы должны вводиться на основании показателей остаточной концентрации препарата в плазме крови (дозы корректируются 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.

Беременность

Для достижения терапевтических концентраций ванкомицина в сыворотке крови может потребоваться увеличение дозы препарата.

Применение у пациентов с ожирением

Исходная доза должна быть индивидуально подобрана в соответствии с общей массой тела (см. раздел 5.2).

Мониторинг концентрации ванкомицина

Частота измерения концентрации ванкомицина в сыворотке крови зависит от клинической ситуации и реакции на лечение и может варьироваться от ежедневной у гемодинамически неустойчивых пациентов до одного раза в неделю у стабильных пациентов, дающих ответ на лечение. У пациентов с нормальной функцией почек концентрацию ванкомицина в сыворотке следует контролировать со второго дня лечения непосредственно перед следующей дозой.

У пациентов на гемодиализе уровень ванкомицина должен быть измерен до начала сеанса гемодиализа.

После применения внутрь следует проводить мониторинг концентрации ванкомицина в сыворотке крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Терапевтический (минимальный) уровень ванкомицина в крови должен составлять от 10 до 20 мг/мл в зависимости от локализации инфекции и чувствительности патогена. Для микроорганизмов с минимальными ингибирующими концентрациями (МИК) ≥ 1 мг/л рекомендуемые поддерживаемые значения концентрации ванкомицина составляют 15–20 мг/л.

Дети

Внутривенная инфузия

Дети в возрасте от 1 месяца и до 12 лет

Рекомендуемая доза составляет по 10 мг/кг каждые 6 часов.

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 – по 10 мг/кг каждые 8 часов до достижения возраста одного месяца. При назначении новорожденным требуется постоянный мониторинг за концентрацией ванкомицина в сыворотке крови. Максимальная разовая доза для новорожденных составляет 15 мг/кг массы тела.

Концентрация приготовленного раствора ванкомицина не должна превышать 2,5–5 мг/мл.

Суточная доза для ребенка не должна быть выше суточной дозы 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.

Периоперационная профилактика бактериального эндокардита

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

Пероральный прием

Рекомендуемая доза – 40 мг/кг 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!

Рекомендуемая концентрация ванкомицина составляет не более 5 мг/мл и скорость введения не более 10 мг/мин. Каждую дозу следует вводить в течение не менее 60 минут.

Пероральный прием

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

- 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

Из-за болезненности инъекций и возможного развития некроза тканей в месте введения ***ванкомицин нельзя вводить 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. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Анестетики

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

крапивница и зуд). Введение ванкомицина в виде 60-минутной инфузии перед введением 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, буметанид, капреомицин, кармустин, паромомицин, циклоспорин, «петлевые» диуретики, полимиксин В, цисплатин, этакриновая кислота) требуется проведение тщательного контроля за возможным развитием симптомов ототоксичности (шум в ушах, вертиго и снижение слуха) и нефротоксичности (увеличение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови, гематурия, протеинурия, сыпь, эозинофилия и эозинофилурия).

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 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. раздел 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

Специальные исследования влияния ванкомицина на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились.

Во время лечения может ощущаться снижение когнитивных функций. Пациентов следует информировать о возможном головокружении, связанном с падением артериального давления. Следует рекомендовать им соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или выполнении работ, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

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 ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

	зависимый дерматоз	буллезный
	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

Постинфузионные 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.

Нейтропения

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

Ототоксичность

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 кожи

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

Телефон: +7 (800) 550–99–03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Усиление выраженности дозозависимых нежелательных реакций.

Лечение

Специфического антидота нет. Лекарственное средство отменяют или снижают его 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 РНК.

Механизм резистентности

Приобретенная резистентность к гликопептидам наиболее распространена у энтерококков и основана на приобретении различных комплексов гена *van*, который 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 0,5 г каждые 6 часов варьируется в пределах 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 1 г 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 внутривенного введения ванкомицин обнаруживается во многих тканях организма (почки, печень, лёгкие, 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 не эффективно 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.

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

Следует избегать смешивания с 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 внутривенного введения между применениями данных антибиотиков. Кроме того, рекомендуется снизить концентрацию раствора ванкомицина до 5 мг/мл и менее.

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

Восстановленный концентрат и приготовленный раствор для приема внутрь хранить при температуре ниже 30 °C не более 24 часов; в холодильнике (2–8 °C) – не более 48 часов.

После разведения раствор для внутривенной инфузии следует использовать немедленно после приготовления.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °C в оригинальной упаковке (флакон в пачке или коробке).

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 500 мг ванкомицина во флаконы из бесцветного стекла вместимостью 10 мл и 750 мг, 1000 мг ванкомицина во флаконы из бесцветного стекла вместимостью 20 мл.

Флакон герметично укупоривают резиновой пробкой и обжимают алюминиевым колпачком или комбинированным колпачком из алюминия и пластмассы. На колпачок допускается нанесение логотипа производителя.

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или этикетку самоклеящуюся.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 10, 50 флаконов помещают в контурную пластиковую упаковку (поддон).

1 контурную пластиковую упаковку (поддон) с флаконами вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров

По 50 флаконов помещают в контурную пластиковую упаковку (поддон).

1 контурную пластиковую упаковку (поддон) с флаконами вместе с листком-вкладышем помещают в коробку из картона.

На коробку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или этикетку

самоклеяющуюся.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Только для однократного использования.

Внутривенная инфузия

Приготовление раствора

Раствор лекарственного средства готовят непосредственно перед введением. Для приготовления концентрата ванкомицина с концентрацией 50 мг/мл во флакон добавляют необходимый объем воды для инъекций (10 мл во флакон, содержащий 500 мг ванкомицина, 15 мл во флакон, содержащий 750 мг, и 20 мл во флакон, содержащий 1000 мг).

Восстановленный концентрат представляет собой прозрачную, от бесцветного до слегка желтоватого с розоватым или коричневатым оттенком цвета жидкость.

Требуется дальнейшее разведение приготовленного концентрата!

Приготовленные концентраты ванкомицина перед введением подлежат дальнейшему разведению до концентрации не более 5 мг/мл. 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 750 мг—150 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.

Раствор следует использовать немедленно после приготовления.

Пероральный прием

Рекомендуемая доза 500 мг разводится в 30 мл воды.

Для приготовления раствора ванкомицина во флакон, содержащий 500 мг препарата, добавляют 10 мл воды. Полученный раствор добавляют к 20 мл воды.

Приготовленный раствор представляет собой прозрачную, от бесцветного до слегка желтоватого с розоватым или коричневатым оттенком цвета жидкость.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АльТро»

107078, г. Москва, ул. Новорязанская, д. 18, стр. 21, этаж 1, пом. 14А.

Телефон: +7 (909) 906–28–04

Электронная почта: r.farmakonadzor@yandex.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АльТро»

107078, г. Москва, ул. Новорязанская, д. 18, стр. 21, этаж 1, пом. 14А.

Телефон: +7 (909) 906–28–04

Электронная почта: r.farmakonadzor@yandex.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002351)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 17.05.2023

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/>.