

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА:

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

Ванкомицин, 1000 мг, порошок 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 содержит 500 мг ванкомицина (в виде гидрохлорида).

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

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

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:

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

Белый или почти белый порошок с розоватым или светло-коричневым оттенком.

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

- вызванный *Streptococcus viridans* или *Streptococcus bovis* (в качестве монотерапии или в комбинации с аминогликозидами);
- вызванный энтерококками, например, *Enterococcus faecalis* (только в сочетании с аминогликозидами);

- ранний эндокардит, вызванный *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium* spp. после протезирования клапана (в комбинации с рифампицином, аминогликозидами или с обоими антибиотиками);
- профилактика эндокардита у пациентов с реакциями гиперчувствительности к антибиотикам пенициллинового ряда.

Ванкомицин также показан во всех возрастных группах для периоперационной антибактериальной профилактики у пациентов с высоким риском развития бактериального эндокардита, когда они подвергаются серьезным хирургическим вмешательствам.

- сепсис;
- инфекции центральной нервной системы (менингит);
- инфекции костей и суставов (в том числе остеомиелит);
- инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, 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 ч или по 1000 мг каждые 12 ч).

Каждую дозу следует вводить со скоростью не более 10 мг/мин и в течение не менее 60 мин. 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 ванкомицином зависит от типа и тяжести инфекции и индивидуального клинического ответа.

Рекомендуемая продолжительность терапии приведена в таблице ниже.

Показание	Продолжительность терапии
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей:	
- без некроза	от 7 до 14 дней
- некротизирующие	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 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, разделенных 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 концентраций ванкомицина в сыворотке.

Пациентам 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 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

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 ч
80 - 50	1000 мг	24 ч
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 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 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

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 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.

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

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 в возрасте от 1 месяца и до 12 лет

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

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.

Внутривенное введение

Ванкомицин вводится только внутривенно капельно!

Ванкомицин нельзя вводить внутримышечно или внутривенно болюсно (струйно)!

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

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, неврит слухового нерва, I триместр беременности и период лактации (грудного вскармливания).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Особые указания

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 выше 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 вызвать некроз прилегающих тканей. Наблюдались тромбофлебиты, хотя вероятность их развития может быть уменьшена за счет медленного введения разбавленных растворов (с концентрацией 2,0 – 5,0 мг/мл) и чередованием 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 назначении новорожденным (в том числе недоношенным) рекомендуется контроль концентрации ванкомицина в плазме крови.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

При одновременном применении ванкомицина и анестетиков отмечались эритема и анафилактоидные 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 системном или местном применении других потенциально ототоксичных и/или нефротоксичных препаратов (аминогликозиды, амфотерицин В, аminosалициловая кислота или другие салицилаты, бацитрацин, капреомин, кармустин, паромомин, циклоспорин, «петлевые» диуретики, полимиксин В, цисплатин, этакриновая кислота) требуется проведение тщательного контроля за возможным развитием данных симптомов.

Колестирамин снижает активность ванкомицина (при приеме внутрь).

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении ванкомицина у беременных женщин 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 триместре 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 (см. раздел 4.3).

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

Специальные исследования влияния ванкомицина на способность к вождению автотранспорта и управлению 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 нежелательных реакций

Нарушения со стороны органов крови и лимфатической системы:

лейкопения, обратимая нейтропения, преходящая тромбоцитопения, агранулоцитоз, эозинофилия, панцитопения, анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактические реакции.

Нарушения со стороны сердца: остановка сердца.

Нарушения со стороны сосудов: снижение артериального давления, шок, васкулит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, псевдомембранозный колит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Нарушения со стороны органа зрения: преходящее, длительное (до 10 часов) слезотечение.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: преходящая или постоянная потеря слуха, снижение слуха, вертиго, шум в ушах.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка, дыхательные шумы.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, зуд, крапивница, эксфолиативный дерматит, доброкачественный (IgA) пузырьчатый дерматоз, зудящий дерматоз, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз; лекарственная сыпь, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: почечная недостаточность, проявляющаяся повышением в сыворотке крови концентрации креатинина и азота мочевины, интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: флебит, гиперемия верхней половины туловища и лица, спазм мышц грудной клетки и спины, озноб, лекарственная лихорадка, боль в месте введения, некроз тканей в месте введения.

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.

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, у пациентов 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Телефон: +7 (499) 578–06–70; +7 (499) 578–02–20

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. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакологические 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, выделенный 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 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.

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 ч после инфузии концентрация ванкомицина варьирует от 5 до 10 мг/мл.

Распределение

Объем распределения составляет около 60 л/1,73 м² поверхности тела. Как показала ультрафильтрация, при концентрации в сыворотке крови от 10 мг/л до 100 мг/л, связывание ванкомицина с белками плазмы крови 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.

Биотрансформация

Ванкомицин практически не метаболизируется.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) ванкомицина из плазмы крови в среднем составляет 4 – 6 ч (3 – 9 ч) у взрослых пациентов с нормальной функцией почек; у недоношенных детей – 9,8 ч; у новорожденных – 6,7 ч; у детей в возрасте 4 месяца – 4 ч; у детей в возрасте 3 лет – 2,2 – 3 ч; у детей в возрасте 7 лет – 2,2 ч. 75 – 90 % введенной дозы ванкомицина выводится почками за счет клубочковой фильтрации в первые 24 ч в неизменном 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. Концентрации в плазме при введении многократных доз аналогичны концентрациям в плазме после введения однократной дозы.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Почечная недостаточность

Ванкомицин в первую очередь выводится в результате клубочковой фильтрации. У пациентов с нарушенной функцией почек конечный период полувыведения ванкомицина увеличивается, а общий клиренс снижается.

Следовательно, оптимальная доза должна рассчитываться в соответствии с рекомендациями по дозированию (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика ванкомицина не изменяется у пациентов с печеночной недостаточностью.

Беременные женщины

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

Пациенты с избыточной массой тела

Распределение ванкомицина может быть нарушено у пациентов с избыточным весом из-за увеличения объема распределения, почечного клиренса и возможного изменения связывания с белками плазмы. В этих субпопуляциях концентрация ванкомицина в сыворотке была выше, чем ожидалось у здоровых взрослых мужчин.

Дети

У новорожденных после внутривенного введения объем распределения ванкомицина варьирует от 0,38 до 0,97 л/кг, аналогично взрослым, тогда как клиренс колеблется от 0,63 до 1,4 мл/кг/мин. Период полувыведения варьируется от 3,5 до 10 ч, 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, тогда как 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.

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

Растворы ванкомицина и бета-лактамовых антибиотиков являются фармацевтически несовместимыми при смешивании. Вероятность преципитации возрастает с увеличением концентрации ванкомицина. Необходимо тщательно промыть в/в систему 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

Разрешается хранить при комнатной температуре (до 25 °C) в течение 24 ч или в холодильнике при температуре от 2 °C до 8 °C в течение 96 ч.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 500 мг ванкомицина во флаконы стеклянные вместимостью 10 мл или по 1000 мг ванкомицина во флаконы стеклянные вместимостью 20 мл из бесцветного стекла 1 гидролитического класса, герметично укупоренные пробками резиновыми с последующей обкаткой колпачками алюминиевыми.

На каждый флакон наклеивают этикетку из самоклеящегося материала.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению вкладывают в пачку из картона коробочного.

Пачки картонные помещают в ящик из картона гофрированного.

На ящик наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку.

Упаковка для стационаров

По 10, 50, 100 или 150 флаконов вместе с равным количеством инструкций по медицинскому применению помещают в коробку из картона коробочного.

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

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Только для однократного использования.

Внутривенная инфузия

Правила приготовления раствора для в/в введения

Раствор для инфузий готовят непосредственно перед введением препарата. Для этого во флакон с сухим, стерильным порошком 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 °С) в течение 24 ч или в холодильнике при температуре от 2 °С до 8 °С 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.

Рекомендуется вводить раствор сразу же после его приготовления.

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.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата

Нет необходимости в специальных мерах предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата Ванкомицин.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «ФармКонцепт», Россия

171261, Тверская обл., район Конаковский, пгт Редкино, ул. Заводская, д. 1Б

тел./факс: +7 (499) 703-51-15

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «ФармКонцепт», Россия

171261, Тверская обл., район Конаковский, пгт Редкино, ул. Заводская, д. 1Б

тел./факс: +7 (499) 703-51-15

8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата государственной 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/>.