

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

Ванкобакт, 0,5 г, порошок для приготовления раствора для инфузий и приема внутрь

Ванкобакт, 1,0 г, порошок для приготовления раствора для инфузий и приема внутрь

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ванкомицин

Ванкобакт, 0,5000 г, порошок для приготовления раствора для инфузий и приема внутрь

Каждый флакон содержит 0,5000 г ванкомицина (в виде гидрохлорида).

Ванкобакт, 1,0000 г, порошок для приготовления раствора для инфузий и приема внутрь

Каждый флакон содержит 1,0000 г ванкомицина (в виде гидрохлорида).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для инфузий и приема внутрь.

Белый или белый со светло-коричневым оттенком порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**Для внутривенных инфузий

Ванкомицин применяется при серьезных или тяжелых инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами, в том числе *Staphylococcus spp.* (включая пенициллиназообразующие и метициллинорезистентные штаммы), *Streptococcus spp.* (включая штаммы, резистентные к пеницилину); 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*, *Streptococcus bovis* (в качестве монотерапии или комбинированной терапии с аминогликозидами);
 - вызванный энтерококками, например, *Enterococcus faecalis* (в качестве комбинированной терапии с аминогликозидами);

- 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 антибактериальным препаратам пенициллинового ряда и заболеваниями клапанов сердца (перед стоматологическими и хирургическими процедурами).
- Сепсис.
 - Инфекции центральной нервной системы (менингит).
 - Инфекции костей и суставов (в том числе, остеомиелит).
 - Инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, абсцесс легкого).
 - 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

При подборе последующих доз и интервала введения препарата необходимо учитывать состояние функции почек.

Скорость введения не более 10 мг/мин. Продолжительность введения в течение не менее 60 минут. Рекомендуемая концентрация составляет не более 5 мг/мл. Пациентам, которым показано ограничение потребления жидкости, может применяться концентрация до 10 мг/мл и скорость введения, не превышающая 10 мг/мин. Однако в случае применения таких концентраций возрастает вероятность развития побочных явлений, связанных с инфузией.

Взрослые с нормальной функцией почек

Препарат назначают в суточной дозе 2 г в/в (по 500 мг каждые 6 ч или по 1 г каждые 12 ч). Каждую дозу следует вводить со скоростью не более 10 мг/мин и в течение не менее 60 мин. Возраст, наличие ожирения у пациента могут потребовать изменения обычной дозы на основании определения концентрации ванкомицина в сыворотке.

Максимальная разовая доза составляет 1,0 г, максимальная суточная доза – 2,0 г.

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	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 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 часов.

** 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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек 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, (мл/мин)	Доза ванкомицина	Интервал между дозами
> 80	500 мг или 1 г	12 ч
80 – 50	1 г	24 ч

50 – 10	1 г	3 – 7 суток
< 10 (анурия)	1 г	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. Доза, необходимая для поддержания стабильной концентрации препарата, составляет 1,9 мг/кг/сутки.

Пациенты с почечной недостаточностью тяжелой степени

Целесообразно вводить поддерживающие дозы 250 – 1000 мг 1 раз в несколько дней: при **КК 10 - 50 мл/мин** – 1 г каждые 3 – 7 дней, при **КК < 10 мл/мин** – 1 г каждые 7 – 14 дней.

При **анурии** рекомендуется доза 1 г каждые 7 – 10 дней.

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

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.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени не требуется.

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

Дети от 12 до 18 лет

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

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 часов. Каждую дозу следует вводить в течение не менее 60 мин.

Новорожденные

Начальная доза составляет 15 мг/кг, а затем по 10 мг/кг каждые 12 ч **в течение первой недели жизни. Начиная со второй недели жизни** – каждые 8 ч 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 (2 г).

Раствор для приема внутрь

Препарат Ванкобакт следует применять в следующих дозах:

- взрослым по 0,5 – 2,0 г, разделенных на 3–4 приема,
- детям в суточной дозе 40 мг/кг, 3–4 раза/сут.

Максимальная суточная доза не должна превышать 2,0 г. 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.

Способ применения

Для внутривенного (в/в) инфузионного введения и приема внутрь.

Инструкции по приготовлению и разведению 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 т.ч. в анамнезе) и почечной недостаточностью (ввиду возможного развития ототоксических и нефротических эффектов), пациентам с аллергией на тейкопланин (возможность перекрестной аллергии), во II и III триместры 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 мин, 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.

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

Дети

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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, суksamетония 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 ототоксического 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 антибиотиков являются фармацевтически несовместимыми при смешивании. Не рекомендуется смешивать или одновременно использовать раствор ванкомицина с хлорамфениколом, глюкокортикоидами, аминофиллином и фенobarбиталом. 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.

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 триместре беременности, то точных данных о влиянии ванкомицина на плод получено не было.

Препарат Ванкобакт 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 нежелательных реакций

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: лейкопения, обратимая нейтропения, преходящая тромбоцитопения, агранулоцитоз, эозинофилия, панцитопения, анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактические реакции.

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

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

Нарушения со стороны сердца: остановка сердца.

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

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

Желудочно-кишечные нарушения: тошнота, псевдомембранозный колит.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, зуд, крапивница, эксфолиативный дерматит, доброкачественный (IgA) пузырчатый 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 нарушения и реакции 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 анафилактоидные 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, с тугоухостью и почечной недостаточностью в анамнезе или у пациентов, получавших одновременное лечение другими препаратами с возможным развитием ототоксичности, например, аминогликозидами.

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 – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (499) 578-06-70 (доб.187), +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru, pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Усиление выраженности дозозависимых побочных явлений.

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 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

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*, которые модифицируют D-аланил-D-аланиновую мишень в D-аланил-D-лактат или D-аланил-D-серин, которые плохо связывают ванкомицин.

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

Перекрестная устойчивость между ванкомицином и антибиотиками других классов отсутствует. Перекрестная резистентность к другим гликопептидным антибиотикам, таким как тейкоплагин, 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 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 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 месяцев – 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 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. Концентрации в плазме при введении многократных доз аналогичны концентрациям в плазме после введения однократной дозы.

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 4.2).

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.

Растворы ванкомицина и бета-лактамовых антибиотиков являются фармацевтически несовместимыми при смешивании.

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 0,5 г или 1,0 г препарата в стеклянные флаконы типа I вместимостью от 10 до 30 мл (0,5 г) и от 20 до 30 мл (1,0 г), герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышечками. На каждый флакон наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 5, 10, 15, 25, 50, 100 флаконов с препаратом вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в коробку с перегородками из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац. На коробку из картона наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящуюся. Дополнительно на коробку из картона могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Коробки из картона помещают в групповую упаковку.

По 15, 25, 50 или 100 флаконов с препаратом и равным количеством инструкций по применению (листок-вкладышей) помещают в коробку с перегородками из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац (для стационаров). На коробку из картона наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных

материалов, самоклеящуюся. Дополнительно на коробку из картона могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Коробки из картона помещают в групповую упаковку.

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

Инструкции по приготовлению и разведению лекарственного препарата перед применением

Правила приготовления раствора для в/в введения

Раствор для инфузии 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 0,5 г ванкомицина разводят в 10 мл воды для инъекций или 1,0 г 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 0,5 г – 100 мл, для 1,0 г – 200 мл.

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

Приготовление раствора для приема внутрь и его применение

Препарат Ванкобакт может применяться перорально для лечения псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile* вследствие применения антибиотиков, а также для лечения стафилококкового энтероколита. Рекомендуемая доза 0,5 г 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

АО «Фармасинтез»

Юридический адрес: 664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Адрес производственной площадки: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Адрес: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: 8-800-100-1550

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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