

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ванкомабол, 500 мг, 1000 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ванкомицин.

Ванкомабол, 500 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

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

Ванкомабол, 1000 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

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

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Лиофилизированная масса от почти белого до белого с желтоватым или розово-кремовым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Ванкомицин применяется при серьезных или тяжелых инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами, в том числе *Staphylococcus spp.* (включая пенициллиназаобразующие 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 и 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* или *Corynebacterium spp.* после протезирования клапана (в комбинации с рифампицином, аминогликозидами или с обоими антибиотиками);

- для профилактики 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 нижних дыхательных путей (пневмония, абсцесс легкого);
- инфекции костей и суставов (в том числе остеомиелит);
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

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 мин. 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.

Взрослым пациентам с нормальной функцией почек препарат назначают в суточной дозе 2000 мг внутривенно (в/в) (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. Возраст, наличие ожирения у пациента могут потребовать изменения обычной дозы на основании определения концентрации ванкомицина в сыворотке.

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

Продолжительность терапии

Продолжительность терапии препаратом Ванкомабол зависит от типа и тяжести инфекции, а также 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***
Менингит	от 10 до 21 дня

* 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 ч;

** 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.

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.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Данной категории пациентов необходимо индивидуально подбирать дозу. С целью подбора дозы ванкомицина для этой группы пациентов можно использовать клиренс креатинина (КК).

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 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 лиц 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 (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 крови. Доза, необходимая для поддержания стабильной концентрации препарата, составляет 1,9 мг/кг/сутки.

Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени целесообразно вводить поддерживающие дозы 250–1000 мг 1 раз в несколько дней: при КК 10–50 мл/мин – 1000 мг каждые 3–7 дней, при КК <10 мл/мин – 1000 мг каждые 7–14 дней. При анурии рекомендуется доза 1000 мг каждые 7–10 дней.

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

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

Для женщин: полученный результат умножается на 0,85.

Пациенты на гемодиализе

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

Начальная доза составляет 20–25 мг/кг массы тела при использовании мембран с высокой проницаемостью (high-flux мембран). Поддерживающие дозы должны вводиться на основании показателей остаточной концентрации препарата в плазме крови (доза корректируется с целью поддержания остаточной концентрации препарата приблизительно 15–20 мг/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 печеночной недостаточностью

Коррекция дозы не требуется.

Лица 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.

Беременность

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

Пациенты с избыточной массой тела

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

Дети

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

Дети в возрасте от 12 до 18 лет

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

Дети в возрасте от 1 месяца до 12 лет

Рекомендуемая доза составляет по 10 мг/кг массы тела в/в каждые 6 ч.

Рекомендуемая суточная доза – 40 мг/кг массы тела.

Каждую дозу следует вводить в течение не менее 60 мин.

Новорожденные

Начальная доза составляет 15 мг/кг массы тела, затем по 10 мг/кг массы тела каждые 12 ч в течение первой недели жизни. Начиная со второй недели жизни – по 10 мг/кг массы тела

каждые 8 ч до достижения возраста 1 мес.

Каждую дозу следует вводить в течение не менее 60 мин.

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.

Мониторинг концентрации ванкомицина

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.

Способ применения

Для внутривенного инфузионного введения.

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 мин.

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

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к ванкомицину, I триместр беременности, период грудного вскармливания, неврит слухового нерва.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Беременность (II и III триместр), при нарушении слуха (в том числе в анамнезе), тяжелая почечная недостаточность (требуется коррекция дозы), пациентам с аллергическими реакциями на тейкопланин (возможность перекрестной гиперчувствительности).

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

При применении препарата Ванкомабол возможно развитие тяжелых, в некоторых случаях летальных реакций гиперчувствительности (см. разделы 4.3. и 4.8.). В случае реакций гиперчувствительности применение препарата должно быть немедленно прекращено и начаты неотложные лечебные мероприятия.

У пациентов, получающих ванкомицин в течение длительного периода времени или одновременно с другими препаратами, которые могут вызвать нейтропению или агранулоцитоз, следует регулярно контролировать количество лейкоцитов. Всем пациентам, получающим ванкомицин, необходимо периодически проводить гематологические исследования (анализ крови), анализ мочи, тесты функции печени и почек (включая показатели креатинина и азота мочевины).

Ванкомицин следует применять с осторожностью у пациентов с аллергическими реакциями на тейкопланин, поскольку возможно развитие перекрестной гиперчувствительности, включая анафилактический шок с летальным исходом.

Спектр антибактериальной активности

Ванкомицин обладает спектром антибактериальной активности, ограниченным грамположительными микроорганизмами. Он не подходит для использования в качестве единственного препарата для лечения некоторых типов инфекций, за исключением случаев, когда возбудитель уже задокументирован и известен как чувствительный, или есть серьезные подозрения, что наиболее вероятный возбудитель(и) подходит для лечения ванкомицином. Рациональное использование ванкомицина должно учитывать бактериальный спектр активности, профиль безопасности и пригодность стандартной антибактериальной терапии для лечения конкретного пациента.

Ототоксичность

У пациентов с глухотой в анамнезе, получавших чрезмерные внутривенные дозы ванкомицина или получавших сопутствующее лечение другими ототоксичными лекарственными препаратами, такими как аминогликозиды, была зарегистрирована ототоксичность, которая может быть преходящей или постоянной (см. раздел 4.8.).

Препарат следует применять с осторожностью пациентам с ослабленным слухом (в том числе в анамнезе). Также следует избегать применения ванкомицина у пациентов с предшествующей потерей слуха. Глухоте может предшествовать шум в ушах.

Опыт применения других антибиотиков показывает, что глухота может прогрессировать, несмотря на прекращение лечения. Для снижения риска ототоксичности следует периодически контролировать концентрации ванкомицина в крови и рекомендуется периодическое тестирование слуховой функции.

Пожилые люди особенно восприимчивы к повреждениям слуха. У лиц пожилого возраста следует проводить мониторинг вестибулярной и слуховой функции во время и после лечения ванкомицином.

Следует избегать одновременного или последовательного применения других ототоксичных препаратов.

Инфузионные реакции

Быстрое болюсное введение (например, в течение нескольких минут) ванкомицина может быть связано с выраженным снижением артериального давления (включая шок и, в редких случаях, остановку сердца), гистаминоподобными реакциями и макулопапулезной или эритематозной сыпью («синдром красного человека» или «синдром красной шеи»). Ванкомицин следует вводить медленно в разбавленном растворе (концентрация от 2,5 до 5,0 мг/мл) со скоростью не более 10 мг/мин и в течение не менее 60 мин во избежание быстрых инфузионных реакций. Прекращение инфузии обычно приводит к быстрому прекращению этих реакций.

Частота инфузионных реакций (снижение артериального давления, гиперемия, эритема, крапивница и зуд) увеличивается при одновременном применении анестетиков

(см. раздел 4.5.). Вероятность возникновения данных реакций можно снизить путем введения ванкомицина в виде инфузии в течение не менее 60 мин, до индукции анестезии.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

На фоне лечения ванкомицином были зарегистрированы тяжелые кожные нежелательные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), лекарственную реакцию с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром) и острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), которые могут быть опасными для жизни или летальными (см. раздел 4.8.). Большинство этих реакций возникали в течение нескольких дней и до восьми недель после начала лечения ванкомицином.

При назначении ванкомицина следует сообщить пациентам о признаках и симптомах данных реакций и тщательно следить за пациентами на предмет развития кожных реакций. При появлении признаков и симптомов, свидетельствующих об этих реакциях, следует немедленно отменить ванкомицин и рассмотреть альтернативное лечение. Если у пациента развилась тяжелая кожная нежелательная реакция на фоне применения ванкомицина, лечение этим препаратом не следует больше возобновлять ни при каких обстоятельствах.

Реакции в месте введения

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

Ванкомицин является раздражающим веществом, поэтому диффузия растворенного препарата через сосудистую стенку может вызывать некроз прилегающих тканей.

У многих пациентов, получающих ванкомицин внутривенно, могут возникать боль и тромбозы, которые иногда были тяжелыми. Частота и тяжесть развития тромбоза могут быть уменьшены за счет медленного введения разбавленных растворов (с концентрацией 2,5–5,0 мг/мл) и чередования мест введения препарата.

Эффективность и безопасность ванкомицина при интратекальном, интралимфатическом и внутрижелудочковом способах введения не установлены.

Нефротоксичность

Из-за потенциальной ототоксичности и нефротоксичности ванкомицин следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью, в том числе с анурией, 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. Регулярный контроль концентрации ванкомицина в крови показан пациентам, получающим высокие дозы препарата, и при длительной терапии, особенно пациентам с нарушением функции почек, а также при одновременном применении нефротоксичных и ототоксичных препаратов (см. разделы 4.2. и 4.5.).

Нарушения зрения

Ванкомицин не разрешен для внутрикамерного или интравитреального применения, в том числе для профилактики эндофтальмита. В отдельных случаях после внутрикамерного или интравитреального применения ванкомицина во время или после операции по удалению катаракты наблюдался геморрагический окклюзионный ретинальный васкулит, включая необратимую потерю зрения.

Лица пожилого возраста

Уменьшение скорости клубочковой фильтрации с возрастом может привести к повышенным концентрациям ванкомицина в сыворотке крови, если доза препарата не корректируется соответствующим образом (см. раздел 4.2.).

Лекарственное взаимодействие с препаратами для анестезии

Ванкомицин может усиливать вызванную анестетиками депрессию миокарда. Во время анестезии дозы должны быть хорошо разведены и вводиться медленно при тщательном кардиомониторинге. Изменение положения следует отложить до завершения инфузии, чтобы обеспечить корректировку положения тела (см. раздел 4.5.).

Псевдомембранозный колит

В случаях тяжелой персистирующей диареи необходимо учитывать возможность развития псевдомембранозного энтероколита, который может быть опасным для жизни (см. раздел 4.8.). Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Суперинфекция

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

Необходимо тщательное наблюдение за пациентом. Если во время лечения возникает суперинфекция, следует принять соответствующие меры. Препарат следует применять с осторожностью во II и III триместрах беременности (см. раздел 4.6.).

Дети

Текущие рекомендации по внутривенному дозированию для детей, в частности для детей младше 12 лет, могут привести к субтерапевтическим концентрациям ванкомицина у значительного числа детей. Однако безопасность повышенных доз ванкомицина не была должным образом оценена, и в целом нельзя рекомендовать более высокие дозы, чем 60 мг/кг/сут.

Ванкомицин следует применять с особой осторожностью у недоношенных новорожденных и детей раннего возраста из-за незрелости их почек и возможного повышения концентрации ванкомицина в сыворотке крови. Поэтому у таких детей следует тщательно контролировать концентрацию ванкомицина в крови.

Одновременное применение ванкомицина и анестетиков было связано с эритемой и гистаминоподобным покраснением у детей.

Одновременное применение ванкомицина и нефротоксических препаратов, таких как аминогликозидные антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты или амфотерицин В, было связано с повышенным риском нефротоксичности у детей. Следовательно, в таких ситуациях рекомендуется более частый мониторинг концентрации ванкомицина в сыворотке крови и контроль функции почек (см. раздел 4.5.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препараты для анестезии и миорелаксанты

При одновременном применении ванкомицина и анестетиков отмечались эритема, гистаминоподобные реакции 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 (см. раздел 4.4.).

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.

Потенциально ототоксичные и нефротоксичные препараты

При одновременном и/или последовательном системном или местном 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, колистин, виомицин, цисплатин, этакриновая кислота, пиперациллин + тазобактам и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)) 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).

При необходимости применения данных препаратов следует соблюдать осторожность.

Антигистаминные препараты

При одновременном применении препарата Ванкомабол с антигистаминными лекарственными препаратами (включая меклозин, фенотиазины, тиоксантены) последние могут маскировать симптомы ототоксического действия ванкомицина (шум в ушах, головокружение).

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 Ванкомабол 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

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 со снижением артериального давления. Следует рекомендовать им соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или выполнении работ, требующих повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

На фоне лечения ванкомицином сообщалось о серьезных кожных нежелательных реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), лекарственную реакцию с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром) и острый генерализованный экзематозный пустулез (ОГЭП) (см. раздел 4.4.).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в зависимости от системно-органных классов с учетом предпочтительной терминологии MedDRA и частоты встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	редко	обратимая нейтропения, агранулоцитоз, эозинофилия, тромбоцитопения, панцитопения
	частота неизвестна	лейкопения, анемия
Нарушения со стороны иммунной системы	редко	реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции
	нечасто	преходящая или постоянная потеря слуха
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	редко	вертиго, шум в ушах, головокружение
	частота неизвестна	снижение слуха
Нарушения со стороны сердца	очень редко	остановка сердца
Нарушения со стороны сосудов	часто	снижение артериального давления
	редко	васкулит
	частота неизвестна	шок
Нарушения со стороны	часто	одышка, стридор

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	редко	тошнота
	очень редко	псевдомембранозный колит (см. раздел 4.4.)
	частота неизвестна	рвота, диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	покраснение верхней части тела («синдром красного человека»), экзантема и воспаление слизистой оболочки, зуд, крапивница
	очень редко	эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз
	частота неизвестна	лекарственная реакция с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), острый генерализованный экзантематозный пустулез, зуд, зудящий дерматоз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	часто	почечная недостаточность, проявляющаяся в основном увеличением концентрации сывороточного креатинина и сывороточной мочевины
	редко	интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность
	частота неизвестна	острый тубулярный некроз
Общие нарушения и реакции в месте введения	часто	флебит, покраснение верхней части тела и лица
	редко	лекарственная лихорадка, озноб, боль, спазм мышц грудной клетки и спины, некроз тканей в месте введения
	частота неизвестна	боль в месте введения

Описание отдельных нежелательных реакций

Обратимая нейтропения обычно возникает через неделю и более после начала внутривенной терапии ванкомицином или после достижения общей дозы ванкомицина более 25 г.

Во время или вскоре после слишком быстрой инфузии ванкомицина у пациентов могут развиваться анафилактоидные и анафилактические реакции, включая бронхообструктивный синдром (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 мин, но иногда могут продолжаться до нескольких часов. Ванкомицин следует вводить медленно (см. разделы 4.2. и 4.4.).

После внутримышечного введения препарата может развиваться некроз (см. раздел 4.4.).

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 (см. разделы 4.4. и 4.5.).

Дети

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://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

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 рибонуклеиновых кислот (РНК).

Фармакодинамические эффекты

Соотношение между площадью под кривой «концентрация-время» (AUC) и минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) ванкомицина является определяющим фактором эффективности ванкомицина в отношении целевого возбудителя. На основании данных *in vitro*, данных, полученных у животных, и ограниченных данных у человека, соотношение AUC/МИК, равное 400, было установлено как целевое соотношение ФК/ФД параметра для достижения клинической эффективности ванкомицина. Для достижения целевой МИК 2 мг/л требуется дозирование в верхнем диапазоне и достижение высокой концентрации ванкомицина в сыворотке крови (15–20 мг/л).

Механизм резистентности

Приобретенная резистентность к гликопептидам наиболее распространена у энтерококков и основана на приобретении различных комплексов гена *van*, который модифицирует 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 том числе *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 МИК для большинства чувствительных к антибиотику микроорганизмов менее 5 мкг/мл, значение МИК для устойчивых к ванкомицину штаммов *Staphylococcus aureus* достигает 10–20 мг/л.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 ч – 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 от 10 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 (см. раздел 4.6.).

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 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 крови при введении многократных доз аналогичны концентрациям в плазме после введения однократной дозы.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Общий системный и почечный клиренс ванкомицина у пожилых людей может быть снижен.

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

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 крови. В этих субпопуляциях концентрация ванкомицина в сыворотке была выше, чем ожидалось у здоровых взрослых мужчин (см. раздел 4.2.).

Дети

Фармакокинетика ванкомицина демонстрирует широкую индивидуальную вариабельность у новорожденных. 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. $T_{1/2}$ 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

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

Раствор ванкомицина имеет низкий рН, 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 фенобарбиталом.

Следует избегать смешивания со щелочными растворами.

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

500 мг и 1000 мг активного вещества во флаконы стеклянные вместимостью 10 мл и 20 мл по ТУ 9461-010-00480514-99 или импортные по ISO 8362-1, герметично укупоренные импортными пробками из резины по ISO 8362-2, обжатые колпачками алюминиевыми по ТУ 9467-001-84539922-00 или импортными по ISO 8362-3, или обжатые колпачками комбинированными (алюминиевыми с предохранительными пластмассовыми крышками) по ГОСТ Р 51314-99 или импортными по ISO 8362-6. На предохранительной пластмассовой крышке тиснением наносится «PREBEND» или без тиснения.

На каждый флакон наклеивают самоклеющуюся этикетку по ТУ 2245-001-57205396-2008 или ТУ 9571-001-76686738-2006, или ТУ 4256-015-67424442-13 с датчиком радиоизлучения (RFID-метка) или без датчика.

1 флакон с препаратом и инструкцией по применению помещают в пачку из картона по ГОСТ 7933-89 или импортного.

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

Инструкции по приготовлению и разведению лекарственного препарата перед применением

Приготовление 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.

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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»

Юридический адрес: 633621, Новосибирская обл., Сузунский район, рп. Сузун, ул. Комиссара Зяткова, д. 18.

Тел./факс: 8 (800) 200-09-95.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «ПФК «Пребэнд», Россия

630096, г. Новосибирск, ул. Дукача, д. 4.

Тел.: 8 (383) 363-97-23

Факс: 8 (383) 334-09-82

e-mail: pfk@prebend.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Ванкомабол доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).