

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВАНКОМИЦИН, 500 мг или 1000 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Международное непатентованное наименование

Vancomycin.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Один флакон содержит *действующее вещество* ванкомицин (в виде ванкомицина гидрохлорида) – 500 мг, что эквивалентно не менее чем 525 000 МЕ, или 1000 мг, что эквивалентно не менее чем 1 050 000 МЕ.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Порошок или пористая масса от белого до белого с сероватым или розоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Внутривенное введение

Ванкомицин показан для назначения во всех возрастных группах в следующих случаях (см. разделы 4.2, 4.4 и 5.1):

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов;
- внебольничная пневмония;
- нозокомиальная пневмония (включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких);
- инфекционный эндокардит.

Ванкомицин также показан во всех возрастных группах для периоперационной антибактериальной профилактики у пациентов с высоким риском развития бактериального эндокардита при проведении крупных хирургических вмешательств.

Пероральное применение

Лечение псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*, у всех групп пациентов (см. разделы 4.2, 4.4 и 5.1).

Следует принимать во внимание официальные руководства по надлежащему использованию антибактериальных препаратов.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

При необходимости ванкомицин следует применять в комбинации с другими антибактериальными препаратами.

Внутривенное введение

Начальная доза ванкомицина зависит от общей массы тела. Последующие корректировки дозы должны основываться на концентрации ванкомицина в сыворотке для достижения терапевтических концентраций. Необходимо выполнять проверку

почечной функции для учета последующих доз и интервала введения.

Пациенты в возрасте 12 лет и старше

Рекомендуемая доза составляет от 15 до 20 мг/кг массы тела каждые 8-12 часов (не более 2 г на дозу). У тяжелобольных пациентов можно использовать нагрузочную дозу 25-30 мг/кг массы тела для достижения целевой концентрации ванкомицина в сыворотке.

Дети в возрасте от одного месяца до 12 лет

Рекомендуемая доза составляет 10-15 мг/кг массы тела каждые 6 часов (см. раздел 4.4).

Доношенные новорожденные (от рождения до 27 дней послеродового возраста) и недоношенные новорожденные (от рождения до предполагаемой даты рождения плюс 27 дней)

Для установления режима дозирования для новорожденных следует обратиться к врачу, имеющему опыт работы с новорожденными. Один из возможных способов дозирования ванкомицина у новорожденных показан в следующей таблице (см. раздел 4.4):

ПКВ (недели) *	Доза (мг/кг)	Интервал введения (ч)
<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

*ПКВ – постконцептуальный возраст (гестационный возраст при рождении плюс хронологический возраст).

Периоперационная профилактика бактериального эндокардита во всех возрастных группах

Начальная рекомендуемая доза составляет 15 мг/кг перед индукцией анестезии. В зависимости от продолжительности операции, может потребоваться повторное введение ванкомицина.

Продолжительность лечения

Рекомендуемая продолжительность лечения показана в таблице ниже. В любом случае, продолжительность лечения должна быть адаптирована к типу и тяжести инфекции и индивидуальному клиническому ответу.

Показание	Длительность лечения
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей - без некроза - с некрозом	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
Нозокомиальная пневмония (включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких)	От 7 до 14 дней
Инфекционный эндокардит	От 4 до 6 недель***

* Терапию следует продолжать, пока не завершится дальнейшая хирургическая обработка, не наступит клиническое улучшение, и пациент не будет афебрилен в течение 48-72 часов.

** Для лечения инфекций протезированных суставов следует рассмотреть более длительные курсы перорального приема соответствующих антибактериальных препаратов.

*** Продолжительность и потребность в комбинированной терапии основаны на типе клапанов и состоянии организма.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста в результате сниженной функции почек могут потребоваться более низкие поддерживающие дозы ванкомицина.

Пациенты с нарушениями функции почек

У взрослых и детей с почечной недостаточностью в большей степени следует учитывать начальную иницирующую дозу и концентрацию ванкомицина в сыворотке после ее введения, чем плановый режим дозирования, особенно у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или у тех, кто проходит заместительную почечную терапию (ЗПТ), вследствие ряда различных факторов, которые могут повлиять на уровень ванкомицина у таких пациентов.

У пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью начальную дозу уменьшать не следует. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью предпочтительно продлевать интервал введения, а не вводить более низкие суточные дозы.

Следует уделить должное внимание сопутствующему введению лекарственных препаратов, которые могут уменьшить клиренс ванкомицина и/или усилить его нежелательные эффекты (см. раздел 4.4).

Ванкомицин плохо диализируется при прерывистом гемодиализе. Однако использование высокопоточных мембран и непрерывной заместительной почечной терапии увеличивает клиренс ванкомицина и обычно требует изменения дозы (обычно после сеанса гемодиализа в случае прерывистого гемодиализа).

Взрослые

Коррекция дозы у взрослых пациентов может быть основана на оценке скорости клубочковой фильтрации по следующей формуле:

Мужчины:

(Масса тела (кг) $\times$ 140 – возраст)/72 $\times$ креатинин в сыворотке (мг/дл)

Женщины:

0,85 $\times$ значение, вычисленное по приведенной выше формуле.

Стандартная начальная доза для взрослых пациентов составляет от 15 до 20 мг/кг, которую можно вводить каждые 24 часа у пациентов с клиренсом креатинина от 20 до 49 мл/мин.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ниже 20 мл/мин) или при заместительной почечной терапии соответствующий интервал введения и количество последующих доз во многом зависят от модальности ЗПТ и должны основываться на уровнях ванкомицина в сыворотке и на остаточной функции почек (см. раздел 4.4).

В зависимости от клинической ситуации может быть рекомендовано отложить введение последующей дозы до получения результатов содержания ванкомицина в сыворотке.

Для пациентов в критическом состоянии с почечной недостаточностью, начальную нагрузочную дозу (25-30 мг/кг) уменьшать не следует.

Дети

Коррекция дозы у детей в возрасте от 1 года и старше может основываться на оценке скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по пересмотренной формуле Шварца:

$СКФ \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \text{рост(см)} \times 0,413 / \text{креатинин в сыворотке (мг/дл)}$

$СКФ \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \text{рост(см)} \times 36,2 / \text{креатинин в сыворотке (мкмоль/л)}$

К новорожденным и младенцам, не достигшим 1 года, формула Шварца не применима. Ориентировочные рекомендации по дозированию у данной группы пациентов приведены в таблице ниже.

СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Внутривенные дозы	Интервал введения
50-30	15 мг/кг	Каждые 12 часов
29-10	15 мг/кг	Каждые 24 часа
<10	10-15 мг/кг	Повторная доза на основании уровня ванкомицина в сыворотке*
Прерывистый гемодиализ		
Перитонеальный диализ		
Непрерывная заместительная почечная терапия	15 мг/кг	Повторная доза на основании уровня ванкомицина в сыворотке*

* Соответствующий интервал введения и количество последующих доз во многом зависят от модальности ЗПТ и должны основываться на уровне ванкомицина в сыворотке до введения дозы и на остаточной функции почек. В зависимости от клинической ситуации можно рассмотреть возможность отложить введение последующей дозы до получения результатов анализа уровня ванкомицина.

Пациенты с нарушениями функции печени

Коррекция дозы не требуется.

Беременность

У беременных женщин может потребоваться увеличение дозы для достижения терапевтических концентраций в сыворотке (см. раздел 4.6).

Пациенты с ожирением

У пациентов с ожирением исходная доза должна быть индивидуально адаптирована в соответствии с общей массой тела, как у пациентов, не страдающих ожирением.

Пероральное применение

Лечение псевдомембранозного колита, вызванного Clostridium difficile

Взрослые и дети 12 лет и старше

Для первого эпизода инфекции легкой или средней степени рекомендуемая доза ванкомицина составляет 125 мг каждые 6 часов в течение 10 дней. Эта доза может быть увеличена до 500 мг каждые 6 часов в течение 10 дней в случае тяжелого или осложненного заболевания. Максимальная суточная доза не должна превышать 2 г.

У пациентов с множественными рецидивами можно рассмотреть возможность терапии текущего эпизода инфекции ванкомицином по 125 мг четыре раза в день в течение 10 дней, за которым следует либо уменьшение дозы, т. е. постепенное ее снижение до 125 мг в день или использование пульс-терапии, т.е. 125-500 мг/день каждые 2-3 дня в течение не менее чем 3-х недель.

Новорожденные и дети младше 12 лет

Рекомендуемая доза ванкомицина составляет 10 мг/кг перорально каждые 6 часов в течение 10 дней. Максимальная суточная доза не должна превышать 2 г.

Длительность лечения с помощью ванкомицина должна быть адаптирована к клиническому течению отдельных пациентов. Когда это возможно, прием антибактериального препарата, предположительно вызвавшего псевдомембранозный колит, следует прекратить. При терапии должно быть обеспечено адекватное восполнение жидкости и электролитов.

Мониторинг концентрации ванкомицина в сыворотке крови

Частота терапевтического мониторинга ванкомицина должна быть индивидуализована на основании клинической ситуации и реакции на лечение и

может варьировать от ежедневного анализа, который может потребоваться у некоторых гемодинамически неустойчивых пациентов, до не менее чем одного раза в неделю у стабильных пациентов, показывающих ответ на лечение. У пациентов с нормальной функцией почек следует определить концентрацию ванкомицина в сыворотке крови на второй день лечения непосредственно перед введением дозы.

У пациентов на прерывистом гемодиализе уровень ванкомицина в сыворотке обычно должен быть оценен до начала сеанса гемодиализа.

После перорального применения следует проводить мониторинг концентраций ванкомицина в сыворотке у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (см. раздел 4.4).

Терапевтическая (минимальная) концентрация ванкомицина в крови обычно должна составлять 10-20 мг/л, в зависимости от места инфицирования и чувствительности патогена. Клинические лаборатории рекомендуют значения концентраций 15-20 мг/л для лучшего охвата чувствительных микроорганизмов с МПК ≥ 1 мг/л (см. разделы 4.4 и 5.1).

Могут быть полезны модельные методы для прогнозирования индивидуального дозирования с целью достижения адекватной AUC. Модельный подход может использоваться как при вычислении персонифицированной начальной дозы, так и для корректировки дозы (см. раздел 5.1).

Способ применения

Внутривенное введение

Внутривенно ванкомицин обычно вводят в виде прерывистой инфузии, и рекомендации по дозированию, представленные в данном разделе, соответствуют этому типу введения.

Ванкомицин следует вводить только в виде медленной внутривенной инфузии продолжительностью не менее одного часа или с максимальной скоростью 10 мг/мин (в зависимости от того, что дольше), в виде разведенного раствора (по меньшей мере 500 мг в 100 мл или 1000 мг в 200 мл) (см. раздел 4.4).

Пациентам, у которых должно быть ограничено потребление жидкости, также можно вводить раствор 500 мг/50 мл или 1000 мг/100 мл, хотя риск нежелательных эффектов, связанных с инфузией, может быть увеличен в связи с более высокими концентрациями.

Непрерывную инфузию ванкомицина можно рассмотреть, например, у пациентов с нестабильным клиренсом ванкомицина.

Инструкции по приготовлению восстановленного и разведенного раствора препарата перед применением см. в разделе 6.6.

Пероральное применение

Инструкцию по приготовлению раствора препарата для перорального применения см. в разделе 6.6. Для улучшения вкуса раствора можно использовать обычные ароматизирующие сиропы.

4.3 Противопоказания

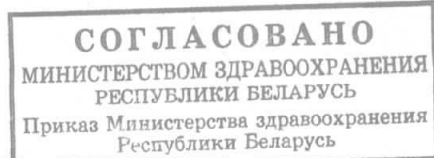
- гиперчувствительность к ванкомицину;
- внутримышечное введение (в связи с риском некроза в месте введения).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции гиперчувствительности

Ванкомицин может вызывать серьезные реакции гиперчувствительности вплоть до фатальных (см. разделы 4.3. и 4.8). В случае реакций гиперчувствительности лечение ванкомицином необходимо немедленно прекратить и предпринять соответствующие экстренные меры.

14416-2020



У пациентов, получающих ванкомицин в течение ~~длительного периода~~ или одновременно с другими препаратами, которые могут вызывать нейтропению или агранулоцитоз, через регулярные промежутки времени следует контролировать количество лейкоцитов. Всем пациентам, получающим ванкомицин, следует периодически выполнять анализ крови, анализ мочи, функциональные тесты печени и почек.

Ванкомицин следует использовать с осторожностью у пациентов с аллергическими реакциями на тейкопланин, поскольку может возникнуть перекрестная реакция гиперчувствительности, включая фатальный анафилактический шок.

Спектр антибактериальной активности

Спектр антибактериальной активности ванкомицина ограничен грамположительными организмами. Он не подходит для использования в качестве самостоятельного препарата при лечении некоторых типов инфекций, если только патоген уже не установлен и известна его восприимчивость либо существует высокая вероятность, что ванкомицин подходит для лечения наиболее вероятного патогенного/ых возбудителя/ей.

Для рационального использования ванкомицина необходимо учитывать спектр антибактериальной активности, профиль безопасности и пригодность стандартной антибактериальной терапии для лечения отдельного пациента.

Ототоксичность

Ототоксичность, которая может быть временной или постоянной (см. раздел 4.8), чаще всего развивалась у пациентов, у которых ранее были нарушения слуха, которые получали высокие внутривенные дозы ванкомицина или сопутствующую терапию другими ототоксическими препаратами, такими как аминогликозиды. Применение ванкомицина также следует избегать у пациентов с предшествующей потерей слуха. Глухоте может предшествовать тиннитус. Опыт применения других антибиотиков показывает, что глухота может прогрессировать, несмотря на прекращение лечения. Чтобы снизить риск ототоксичности, необходимо регулярно определять уровень ванкомицина в крови и проводить периодическое обследование слуховой функции.

Пациенты пожилого возраста особенно чувствительны к нарушениям слуха. Мониторинг вестибулярной и слуховой функции у лиц пожилого возраста должен проводиться во время и после лечения. Следует избегать одновременного или последовательного использования других ототоксических препаратов.

Реакции, связанные с инфузией

Болюсное введение (например, в течение нескольких минут) может сопровождаться выраженным понижением 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 виде разведенного раствора (от 2,5 до 5,0 мг/мл) со скоростью не более 10 мг/мин и в течение периода не менее 60 минут, чтобы избежать нежелательных реакций, связанных с инфузией. Прекращение вливания обычно приводит к быстрому прекращению этих реакций.

Частота реакций, связанных с инфузией (гипотонии, гиперемии, эритемы, крапивницы и зуда), увеличивается с одновременным введением анестетиков (см. раздел 4.5). Ее можно уменьшить благодаря введению ванкомицина путем инфузии в течение, по меньшей мере, 60 минут перед анестезией.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

При применении ванкомицина сообщалось о тяжелых кожных нежелательных реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами и острый генерализованный экзантематозный пустулез, которые могут быть опасным для

жизни или со смертельным исходом (см. раздел 4.8). Большинство этих реакций могли возникнуть в течение от нескольких дней до восьми недель после начала лечения ванкомицином.

Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах, тщательно следить за кожными реакциями. При появлении признаков и симптомов, указывающих на эти реакции, следует немедленно прекратить применение ванкомицина и рассмотреть альтернативное лечение. Если у пациента развились тяжелые кожные нежелательные реакции при применении ванкомицина, лечение ванкомицином ни в коем случае нельзя возобновлять.

Реакции в месте введения

У многих пациентов, получающих внутривенные инфузии ванкомицина, могут возникать боль и тромбофлебит, которые иногда являются тяжелыми. Частоту развития и тяжесть тромбофлебитов можно свести к минимуму за счет медленного введения разбавленных растворов (см. раздел 4.2) и чередования мест введения препарата.

Эффективность и безопасность ванкомицина не установлена для интратекального, интралюмбального и внутрижелудочкового путей введения.

Нефротоксичность

Ванкомицин следует использовать с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью, включая анурию, поскольку риск токсичности увеличивается при длительных высоких концентрациях в крови. Риск токсичности увеличивается при высоких концентрациях в крови или при длительной терапии.

Для уменьшения риска нефротоксичности рекомендуется регулярный мониторинг концентрации ванкомицина в крови при лечении высокими дозами и продолжительной терапии, особенно у пациентов с почечной дисфункцией или нарушениями слуха, а также при одновременном применении нефротоксичных или ототоксичных лекарственных препаратов (см. разделы 4.2 и 4.5).

Заболевания глаз

Ванкомицин не разрешен для внутрикамерного или интравитреального применения, включая профилактику эндофтальмита.

Геморрагический окклюзионный васкулит сетчатки (ГОВС), включая постоянную потерю зрения, наблюдался в отдельных случаях после внутрикамерного или интравитреального применения ванкомицина во время или после операции по удалению катаракты.

Применение у детей

Текущие рекомендации по внутривенному дозированию у детей, особенно у детей в возрасте до 12 лет, могут привести к субтерапевтическим уровням ванкомицина у значительного количества детей. Тем не менее, безопасность увеличения дозы ванкомицина не была должным образом установлена, и более высокие дозы, чем 60 мг/кг/день, в целом, не могут быть рекомендованы.

Ванкомицин следует применять с особой осторожностью у новорожденных из-за их почечной незрелости и возможного увеличения концентрации ванкомицина в сыворотке. По этой причине необходимо тщательно контролировать уровень ванкомицина в сыворотке крови. Одновременное введение ванкомицина и анестетиков может стать причиной эритемы и гистаминоподобной гиперемии у детей. Аналогичным образом, совместное применение с нефротоксичными препаратами, такими как аминогликозидные антибиотики, НПВП (например, ибупрофен для закрытия артериального протока) или амфотерицин В, связано с повышенным риском нефротоксичности (см. раздел 4.5) и, следовательно, необходим более частый мониторинг уровней ванкомицина в сыворотке и почечной функции.

Применение у пациентов пожилого возраста

Естественное снижение клубочковой фильтрации с возрастом может привести к



повышенным концентрациям ванкомицина в сыворотке, если доза не откорректирована (см. раздел 4.2).

Лекарственные взаимодействия с анестетиками

Ванкомицин может усиливать депрессию миокарда, индуцированную анестетиками. Во время анестезии дозы должны быть хорошо разведены и вводиться медленно при постоянном мониторинге сердца. Изменение положения тела следует отложить до тех пор, пока инфузия не будет завершена (см. раздел 4.5).

Псевдомембранозный колит, ассоциированный с *Clostridium difficile*

В случае тяжелой персистирующей диареи необходимо учитывать возможность возникновения псевдомембранозного энтероколита, который может быть жизнеугрожающим (см. раздел 4.8). Не следует применять антидиарейные лекарственные препараты.

Суперинфекция

Длительное применение ванкомицина может привести к чрезмерному росту антибиотикорезистентных микроорганизмов. Необходимо тщательное наблюдение за пациентом. В случае развития суперинфекции во время терапии должны быть приняты соответствующие меры.

Пероральное применение

Внутривенное введение ванкомицина для лечения инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, неэффективно. Для этого показания ванкомицин следует применять перорально.

Исследование на колонизацию *Clostridium difficile* или наличие токсинов не рекомендуется у детей младше 1 года из-за высокой частоты бессимптомной колонизации, если только у младенцев с факторами риска стазиса, такими как болезнь Хиршпрунга, оперированная анальная атрезия или другие тяжелые нарушения моторики, не наблюдается серьезной диареи. Следует всегда рассматривать альтернативную этиологию, а также иметь подтверждение развития энтероколита, индуцированного *Clostridium difficile*.

Вероятность системной абсорбции

У пациентов с воспалительными нарушениями слизистой оболочки кишечника или с псевдомембранозным колитом, индуцированным *Clostridium difficile*, может усиливаться абсорбция ванкомицина. Эти пациенты могут подвергаться риску развития нежелательных реакций, особенно если есть сопутствующая почечная недостаточность. Чем больше почечная недостаточность, тем выше риск развития нежелательных реакций, связанных с парентеральным введением ванкомицина. Следует проводить мониторинг концентрации ванкомицина в сыворотке пациентов с воспалительными заболеваниями слизистой оболочки кишечника.

Нефротоксичность

При лечении пациентов с почечной дисфункцией или пациентов, получающих сопутствующую терапию аминогликозидами или другими нефротоксическими препаратами, следует проводить последовательный мониторинг функции почек.

Ототоксичность

Периодические тесты слуховой функции могут быть полезны для минимизации риска развития ототоксичности у пациентов с потерей слуха в анамнезе или у тех, кто получает сопутствующую терапию ототоксическим препаратом, таким как аминогликозид.

Взаимодействие с антиперистальтическими лекарственными препаратами и ингибиторами протонной помпы

Следует избегать ингибиторов протонной помпы и лекарственных препаратов, снижающих моторику кишечника.

Развитие резистентности у бактерий

14415-2020



Использование ванкомицина перорально увеличивает вероятность появления ванкомицин-резистентных популяций энтерококков в желудочно-кишечном тракте. Как следствие, рекомендуется разумное пероральное использование ванкомицина.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Сообщалось, что при одновременном введении анестетиков увеличивается частота связанных с инфузией нежелательных реакций. Вероятность возникновения этих реакций может снизить введение ванкомицина в виде 60-минутной инфузии перед индукцией анестезии. При одновременном введении с анестетиками ванкомицин следует развести до концентрации 5 мг/мл или менее и вводить медленно при тщательном мониторинге функции сердца. Не следует изменять положение тела пациента до завершения инфузии.

При одновременном или последовательном системном или местном применении других потенциально ототоксичных и/или нефротоксичных препаратов, таких как амфотерицин В, аминогликозиды, бацитрацин, полимиксин В, колистин, виомицин, цисплатин, петлевые диуретики, пиперациллин/тазобактам и НПВП, может увеличиться токсичность ванкомицина; при необходимости такого применения требуется особая осторожность в условиях соответствующего мониторинга за пациентом.

Пероральное применение

Следует рассмотреть возможность отмены ингибиторов протонной помпы и препаратов, снижающих перистальтику кишечника, в соответствии с локальными рекомендациями по терапии инфекций, вызванных *Clostridium difficile*.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования тератогенности проводились на крысах с использованием дозы, в 5 раз превышающей человеческую, и на кроликах с использованием дозы, в 3 раза превышающей человеческую, и не выявили никаких признаков вреда плоду, связанного с ванкомицином. В контролируемом клиническом исследовании потенциальное ототоксическое и нефротоксическое действие ванкомицина гидрохлорида на младенцев оценивали при введении препарата беременным женщинам при серьезных стафилококковых инфекциях. Ванкомицина гидрохлорид обнаруживался в пуповинной крови. Нейросенсорной тугоухости или нефротоксичности, связанных с ванкомицином, выявлено не было. Один младенец, чья мать получала ванкомицин в третьем триместре, страдал проводящей потерей слуха, которая не была связана с ванкомицином. Поскольку ванкомицин вводили только во втором и третьем триместрах, неизвестно, причиняет ли он вред плоду. Ванкомицин следует назначать при беременности только в случае крайней необходимости, а уровень препарата в крови следует тщательно контролировать, чтобы свести к минимуму риск токсичности для плода. Однако сообщалось, что беременным женщинам может потребоваться значительное увеличение дозы ванкомицина для достижения терапевтических концентраций в сыворотке.

Кормление грудью

Ванкомицина гидрохлорид выводится из организма с материнским молоком. Следует проявлять осторожность при назначении ванкомицина кормящей женщине. Маловероятно, что значительное количество ванкомицина может абсорбироваться из

желудочно-кишечного тракта грудного младенца.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Ванкомицин не влияет на способность к управлению транспортными средствами или работе с потенциально опасными механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении ванкомицина являются флебиты, псевдоаллергические реакции и гиперемия верхней части тела («синдром красной шеи»), которые связаны со слишком быстрой внутривенной инфузией ванкомицина.

Абсорбция ванкомицина из желудочно-кишечного тракта крайне мала. Однако при выраженном воспалении слизистой оболочки кишечника, особенно в сочетании с почечной недостаточностью, могут возникать нежелательные реакции, характерные при парентеральном введении ванкомицина.

Сообщалось о тяжелых кожных нежелательных реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами и острый генерализованный экзантематозный пустулез при применении ванкомицина (см. раздел 4.4).

Таблица нежелательных реакций

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости.

Нежелательные реакции классифицированы по частоте следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органные классы	Нежелательная реакция	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	обратимая нейтропения, агранулоцитоз, эозинофилия, тромбоцитопения, панцитопения	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции	Редко
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	временная или постоянная потеря слуха	Нечасто
	вертиго, шум в ушах, головокружение	Редко
Нарушения со стороны сердца	остановка сердца	Очень редко
Нарушения со стороны сосудов	снижение артериального давления	Часто
	васкулит	Редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	одышка, стридор	Часто
Желудочно-кишечные нарушения	тошнота	Редко
	псевдомембранозный энтероколит	Очень редко
	рвота, диарея	Частота неизвестна

Системно-органные классы	Нежелательная реакция	Частота
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	приливы крови к верхней части тела (синдром «красного человека»), экзантема и воспаление слизистых оболочек, зуд, крапивница	Часто
	эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (TEN), линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз	Очень редко
	лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (Dress-синдром), острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP)	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	почечная недостаточность, которая проявляется прежде всего увеличением сывороточного креатинина и сывороточной мочевины	Часто
	интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность	Редко
	острый канальцевый некроз	Частота неизвестна
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	флебит, покраснение верхней части тела и лица	Часто
	лекарственная лихорадка, озноб, боль и спазм мышц грудной клетки и спины	Редко

Описание отдельных нежелательных реакций

Обратимая нейтропения обычно развивается через неделю или более после начала внутривенной терапии или после суммарной дозы более 25 г.

Во время или вскоре после быстрой инфузии могут возникнуть анафилактические/анафлактоидные реакции, в том числе затрудненное дыхание. Реакции прекращаются при остановке инфузии, обычно в промежутке от 20 минут до 2 часов.

Ванкомицин следует вводить медленно (см. разделы 4.2 и 4.4). После внутримышечной инъекции может развиваться некроз.

Шум в ушах, который может предшествовать началу глухоты, следует рассматривать как симптом, указывающий на необходимость прекращения лечения.

Ототоксичность в основном регистрировалась у пациентов, получавших высокие дозы ванкомицина, или у пациентов с сопутствующим лечением другими ототоксичными лекарственными препаратами, такими как аминогликозиды, или у тех, у кого ранее было снижение функции почек или слуха.

Дети

Профиль безопасности у детей преимущественно соответствует профилю безопасности у взрослых. Нефротоксичность, как правило, была описана у детей при применении ванкомицина в сочетании с другими нефротоксическими лекарственными препаратами, такими как аминогликозиды.

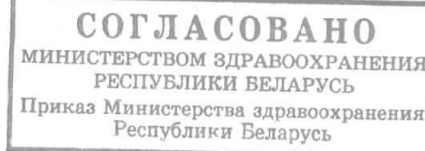
Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

1441Б-2020



УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Рекомендована симптоматическая терапия, направленная на поддержание клубочковой фильтрации. Ванкомицин плохо удаляется при проведении гемодиализа или перитонеального диализа. Сообщалось, что гемоперфузия с использованием амберлитовой смолы XAD-4 имела ограниченный успех.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты системного действия. Другие антибактериальные препараты. Антибиотики гликопептидной структуры.

Код АТХ: J01XA01.

Механизм действия

Ванкомицин представляет собой трициклический антибиотик группы гликопептидов, который ингибирует синтез клеточной стенки чувствительных бактерий, прочно связываясь с D-аланил-D-аланиновой частью предшественника клеточной стенки. Препарат действует бактерицидно на делящиеся микроорганизмы. Кроме того, он ухудшает проницаемость мембраны бактериальных клеток и синтез РНК.

Фармакодинамика

Фармакокинетическая-фармакодинамическая (ФК/ФД) зависимость

Ванкомицин проявляет независимую от концентрации активность. Основным ФК/ФД параметром, определяющим эффективность антибиотика, является соотношение между площадью под фармакокинетической кривой (AUC) и минимальной подавляющей концентрацией (МПК) ванкомицина для целевого возбудителя. На основании данных исследований *in vitro*, данных о применении ванкомицина у животных и ограниченных данных о его применении у человека соотношение AUC/МПК равное 400 было установлено как целевое соотношение ФК/ФД параметров для достижения клинической эффективности ванкомицина. Для достижения целевой МПК $\geq 1,0$ мг/л требуется дозирование в верхнем диапазоне и достижение высокой концентрации в сыворотке крови (15-20 мг/л) (см. раздел 4.2).

Механизм резистентности

Приобретенная устойчивость к гликопептидам чаще всего встречается у энтерококков и основана на использовании комплексов Van-генов, которые модифицируют D-аланил-D-аланиновую мишень в D-аланил-D-лактат или D-аланил-D-серин, которые плохо связываются ванкомицином. В некоторых странах наблюдается рост количества случаев резистентности энтерококков; особенно опасны полирезистентные штаммы *Enterococcus faecium*.

Van-гены редко встречаются в *Staphylococcus aureus*, у которых изменения в структуре клеточных стенок приводят к «промежуточной» чувствительности, чаще всего гетерогенной. Сообщалось также о метициллин-резистентных штаммах стафилококков (MRSA) со сниженной чувствительностью к ванкомицину. Сниженная чувствительность или устойчивость к ванкомицину у стафилококков изучена недостаточно. Необходимо несколько генетических элементов и множественных мутаций.

Между ванкомицином и другими классами антибиотиков перекрестная резистентность не возникает. Перекрестная резистентность может возникнуть к другим антибиотикам

14415-2020



группы гликопептидов (например, к тейкопланину). Случаи возникновения вторичной резистентности во время терапии редки.

Синергизм

Комбинация ванкомицина с аминогликозидными антибиотиками обладает синергизмом в отношении многих штаммов *Staphylococcus aureus*, неэнтерококковых стрептококков группы D, энтерококков и стрептококков группы *Viridans*. Комбинация ванкомицина с цефалоспорином оказывает синергический эффект против некоторых устойчивых к оксациллину штаммов *Staphylococcus epidermidis*, а комбинация ванкомицина с рифампицином оказывает синергическое действие против штаммов *Staphylococcus epidermidis* и частичный синергический эффект против некоторых штаммов *Staphylococcus aureus*.

Так как ванкомицин в комбинации с цефалоспорином может оказывать антагонистическое действие на некоторые штаммы *Staphylococcus epidermidis*, а в комбинации с рифампицином – в отношении некоторых штаммов *Staphylococcus aureus*, целесообразным является предварительный анализ синергизма. Необходимо получить образцы бактериальных культур для того, чтобы изолировать и идентифицировать возбудителей, и определить их восприимчивость к ванкомицину.

Пограничные значения

Ванкомицин активен в отношении грамположительных бактерий, таких как стафилококки, стрептококки, энтерококки, пневмококки и клостридии. Грамотрицательные бактерии к ванкомицину устойчивы.

Распространенность приобретенной резистентности отдельных видов может варьироваться в разных географических регионах и в разное время, поэтому рекомендуется иметь локальную информацию по резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Если структура местной резистентности такова, что применение конкретного лекарственного препарата, по крайней мере, при некоторых типах инфекции, вызывает сомнения, следует обратиться за консультацией к эксперту. Данная информация дает только приблизительное представление о вероятности того, что микроорганизмы чувствительны к ванкомицину.

Пограничные значения МПК, установленные Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST, версия 13.0 от 01.01.2023, www.eucast.org) для ванкомицина:

Патоген	Чувствительный	Резистентный
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
Коагулазонегативные стафилококки ¹	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л
<i>Streptococcus</i> групп A, B, C, G	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
Грамположительные анаэробы	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л

¹*S. aureus* со значениями МПК ванкомицина 2 мг/л находится на границе распределения дикого типа, поэтому может наблюдаться нарушение клинического ответа.

Обычно чувствительные виды: грамположительные микроорганизмы (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), коагулазонегативные *Staphylococci*, *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), анаэробные микроорганизмы (*Clostridium* spp. (кроме *Clostridium innocuum*), *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp.);

14415-2020



Виды, для которых возможно наличие приобретенной резистентности.
Enterococcus faecium;

Виды с врожденной устойчивостью: все грамотрицательные микроорганизмы, грамположительные аэробные микроорганизмы (*Erysipelothrix rhusiopathiae*, гетероферментативные *Lactobacillus*, *Leuconostoc spp.*, *Pediococcus spp.*), анаэробные микроорганизмы (*Clostridium innosium*).

Для определения резистентности к ванкомицину следует обращаться в микробиологическую лабораторию для получения соответствующей информации.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Для лечения системных инфекций ванкомицин вводят *внутривенно*.

У пациентов с нормальной функции почек инфузия многократных доз по 1 г ванкомицина (15 мг/кг) в течение 60 минут дает приблизительные средние концентрации в плазме 50-60 мг/л, 20-25 мг/л и 5-10 мг/л немедленно, через 2 часа и через 11 часов после завершения внутривенной инфузии, соответственно.

Концентрации в плазме после многократного введения аналогичны концентрациям, достигаемым после однократного введения.

Ванкомицин обычно не всасывается в кровь при *пероральном* приеме. Однако абсорбция может произойти после перорального приема у пациентов с псевдомембранозным колитом. Это может привести к кумуляции ванкомицина у пациентов с сопутствующей почечной недостаточностью.

Распределение

Объем распределения составляет около 60 л/1,73 м² поверхности тела. При концентрациях ванкомицина в сыворотке от 10 мг/л до 100 мг/л связывание лекарственного препарата с белками плазмы составляет приблизительно 30-55%.

Ванкомицин легко проходит через плаценту и попадает в пуповинную кровь. При отсутствии воспаления мозговых оболочек ванкомицин практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Ванкомицин метаболизируется только в очень незначительной степени. После парентерального введения он выводится почти полностью в виде микробиологически активного вещества (около 75-90% в течение 24 часов) путем гломерулярной фильтрации через почки.

Элиминация

Период полувыведения ванкомицина составляет от 4 до 6 часов у пациентов с нормальной функцией почек и 2,2-3 часа у детей. Плазменный клиренс составляет около 0,058 л/кг/ч, а почечный – около 0,048 л/кг/ч. В первые 24 часа примерно 80% введенной дозы ванкомицина выводится с мочой путем гломерулярной фильтрации. Почечная дисфункция может вызвать задержку экскреции ванкомицина. У пациентов с анурией средний период полувыведения составляет 7,5 сут. В связи с ототоксичностью ванкомицина в таких случаях необходимо проводить мониторинг его концентрации в сыворотке.

Выделение с желчью незначительное (менее 5%).

Хотя ванкомицин неэффективно устраняется гемодиализом или перитонеальным диализом, сообщалось об увеличении клиренса ванкомицина при гемоперфузии и гемофильтрации.

После перорального приема только часть введенной дозы обнаруживается в моче. Напротив, высокие концентрации ванкомицина обнаруживаются в кале (> 3100 мг/кг при дозе 2 г/день).

Линейность/нелинейность

Концентрация ванкомицина обычно увеличивается пропорционально увеличению дозы. Концентрация в сыворотке при введении нескольких доз аналогична концентрации в сыворотке после введения однократной дозы.

Особые группы пациентов*Пациенты с нарушением функции почек*

Ванкомицин в первую очередь выводится путем гломерулярной фильтрации. У пациентов с нарушением функции почек терминальный период полувыведения ванкомицина увеличивается, а общий клиренс снижается. В таком случае оптимальная доза должна рассчитываться в соответствии с рекомендациями по режиму дозирования (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени фармакокинетика ванкомицина не изменяется.

Беременные женщины

У беременных женщин может потребоваться значительное увеличение дозы для достижения терапевтических концентраций в сыворотке (см. раздел 4.6).

Пациенты с избытком массы тела

У пациентов с избытком массы тела может быть изменено распределение ванкомицина из-за увеличения объема распределения и почечного клиренса и возможных изменений связывания с белками плазмы. В этих субпопуляциях концентрация ванкомицина в сыворотке была выше по сравнению со взрослыми здоровыми пациентами мужского пола (см. раздел 4.2).

Дети

Фармакокинетика ванкомицина показала широкую индивидуальную изменчивость у недоношенных и доношенных новорожденных. У новорожденных после внутривенного введения объем распределения ванкомицина варьирует от 0,38 до 0,97 л/кг, как и у взрослых, тогда как клиренс колеблется от 0,63 до 1,4 мл/кг/мин. Период полувыведения больше, чем у взрослых, и варьирует от 3,5 до 10 ч, что свидетельствует об обычно более низких значениях клиренса у новорожденных.

У младенцев и детей старшего возраста объем распределения колеблется между 0,26-1,05 л/кг, а клиренс колеблется между 0,33-1,87 мл/кг/мин.

5.3 Данные доклинической безопасности

Хотя оценка канцерогенного потенциала в долгосрочных исследованиях на животных не проводилась, мутагенный потенциал ванкомицина не был обнаружен в стандартных лабораторных тестах. Итоговых исследований на фертильность не проводилось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Не применимо.

6.2 Несовместимость

Раствор ванкомицина имеет низкий уровень pH, который может вызвать химическую или физическую нестабильность при смешивании с другими веществами. Следует избегать смешивания ванкомицина со щелочными растворами.

Растворы Ванкомицина и бета-лактамов антибиотиков являются физически несовместимыми при смешивании. Вероятность преципитации возрастает с увеличением концентрации ванкомицина. Следует тщательно промывать венозный катетер между введением этих препаратов. Рекомендуется разбавлять растворы ванкомицина до 5 мг/мл или менее.

Хотя интравитреальная инъекция не является утвержденным путем введения

ванкомицина, сообщалось о преципитации после интравитреальной инъекции ванкомицина и цефтазидима при эндофтальмите с использованием разных шприцев и игл. Осадок растворяется постепенно, с полной очисткой стекловидной полости в течение двух месяцев и с улучшением остроты зрения.

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

6.3 Срок годности

2 года.

Срок годности после восстановления раствора

Восстановленный раствор можно хранить в холодильнике (2°C до 8°C) в течение 24 часов.

Раствор для парентерального введения следует проверять на наличие механических включений и изменение цвета каждый раз перед применением раствора.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить во внешней упаковке для защиты от света при температуре от 2°C до 8°C.

Условия хранения восстановленного раствора см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 500 мг или по 1000 мг во флаконы стеклянные, укупоренные пробками резиновыми. Флаконы обкатывают колпачками алюминиевыми или алюминиевыми с пластиковой накладкой, или алюмопластиковыми, или комбинированными из алюминия и пластмассы. На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся. Флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: по 40 флаконов вместе с листком-вкладышем в групповые коробки.

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

Приготовление раствора для инфузий

Во флакон с сухим, стерильным порошком ванкомицина добавляют необходимый объем воды для инъекций, чтобы получить раствор с концентрацией 50 мг/мл (10 мл – для флакона дозировкой 500 мг; 20 мл – для флакона дозировкой 1000 мг).

ТРЕБУЕТСЯ ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАЗВЕДЕНИЕ приготовленного раствора.

Приготовленные растворы ванкомицина перед введением подлежат дальнейшему разведению до концентрации не более 5 мг/мл. В качестве растворителей можно использовать 5% раствор декстрозы для инъекций или 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций. Требуемую дозу разведенного выше указанным образом ванкомицина следует вводить путем дробных внутривенных инфузий в течение не менее 60 минут. Перед инфузией приготовленный раствор для парентерального введения необходимо проверить визуально на наличие механических примесей и изменение цвета.

Восстановленный раствор должен быть визуально прозрачным и свободным от частиц. Только прозрачный раствор пригоден к использованию. Флакон предназначен для однократного использования.

Растворы ванкомицина, приготовленные на основе 0,9% натрия хлорида или 5% декстрозы, могут храниться при температуре от 2°C до 8°C в течение 24 часов без значимой потери активности.

С точки зрения микробиологической чистоты инфузионные растворы должны быть приготовлены перед введением и использованы как можно быстрее после приготовления. В случае если растворы не используются сразу после приготовления,

14415-2020



продолжительность и условия хранения данных растворов являются ответственностью пользователя, и не должны превышать указанных выше сроков.

Приготовление раствора для приема внутрь

Раствор для приема внутрь готовится путем растворения соответствующей дозы лиофилизата в 30 мл воды.

Особые требования к утилизации отсутствуют. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь, 220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com

Претензии потребителей направлять в адрес держателя регистрационного удостоверения.



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 22 июня 2010 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Листок-вкладыш пересмотрен: