

ИНСТРУКЦИЯ

1470Б-2020

по медицинскому применению лекарственного средства

ВАНКОМИЦИН-ТФ
порошок для приготовления раствора
для инфузий 500 мг, 1000 мг



Торговое название Ванкомицин-ТФ.

Международное непатентованное наименование Vancomycin.

Форма выпуска Порошок для приготовления раствора для инфузий 500 мг, 1000 мг.

Описание Белый или почти белый порошок. Гигроскопичен.

Состав на 1 флакон

Ванкомицина (в виде ванкомицина гидрохлорида) – 500 мг, эквивалентного не менее чем 500 000 МЕ.

Ванкомицина (в виде ванкомицина гидрохлорида) – 1000 мг, эквивалентного не менее чем 1 000 000 МЕ.

Фармакотерапевтическая группа Антибактериальные средства для системного применения. Гликопептидные антибактериальные средства.

Код АТХ J01XA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Ванкомицин представляет собой трициклический гликопептидный антибиотик, который ингибирует синтез клеточной стенки чувствительных бактерий путем высокоаффинного связывания с D-аланил-D-аланиновыми остатками предшественников клеточной стенки, бактерицидно действует на делящиеся микроорганизмы, а также снижает проницаемость клеточной мембраны и тормозит синтез РНК.

Взаимосвязь фармакокинетики/фармакодинамики (ФК/ФД)

Ванкомицин проявляет независимую от концентрации активность. Основным ФК/ФД параметром, определяющим эффективность антибиотика, является соотношение между площадью под фармакокинетической кривой (AUC) и минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) 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/МИК равное 400 было установлено как целевое соотношение ФК/ФД параметров для достижения клинической эффективности ванкомицина. Для достижения целевой МИК $\geq 1,0$ мг/л требуется дозирование в верхнем диапазоне и достижение высокой концентрации в сыворотке крови (15-20 мг/л).

Механизм резистентности

Приобретенная резистентность к гликопептидам наиболее характерна для энтерококков и основана на использовании комплексов Van-генов, которые модифицируют D-аланил-D-аланиновую мишень до плохо связывающих ванкомицин D-аланил-D-лактата или D-аланил-D-серина. В некоторых странах наблюдаются растущие случаи резистентности, в частности для энтерококков. Особенно опасны мультирезистентные штаммы *Enterococcus faecium*.

Van-гены редко встречаются у *Staphylococcus aureus*, у которых изменения в структуре клеточной стенки приводят к «промежуточной» восприимчивости, которая чаще всего гетерогенна. Сообщалось также о метициллин-резистентных штаммах стафилококка с пониженной восприимчивостью к ванкомицину. Сниженная восприимчивость или резистентность к ванкомицину у *Staphylococcus* недостаточно изучена.

Перекрестная резистентность между ванкомицином и антибиотиками других классов отсутствует. Возможно развитие перекрестной резистентности к другим гликопептидным

антибиотикам, таким как тейкопланин. Вторичное развитие резистентности во время терапии встречается редко.

Синергическое действие

Комбинация ванкомицина с аминогликозидами обладает синергизмом в отношении многих штаммов *Staphylococcus aureus*, неэнтерококковых стрептококков группы D, энтерококков и стрептококков группы Viridans. Комбинация ванкомицина с цефалоспорином оказывает синергическое действие на некоторые резистентные к оксациллину штаммы *Staphylococcus epidermidis*. Комбинация ванкомицина с рифампицином также оказывает синергическое действие на *Staphylococcus epidermidis* и частичный синергический эффект против некоторых штаммов *Staphylococcus aureus*.

Поскольку ванкомицин в комбинации с цефалоспорином может оказывать антагонистическое действие на некоторые штаммы *Staphylococcus epidermidis*, а в сочетании с рифампицином – на некоторые штаммы *Staphylococcus aureus*, целесообразным является предварительный анализ на синергизм.

Необходимо получить образцы бактериальных культур, чтобы выделить и идентифицировать возбудителей и определить их чувствительность к ванкомицину.

Пограничные концентрации

Ванкомицин активен в отношении таких грамположительных бактерий, как стафилококки, стрептококки, энтерококки, пневмококки и клостридии. Грамотрицательные бактерии резистентны к ванкомицину. 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 средства, по крайней мере, при некоторых типах инфекции вызывает сомнения, следует обратиться за консультацией к эксперту.

Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST) установлены пограничные МИК ванкомицина для определения чувствительных и резистентных патогенов.

*Пограничные значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК)**

Микроорганизмы	Чувствительность, мг/л	Резистентность, мг/л
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2	> 2
Коагулазонегативные стафилококки ¹	≤ 4	> 4
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4	> 4
<i>Streptococcus</i> групп А, В, С и G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2	> 2
Грамположительные анаэробы	≤ 2	> 2

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

Ванкомицин активен в отношении следующих микроорганизмов:

Грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp., анаэробные микроорганизмы: *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp., за исключением *Clostridium innocuum*.

Микроорганизмы, которые могут приобретать резистентность: Enterococcus faecium.

Виды с природной резистентностью:

Резистентны к ванкомицину все грамотрицательные бактерии, а также грамположительные аэробные микроорганизмы: *Erysipelothrix rhusiopathiae*, гетероферментативные

* EUCAST, версия 9.0 от 01.01.2019, www.eucast.org

Lactobacillus spp., *Leuconostoc* spp., *Pediococcus* spp., анаэробные микроорганизмы.
Clostridium innocuum.

Фармакокинетика

Всасывание

Для лечения системных инфекций ванкомицин вводят внутривенно.

При 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 немедленно, 20-25 мг/л в течение 2 часов и 5-10 мг/л в течение 11 часов после инфузии. Плазменные концентрации после многократного введения аналогичны концентрациям, достигаемым после однократного введения.

При применении внутрь ванкомицин обычно не всасывается. Однако всасывание может наблюдаться после применения внутрь у пациентов с псевдомембранозным колитом. Это может привести к накоплению ванкомицина у пациентов с сопутствующей почечной недостаточностью.

Распределение

Объем распределения ванкомицина составляет около 60 л/1,73 м² поверхности тела. Сывороточные концентрации ванкомицина составляют от 10 мг/л до 100 мг/л. Связывание с белками плазмы составляет 30-55%.

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

Метаболизм и выведение

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

Период полувыведения ванкомицина составляет от 4 до 6 часов у взрослых пациентов с нормальной функцией почек и от 2,2 до 3 часов у детей. Плазменный клиренс составляет около 0,058 л/кг/ч, почечный клиренс – около 0,048 л/кг/ч. В первые 24 часа приблизительно 80% введенной дозы ванкомицина выводится с мочой путем гломерулярной фильтрации. При почечной дисфункции выделение ванкомицина замедляется. У пациентов с удаленной почкой период полувыведения ванкомицина составляет 7,5 суток. В случае адьювантной терапии из-за риска ототоксичности необходимо проводить мониторинг плазменных концентраций ванкомицина.

Выделение с желчью незначительное (менее 5% от дозы).

Хотя ванкомицин неэффективно удаляется гемодиализом или перитонеальным диализом, сообщалось об увеличении клиренса ванкомицина при гемоперфузии и гемофильтрации. После применения внутрь только часть вводимой дозы обнаруживается в моче. Высокие концентрации ванкомицина обнаруживаются в кале (>3100 мг/кг при дозе 2 г/день).

Линейность

Концентрация ванкомицина обычно увеличивается пропорционально увеличению дозы. Плазменные концентрации при введении нескольких доз аналогичны плазменным концентрациям после введения однократной дозы.

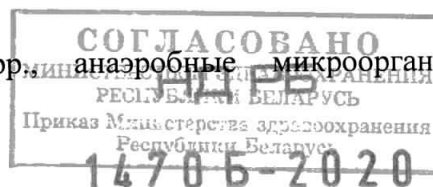
Фармакокинетика в особых клинических случаях

Ванкомицин выводится в первую очередь путем клубочковой фильтрации. У пациентов с нарушением функции почек период полувыведения ванкомицина увеличивается, а общий клиренс снижается.

У пациентов с печеночной недостаточностью фармакокинетика ванкомицина не изменяется.

Для достижения терапевтических концентраций в сыворотке крови у беременных женщин может потребоваться значительное увеличение дозы.

У пациентов с избыточным весом распределение ванкомицина может быть изменено из-за увеличения объема распределения. Почечный клиренс и процент связывания с белками плазмы также могут отклоняться. У данной группы пациентов была зафиксирована повы-



шенная концентрация ванкомицина в сыворотке крови по сравнению с взрослыми здоровыми пациентами мужского пола.

Дети

Фармакокинетика ванкомицина демонстрирует широкую индивидуальную вариабельность у доношенных и недоношенных новорожденных. После внутривенного введения новорожденным объем распределения ванкомицина, как и у взрослых, варьируется от 0,38 до 0,97 л/кг, тогда как клиренс составляет от 0,63 до 1,4 мл/кг/мин. Период полувыведения варьируется от 3,5 до 10 часов, что свидетельствует о более низких значениях клиренса у новорожденных.

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

Доклинические данные по безопасности

Долгосрочных исследований по оценке канцерогенного потенциала у животных не проводилось. В стандартных лабораторных тестах мутагенный потенциал ванкомицина выявлен не был. Итоговых исследований влияния на фертильность не проводилось.

Показания к применению

Внутривенное применение

Ванкомицин-ТФ показан для применения у пациентов всех возрастных групп по следующим показаниям:

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

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

Применение внутрь

Лечение инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, у пациентов всех возрастных групп. Следует принимать во внимание официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных средств.

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу.

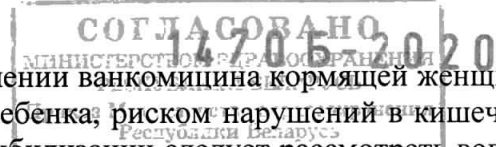
Ванкомицин-ТФ нельзя вводить внутримышечно из-за риска развития некроза в месте введения!

Меры предосторожности

Применение в период беременности и кормления грудью

В тератологических исследованиях применения у крыс и кроликов доз, в 5 раз и 3 раза превышающих человеческую дозу соответственно, признаков вреда для плода от ванкомицина не установлено. В контролируемом клиническом исследовании потенциальные ото- и нефротоксические эффекты ванкомицина гидрохлорида у детей оценивались при назначении препарата беременным женщинам при серьезных стафилококковых инфекциях. Ванкомицина гидрохлорид был обнаружен в пуповинной крови, но нейросенсорной тугоухости или нефротоксичности, связанных с ванкомицином, выявлено не было. Поскольку ванкомицин вводили только во втором и третьем триместрах, неизвестно, наносит ли он вред плоду. Применение Ванкомицина-ТФ во время беременности возможно только по жизненным показаниям в случае, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода. Следует тщательно контролировать уровень ванкомицина в крови, чтобы минимизировать риск токсичности для плода. Однако сообщалось, что для достижения терапевтических концентраций в сыворотке у беременных пациенток требуются значительно увеличенные дозы ванкомицина.

Ванкомицина гидрохлорид экскретируется в грудное молоко. Всасывание значительного количества ванкомицина из желудочно-кишечного тракта ребенка маловероятно. Тем не



менее следует соблюдать осторожность при назначении ванкомицина кормящей женщине. В связи с возможными побочными эффектами у ребенка, риском нарушений в кишечной флоре с диареей, роста грибов и возможной сенсбилизации следует рассмотреть вопрос о прекращении кормления или прекращении применения лекарственного средства, принимая во внимание важность лекарственного средства для кормящей матери и грудного вскармливания для ребенка.

Влияние лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние ванкомицина на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не выявлено.

Особые указания

Внутривенное применение

Ванкомицин-ТФ рекомендуется применять только в условиях стационара. Из-за болезненности инъекций и возможного развития некроза тканей в месте введения Ванкомицин-ТФ нельзя вводить внутривенно болюсно и внутримышечно!

Реакции гиперчувствительности

При применении Ванкомицина-ТФ возможны серьезные и иногда летальные реакции гиперчувствительности. В случае реакций гиперчувствительности лечение Ванкомицином-ТФ необходимо немедленно прекратить и предпринять соответствующие экстренные меры.

У пациентов, получающих Ванкомицин-ТФ в течение длительного времени или одновременно с другими лекарственными средствами, которые могут вызывать нейтропению или агранулоцитоз, следует регулярно контролировать количество лейкоцитов. Всем пациентам, получающим Ванкомицин-ТФ, необходимо периодически контролировать анализ крови, анализ мочи, показатели функции печени и почек.

Ванкомицин-ТФ следует использовать с осторожностью у пациентов с аллергическими реакциями на тейкоплагин, поскольку возможны реакции перекрестной гиперчувствительности, включая анафилактический шок.

Антибактериальная активность

Спектр антибактериальной активности ванкомицина ограничен грамположительными микроорганизмами. Поэтому он не подходит для использования в качестве монотерапии при терапии некоторых видов инфекций, кроме заболеваний, вызванных бактериями с установленной к ванкомицину чувствительностью.

При назначении Ванкомицина-ТФ необходимо учитывать бактериальный спектр чувствительности, профиль безопасности и пригодность стандартной антибактериальной терапии для лечения каждого конкретного пациента.

Ототоксичность

Сообщалось о случаях возникновения временной или постоянной потери слуха у пациентов с предшествующей глухотой, которые получали высокие дозы ванкомицина внутривенно или сопутствующее лечение другими ототоксичными лекарственными средствами, такими как аминогликозиды. Также следует избегать применения Ванкомицина-ТФ у пациентов с потерей слуха в анамнезе. Глухоте может предшествовать ощущение постоянного шума в ушах. Чтобы снизить риск ототоксичности, необходимо периодически контролировать уровень ванкомицина в крови и тестировать слуховую функцию.

Пожилые пациенты особенно подвержены риску потери слуха. Во время и после лечения ванкомицином у пожилых людей необходимо периодически контролировать вестибулярную и слуховую функции. Следует избегать одновременного или последовательного применения других ототоксичных лекарственных средств.

Реакции, связанные с инфузией

Болюсное введение в течение нескольких минут может спровоцировать резкую гипотензию (включая шок и, в редких случаях, остановку сердца), гистаминоподобные реакции и макулопапулезную или эритематозную сыпь (синдром «красного человека», или синдром «красной шеи»). Ванкомицин-ТФ следует медленно вводить в виде раствора с концентрацией от 2,5 до 5,0 мг/мл со скоростью не более 10 мг/мин в течение не менее 60 минут,



чтобы избежать быстрых инфузионных реакций. Прекращение инфузии обычно приводит к быстрому нивелированию этих реакций.

Частота инфузионных реакций (гипотония, гиперемия, эритема, крапивница и зуд) увеличивается при одновременном введении анестетиков. Данный эффект может быть уменьшен путем введения Ванкомицина-ТФ инфузионно в течение не менее 60 минут перед анестезией.

Тяжелые буллезные реакции

При применении Ванкомицина-ТФ может возникнуть синдром Стивенса-Джонсона (ССД). Если присутствуют симптомы или признаки ССД (например, прогрессирующая кожная сыпь, часто с волдырями или повреждениями слизистой оболочки), лечение Ванкомицином-ТФ следует немедленно прекратить и провести специализированную дерматологическую оценку.

Реакции в месте введения лекарственного средства

При внутривенном введении Ванкомицина-ТФ может возникнуть боль или развиться тромбофлебит. Частота возникновения и тяжесть тромбофлебитов может быть уменьшена за счет правильного разведения исходного раствора и чередования мест введения лекарственного средства.

Эффективность и безопасность Ванкомицина-ТФ не установлена для интратекального, интралюмбального и интравентрикулярного путей введения.

Ванкомицин-ТФ нельзя вводить внутривенно болюсно и внутримышечно из-за риска развития некроза в месте введения!

Нефротоксичность

Ванкомицин-ТФ следует использовать с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью, включая анурию, поскольку при длительном поддержании высоких концентраций лекарственного средства в крови возможно развитие токсических эффектов. Риск токсичности увеличивается при поддержании высоких концентраций ванкомицина в крови или при длительной терапии.

Регулярный мониторинг уровня Ванкомицин-ТФ в крови и контроль функции почек обязательны при терапии большими дозами и длительном применении, особенно у пациентов с почечной дисфункцией и нарушениями слуха, а также при одновременном введении нефротоксичных или ототоксичных лекарственных средств.

Применение у детей

Безопасность применения больших доз ванкомицина у детей изучена недостаточно. Рекомендуемые дозы для детей, особенно в возрасте до 12 лет, могут привести к субтерапевтическим уровням ванкомицина у значительного количества детей. Безопасность увеличения дозы ванкомицина у детей не была должным образом установлена, и применение доз, превышающих 60 мг/кг/день, не может быть рекомендовано.

Ванкомицин-ТФ с особой осторожностью следует использовать у недоношенных новорожденных и грудных детей из-за почечной незрелости и возможного повышения концентрации ванкомицина в сыворотке. У данной группы пациентов следует постоянно контролировать концентрацию ванкомицина в крови. Одновременное введение Ванкомицина-ТФ и анестетиков может сопровождаться эритемой и гистаминоподобной гиперемией у детей. Совместное применение с нефротоксичными средствами, такими как аминогликозидные антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства (например, ибупрофен) или амфотерицин В, связано с повышенным риском нефротоксичности. Рекомендуется более частый мониторинг концентрации ванкомицина в сыворотке и почечной функции.

Применение у пациентов пожилого возраста

Уменьшение скорости клубочковой фильтрации с возрастом может привести к повышенным концентрациям ванкомицина в сыворотке крови, если доза не регулируется соответствующим образом (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Взаимодействие с анестетиками

Ванкомицин может усиливать депрессию миокарда, индуцированную анестетиками. Во время анестезии дозы анестетиков должны быть хорошо разведены и вводиться медленно

при тщательном мониторинге функции сердца. Изменение положения тела следует отложить до тех пор, пока инфузия не будет завершена.

Псевдомембранозный энтероколит

В случае тяжелой персистирующей диареи необходимо учитывать возможность развития псевдомембранозного энтероколита, который может угрожать жизни. Не следует применять антидиарейные лекарственные средства.

Суперинфекция

Длительное применение ванкомицина может привести к увеличению количества нечувствительных микроорганизмов. Необходимо тщательное наблюдение за пациентом. Если суперинфекция возникает во время терапии, должны быть приняты соответствующие меры.

Применение внутрь

Ванкомицин-ТФ можно назначать перорально только для лечения псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*.

Проведение специфических тестов на колонизацию или токсин *Clostridium difficile* не рекомендуется у детей до 1 года из-за частой бессимптомной колонизации, за исключением детей с выраженной диареей при наличии факторов риска копростазы (болезнь Гиршпрунга, оперированная атрезия заднего прохода или другие тяжелые нарушения моторики). Во всех случаях необходимо проводить поиск альтернативной этиологии. Этиологический диагноз энтероколита, вызванного *Clostridium difficile*, требует подтверждения.

Усиление системной абсорбции

У пациентов с воспалительными нарушениями слизистой оболочки кишечника или с псевдомембранозным колитом, индуцированным *Clostridium difficile*, возможно усиление системной абсорбции ванкомицина. Поэтому существует риск развития нежелательных реакций, связанных с парентеральным применением ванкомицина, особенно при сопутствующей почечной недостаточности. Чем более выражена почечная недостаточность, тем выше риск развития нежелательных реакций, связанных с парентеральным введением ванкомицина. Следует проводить мониторинг концентраций ванкомицина в сыворотке пациентов с воспалительными нарушениями слизистой оболочки кишечника.

Нефротоксичность

При лечении пациентов с почечной дисфункцией или пациентов, получающих сопутствующую терапию аминогликозидами или другими нефротоксичными лекарственными средствами, следует проводить мониторинг функции почек.

Ототоксичность

Для минимизации риска ототоксичности у пациентов с изменениями слуха или тех, кто получает сопутствующую терапию ототоксичными лекарственными средствами, такими как аминогликозиды, рекомендуется контролировать слуховую функцию.

Взаимодействие с антиперистальтическими лекарственными средствами и ингибиторами протонной помпы

Следует избегать использования лекарственных средств, угнетающих перистальтику кишечника, а применение ингибитора протонной помпы следует пересмотреть.

Развитие резистентности

Применение ванкомицина внутрь увеличивает вероятность появления ванкомицин-резистентных популяций энтерококков в желудочно-кишечном тракте. Поэтому применять Ванкомицин-ТФ внутрь рекомендуется с осторожностью.

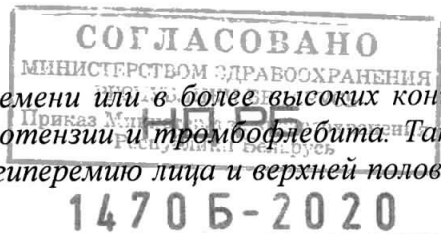
Способ применения и дозы

При необходимости Ванкомицин-ТФ следует применять в сочетании с другими антибактериальными средствами.

Ванкомицин-ТФ нельзя вводить внутримышечно и внутривенно болюсно!

Внутривенное применение

Внутривенно Ванкомицин-ТФ вводят в виде интермиттирующих инфузий медленно в течение не менее 60 минут или со скоростью не более 10 мг/мин (в зависимости от того, что дольше). При этом доза Ванкомицина-ТФ должна быть разведена в достаточном количестве растворителя (не менее 100 мл на 500 мг или не менее 200 мл на 1000 мг). Концентрация приготовленного раствора Ванкомицина-ТФ не должна превышать 5 мг/мл.



При введении в течение более короткого периода времени или в более высоких концентрациях существует риск развития выраженной гипотензии и тромбофлебита. Также быстрое введение Ванкомицина-ТФ может вызвать гиперемию лица и верхней половины тела и кратковременную сыпь на шее и плечах.

У пациентов с ограниченным введением жидкости может применяться раствор с концентрацией 500 мг/50 мл или 1000 мг/100 мл, хотя при этом увеличивается риск нежелательных эффектов, связанных с инфузией.

Первоначальная доза ванкомицина должна рассчитываться с учетом массы тела пациента. Последующие корректировки дозы должны основываться на концентрации ванкомицина в сыворотке крови для достижения целевых терапевтических концентраций. При расчете последующих доз и интервала введения следует учитывать состояние функций почек.

Взрослые и дети с 12 лет

Начальная доза составляет от 15 до 20 мг/кг каждые 8-12 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 2 г. Нагрузочная доза для тяжелых пациентов составляет 25-30 мг/кг и может быть использована для быстрого достижения целевой концентрации ванкомицина в сыворотке крови.

Дети от 1 месяца до 12 лет

Рекомендуемая доза составляет от 10 до 15 мг/кг каждые 6 часов.

Новорожденные

Перед применением Ванкомицина-ТФ у доношенных новорожденных (от рождения до 27 дней жизни) и у недоношенных новорожденных (от рождения до предполагаемой даты родов плюс 27 дней) необходима консультация врача, имеющего опыт работы с новорожденными. Возможные способы дозирования у данной группы пациентов приведены в следующей таблице:

ПКВ* (недели)	Доза (мг/кг)	Интервал между введениями (часы)
<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

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

Периоперационная профилактика эндокардита у всех возрастных групп

Начальная рекомендованная доза составляет 15 мг/кг и применяется перед анестезией. В зависимости от длительности операции возможно введение повторной дозы.

Продолжительность лечения

Длительность применения Ванкомицина-ТФ устанавливается в зависимости от типа и тяжести инфекции, и индивидуального клинического ответа, и приведена в следующей таблице:

Показание	Длительность применения
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей -не некротизирующие -некротизирующие	7 – 14 дней 4 – 6 недель*
Инфекции костей и суставов	4 – 6 недель**
Внебольничная пневмония	7 – 14 дней
Внутрибольничная пневмония (включая ИВЛ-ассоциированную пневмонию)	7 – 14 дней
Инфекционный эндокардит	4 – 6 недель***

*Продолжительность применения определяется состоянием пациента, наличием у него клинически значимых улучшений и отсутствием лихорадки в течение 48-72 часов.

**Для лечения инфекций протезированных суставов следует применять более длительный курс перорального применения соответствующих антибактериальных средств.

***Необходимость комбинированной терапии и ее продолжительность определяются локализацией инфекции и чувствительностью организма.

Применение у пациентов пожилого возраста

Возможно, потребуются более низкие поддерживающие дозы в связи с возрастным снижением функций почек.

Применение при нарушении функций 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 подвергается заместительной почечной терапии.

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

Следует уделить должное внимание сопутствующему введению лекарственных средств, которые могут снизить клиренс ванкомицина и/или усилить его побочные действия.

Ванкомицин плохо удаляется при проведении прерывистого гемодиализа. Однако использование мембран с высокой гидравлической проницаемостью и непрерывная заместительная почечная терапия увеличивают клиренс ванкомицина и в большинстве случаев требуют коррекции дозы (обычно после сеанса прерывистого гемодиализа).

Взрослые

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

Мужчины: [Масса тела (кг) * 140 - возраст (годы)] / 72 * креатинин сыворотки (мг/дл).

Женщины: 0,85 * [значение, вычисленное по приведенной выше формуле].

Для взрослых пациентов с клиренсом креатинина от 20 до 49 мл/мин начальная доза составляет 15-20 мг/кг массы тела и вводится каждые 24 часа. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <20 мл/мин) или у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, кратность введения и количество последующих доз зависят от вида заместительной почечной терапии, уровня ванкомицина в сыворотке крови и остаточной функции почек (см. раздел «Меры предосторожности»). В зависимости от клинической ситуации может быть рекомендовано отложить введение последующей дозы до получения результатов содержания ванкомицина в сыворотке.

Для пациентов в критических состояниях, имеющих почечную недостаточность, начальную нагрузочную дозу (25-30 мг/кг) снижать не следует.

Дети

Коррекция дозы у детей в возрасте от 1 года и старше также может основываться на оценке СКФ по модифицированной формуле Шварца:

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

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

Коррекция дозы у новорожденных и детей младше 1 года проводится только врачом, имеющим опыт работы с новорожденными. *Вышеприведенная модифицированная формула Шварца не применима к детям в возрасте до 1 года.* Ориентировочные рекомендации по дозированию у данной группы пациентов приведены в таблице:

СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Доза Ванкомицина-ТФ	Интервал между введениями доз
50-30	15 мг/кг	12 часов
29-10	15 мг/кг	24 часа
<10	10-15 мг/кг	Введение повторной дозы в зависимости от уровня ванкомицина в сыворотке крови*
Периодический гемодиализ		
Перитонеальный диализ	15 мг/кг	Введение повторной дозы в зависимости от уровня ванкомицина в сыворотке крови*
Непрерывная заместительная почечная терапия		

*Интервал между дозами и их количество зависят от вида заместительной почечной терапии и должны рассчитываться с учетом уровня ванкомицина в сыворотке крови и остаточной функции почек. В зависимости

от клинической ситуации можно не вводить следующую дозу до получения данных по уровню ванкомицина в сыворотке крови.

Применение при нарушении функций печени

Коррекция дозы не требуется.

Применение при беременности

Для достижения терапевтических концентраций ванкомицина в сыворотке крови может потребоваться увеличение дозы (см. раздел «Меры предосторожности»).

Применение у пациентов с ожирением

Исходная доза должна быть индивидуально подобрана в соответствии с общей массой тела.

Пероральное применение

Взрослые и дети с 12 лет

Для лечения псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*, Ванкомицин-ТФ назначают внутрь в дозе 125 мг каждые 6 часов в течение 10 дней в случае легкого течения заболевания. В более тяжелых случаях и в случае осложнений доза может быть увеличена до 500 мг каждые 6 часов в течение 10 дней. Максимальная суточная доза не должна превышать 2 г.

У пациентов с множественными рецидивами можно рассмотреть возможность терапии текущего эпизода инфекции лекарственным средством Ванкомицин-ТФ по 125 мг четыре раза в день в течение 10 дней, затем либо постепенно снижать дозу до 125 мг/сутки, либо применить режим пульс-терапии, т.е. по 125-500 мг/сутки каждые 2-3 дня в течение не менее 3-х недель.

Новорожденные и дети младше 12 лет

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

Длительность лечения инфекций, вызванных *Clostridium difficile*, с помощью Ванкомицина-ТФ определяется в зависимости от течения заболевания у каждого конкретного пациента. По возможности необходимо прекратить применение антибактериальных лекарственных средств, предположительно вызвавших *Clostridium difficile*-ассоциированные инфекции. Необходимо обеспечить адекватное восполнение жидкостей и электролитов.

Мониторинг концентраций ванкомицина

Частота измерения концентрации ванкомицина в сыворотке крови зависит от клинической ситуации и реакции на лечение и может варьироваться, начиная от ежедневного анализа у гемодинамически неустойчивых пациентов, до, по крайней мере, одного анализа в неделю у стабильных пациентов, показывающих ответ на лечение. У пациентов с нормальной функцией почек концентрацию ванкомицина в сыворотке следует проконтролировать на второй день лечения непосредственно перед введением последующей дозы.

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

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

Терапевтические (минимальные) уровни ванкомицина в крови должны составлять от 10 до 20 мг/л в зависимости от локализации инфекции и чувствительности патогена. Для чувствительных микроорганизмов с МИК ≥ 1 мг/л рекомендуемые поддерживаемые значения концентрации Ванкомицина-ТФ составляют 15-20 мг/л.

Возможно применение модельных методов прогнозирования индивидуального дозирования для достижения адекватного AUC. Модельный подход может использоваться как для вычисления индивидуальной начальной дозы, так и для корректировки дозы.

Правила приготовления растворов

Приготовление раствора для инфузии

При приготовлении растворов Ванкомицина-ТФ следует соблюдать стандартные правила асептики.

Для получения восстановленного раствора во флакон Ванкомицина-ТФ добавляют необходимый объем воды для инъекций, чтобы получить раствор с концентрацией 50 мг/мл (10 мл – во флакон дозировкой 500 мг, и 20 мл – во флакон дозировкой 1000 мг).



1470Б-2020

Внешний вид восстановленного раствора – прозрачный бесцветный раствор.
Восстановленный раствор во флаконе сохраняет свою физическую и химическую стабильность в течение 24 часов при температуре 2-8 °С (холодильник).
Восстановленные растворы подлежат дальнейшему разведению в 100 мл (для дозы 500 мг) или в 200 мл (для дозы 1000 мг) растворителя до концентрации не более 5 мг/мл. В качестве растворителей можно использовать 0,9% раствор натрия хлорида для внутривенного введения или 5% раствор декстрозы для внутривенного введения.

Внешний вид разведенного раствора – прозрачный бесцветный раствор.

Разведенный для инфузии раствор сохраняет свою физическую и химическую стабильность в течение 24 часов при температуре 2-8 °С (холодильник).

Приготовление раствора для применения внутрь

Раствор для применения внутрь готовится путем растворения рекомендуемой дозы Ванкомицина-ТФ в 30 мл воды для инъекций комнатной температуры. Приготовленный раствор может назначаться для питья или вводиться пациенту через зонд. Для улучшения вкуса раствора могут быть использованы пищевые сиропы.

Приготовленный раствор для применения внутрь сохраняет свою физическую и химическую стабильность в течение 96 часов при температуре 2-8 °С (холодильник).

С микробиологической точки зрения лекарственное средство следует применять немедленно, иначе ответственность за время и условия хранения в процессе применения возлагается на потребителя.

Побочное действие

Наиболее частыми побочными реакциями, связанными со слишком быстрой внутривенной инфузией ванкомицина, являются флебит, псевдоаллергические реакции и приливы крови к верхней части тела (синдром «красной шеи»).

При приеме внутрь всасывание ванкомицина из желудочно-кишечного тракта незначительно. Однако при выраженном воспалении слизистой оболочки кишечника, особенно в сочетании с почечной недостаточностью, могут наблюдаться побочные реакции, возникающие при парентеральном введении ванкомицина.

Нежелательные реакции приведены в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. При указании частоты использованы следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

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

Нарушения со стороны иммунной системы: редко - реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: нечасто - временная или постоянная потеря слуха; редко - вертиго, шум в ушах, головокружение.

Нарушения со стороны сердца: очень редко - остановка сердца.

Нарушения со стороны сосудов: часто - снижение артериального давления; редко - васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - одышка, стридор.

Желудочно-кишечные нарушения: редко - тошнота; очень редко - псевдомембранозный энтероколит; частота неизвестна - рвота, диарея.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - синдром «красного человека», экзантема, воспаление слизистой оболочки, зуд, крапивница; очень редко - эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз; частота неизвестна - эозинофилия и системные симптомы (DRESS-синдром), острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - почечная недостаточность, проявляющаяся в основном увеличением 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, тремор, боль и спазм мышц грудной клетки и спины.

Описание отдельных нежелательных реакций

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

В результате быстрого введения лекарственного средства могут отмечаться постинфузионные реакции: анафилактоидные и анафилактические реакции, включая бронхообструктивный синдром. После прекращения инфузии подобные реакции обычно исчезают за период от 20 минут до 2 часов. Ванкомицин-ТФ следует вводить медленно.

Звон в ушах, который может предшествовать потере слуха, следует рассматривать как симптом, указывающий на необходимость прекращения терапии ванкомицином.

Ототоксичность в основном регистрировалась у пациентов, получавших высокие дозы, или у пациентов с сопутствующим применением других ототоксичных лекарственных средств, таких как аминогликозиды, или у пациентов со снижением функции почек или слуха в анамнезе.

Если подозревается буллезное нарушение со стороны кожи, следует прекратить применение Ванкомицина-ТФ и провести специализированную дерматологическую оценку.

Дети

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

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск». Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственное средство через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

При возникновении каких-либо нежелательных реакций пациентам рекомендуется проконсультироваться с врачом или сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям на лекарственные средства.

Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, включая сообщения о неэффективности лекарственного средства. Сообщения о нежелательных реакциях позволяют получить больше сведений о безопасности лекарственного средства.

Передозировка

В случае передозировки рекомендуется поддерживающая терапия с поддержанием клубочковой фильтрации. Ванкомицин плохо удаляется из крови гемодиализом или перитонеальным диализом. Сообщалось об ограниченной пользе гемоперфузии с амберлитовой смолой XAD-4.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении ванкомицина и лекарственных средств для анестезии отмечались эритема, гистаминоподобная гиперемия и анафилактоидные реакции.

Сообщалось, что частота инфузионных реакций увеличивается при одновременном введении анестетиков. Введение ванкомицина в виде 60-минутной инфузии перед индукцией анестезии может снизить вероятность возникновения инфузионных реакций. При необходимости введения во время анестезии концентрация ванкомицина в растворе не должна превышать 5 мг/мл; раствор необходимо вводить медленно при тщательном мониторинге функции сердца. Не следует изменять положение тела пациента до завершения инфузии.

Одновременное или последовательное, системное или местное применение других потенциально ототоксичных и/или нефротоксичных лекарственных средств (аминогликозиды, цисплатин, амфотерицин В, бацитрацин, полимиксин В, колистин, виомицин, петлевые диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты) может усиливать токсич-



ность ванкомицина; при необходимости такого применения требуется особая осторожность и тщательный мониторинг проявлений токсичности.

При одновременном применении ванкомицина и миорелаксантов может развиваться нервно-мышечная блокада.

Раствор ванкомицина имеет низкий рН, что может вызвать химическую или физическую нестабильность при смешивании с другими соединениями. Следует избегать смешивания со щелочными растворами.

Известно, что смеси растворов ванкомицина и бета-лактамовых антибиотиков являются физически несовместимыми. Вероятность выпадения осадков возрастает с повышением концентрации ванкомицина. Рекомендуется адекватно промывать систему для внутривенного введения между применениями этих антибиотиков. Также рекомендуется разбавлять растворы ванкомицина до 5 мг/мл или менее.

При применении *внутри* Ванкомицина-ТФ следует рассмотреть возможность отмены ингибиторов протонной помпы и средств, ингибирующих перистальтику кишечника, в соответствии с рекомендациями по лечению *C. difficile*-ассоциированной инфекции.

Условия хранения и срок годности

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Восстановленный и разведенный для инфузии растворы сохраняют свою физическую и химическую стабильность в течение 24 часов при температуре 2-8 °С (холодильник).

Приготовленный раствор для применения *внутри* сохраняет свою физическую и химическую стабильность в течение 96 часов при температуре 2-8 °С (холодильник).

Условия отпуска из аптек

Лекарственное средство отпускается по рецепту врача.

Упаковка

500 мг во флаконе для инъекций из литого бесцветного стекла III гидролитического класса объемом 10 мл или 1000 мг во флаконе для инъекций из литого бесцветного стекла III гидролитического класса объемом 20 мл. Флаконы укупоривают пробками из бромбутиловой резины и обкатывают колпачками алюминиевыми с пластмассовой крышечкой с маркировкой «FLIP OFF» или без маркировки.

По 5 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке.

По 36 флаконов с дозировкой 500 мг или по 25 флаконов с дозировкой 1000 мг вместе с инструкциями по медицинскому применению в коробке (упаковка для стационаров).

Информация о производителе

ООО «ТрайплФарм», ул. Минская, д. 2Б, 223141, г. Логойск, Минская обл., Республика Беларусь, тел./факс: (+375) 1774 43 181, e-mail: triplepharm@gmail.com