

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

Ванкоцин® (Vancocin®)

Регистрационный номер: П N014757/01-170308

Торговое название препарата: Ванкоцин®

Международное непатентованное название (МНН): Ванкомицин

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав

Активное вещество: ванкомицина гидрохлорид, эквивалентный 500 мг ванкомицина.

Описание

Лиофилизат белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антибиотик, гликопептид.

Код АТХ [J01XA01].

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ванкомицин является хроматографически очищенным трициклическим гликопептидным антибиотиком, выделенным из *Amycolatopsis orientalis*. Бактерицидное действие ванкомицина проявляется в результате ингибирования биосинтеза клеточной стенки. Кроме того, ванкомицин может изменять проницаемость клеточной мембраны бактерий и изменять синтез РНК. Перекрёстная устойчивость между ванкомицином и антибиотиками других классов отсутствует.

In vitro ванкомицин обычно проявляет активность в отношении грамположительных микроорганизмов, включая: *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* (включая гетерогенные метициллин-устойчивые штаммы), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (включая пенициллин-устойчивые штаммы), *Streptococcus agalactiae*, группу вириданс, *Streptococcus bovis* и энтерококки (например, *Enterococcus faecalis*); *Clostridium difficile* (например, токсигенные штаммы, принимающие участие в развитии псевдомембранозного энтероколита) и дифтероиды. К другим микроорганизмам, которые чувствительны к ванкомицину *in vitro* относятся *Listeria monocytogenes*, роды бактерий *Lactobacillus*, *Actinomyces*, *Clostridium* и *Bacillus*.

Имеются сведения о том, что *in vitro* некоторые изолированные штаммы энтерококков и стафилококков проявляют устойчивость к ванкомицину.

Комбинация ванкомицина и аминогликозида обладает синергизмом *in vitro* в отношении многих штаммов *Staphylococcus aureus*, стрептококков группы D, не принадлежащих к энтерококкам, энтерококков и бактерий группы *Streptococcus* (группа вириданс).

Ванкомицин неактивен *in vitro* в отношении грамотрицательных бацилл, микобактерий и грибов.

Фармакокинетика

У лиц с нормальной функцией почек многократное внутривенное введение 1 г ванкомицина (15 мг/кг) (инфузия в течение 60 минут) создаёт средние концентрации в плазме около 63 мг/л непосредственно после завершения инфузии; через 2 часа после инфузии средние концентрации в плазме составляют около 23 мг/л, а через 11 часов после инфузии - около 8 мг/л. Многократные инфузии 500 мг, вводимые в течение 30 минут, создают средние концентрации в плазме около 49 мг/л после завершения инфузии; через 2 часа после инфузии средние концентрации в плазме

составляют около 19 мг/л, а через 6 часов - около 10 мг/л. Концентрации в плазме при многократном введении аналогичны концентрациям в плазме при однократном введении.

Средний период полувыведения ванкомицина из плазмы составляет 4-6 часов у больных с нормальной функцией почек. Около 75% введённой дозы ванкомицина выводится с мочой за счёт клубочковой фильтрации в первые 24 часа. Средний плазменный клиренс составляет около 0,058 л/кг/ч, а средний почечный клиренс составляет около 0,048 л/кг/ч. Почечный клиренс ванкомицина является достаточно постоянным и обеспечивает его выведение на 70-80%. Объём распределения колеблется от 0,3 до 0,43 л/кг. Препарат практически не метаболизируется. Как показала ультрафильтрация, при концентрации ванкомицина в сыворотке от 10 мг/л до 100 мг/л, 55% ванкомицина обнаруживается в связанном с белком состоянии.

После внутривенного введения, ванкомицина гидрохлорид обнаруживается в плевральной, перикардиальной, асцитической, синовиальной жидкостях и в ткани ушка предсердия, а также в моче и в перитонеальной жидкости в концентрациях, ингибирующих рост микроорганизмов. Ванкомицин медленно проникает в цереброспинальную жидкость. При менингите препарат проникает в спинномозговую жидкость.

Ванкомицин проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Нарушение функции почек замедляет выведение ванкомицина. У больных с отсутствующими почками средний период полувыведения составляет 7,5 дней.

Общий системный и почечный клиренс ванкомицина может быть снижен у пожилых больных в результате естественного замедления клубочковой фильтрации.

Показания к применению

- Эндокардит

Ванкоцин® эффективен как при монотерапии, так и в комбинации с аминогликозидами для лечения эндокардита, вызываемого *Streptococcus viridans* или *S. bovis*. При эндокардите, вызванном энтерококками (например, *E. faecalis*), ванкоцин эффективен только в сочетании с аминогликозидами.

Имеются сведения о том, что Ванкоцин® эффективен при лечении дифтероидного эндокардита. Ванкоцин® успешно применяется в сочетании с рифампицином, аминогликозидами или с обоими антибиотиками при раннем эндокардите, обусловленном *S. epidermidis* или *diphtheroids*, после протезирования клапана.

В отдельных случаях Ванкоцин® показан для профилактики эндокардита.

- Сепсис
- Инфекции костей и суставов
- Инфекции нижних отделов дыхательных путей
- Инфекции кожи и мягких тканей

Ванкомицин может также применяться при инфекциях, вызванных грамположительными микроорганизмами в случаях аллергии к пенициллину, непереносимости или отсутствии ответа на лечение другими антибиотиками, включая пенициллины или цефалоспорины, а также инфекций, вызванных микроорганизмами, чувствительными к ванкомицину, но устойчивыми к другим антимикробным препаратам.

- Псевдомембранозный колит - как раствор для приёма внутрь (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Противопоказания

- Установленная гиперчувствительность к ванкомицину
- Неврит слухового нерва

С осторожностью

При нарушении слуха (в том числе в анамнезе), почечной недостаточности, а также у пациентов с аллергией на тейкопланин, так как были зарегистрированы случаи перекрестной аллергии.

Применение в период беременности и кормления грудью

Безопасность ванкомицина при применении у человека в период беременности не исследовалась. Оценка результатов экспериментальных исследований на животных не выявила прямого или косвенного отрицательного влияния ванкомицина на эмбрион или плод, протекание беременности, а также пери- и постнатальное развитие.

Ванкомицин следует назначать беременным женщинам только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости приёма препарата в период грудного вскармливания, следует прекратить кормление на время лечения препаратом.

Способ применения и дозы

Внутривенно инфузионно.

При введении ванкомицина рекомендуемая концентрация составляет не более 5 мг/мл и скорость введения не более 10 мг/мин. У больных, которым показано ограничение потребления жидкости, может применяться концентрация до 10 мг/мл и скорость введения не превышающая 10 мг/мин. Однако, в случае таких концентраций возрастает вероятность развития побочных явлений, связанных с инфузией.

Взрослые

Доза для больных с нормальной функцией почек составляет 2 г внутривенно (по 500 мг каждые 6 часов или по 1 г каждые 12 часов). Каждую дозу следует вводить со скоростью не более 10 мг/мин или в течение не менее 60 минут. Возраст и наличие ожирения у пациента могут потребовать изменения обычной дозы на основании определения концентрации ванкомицина в сыворотке.

Дети

Обычная доза составляет 10 мг/кг и вводится внутривенно каждые 6 часов. Каждую дозу следует вводить в течение не менее 60 минут.

Дети раннего возраста и новорожденные

Для новорожденных начальная доза должна составлять 15 мг/кг, а затем 10 мг/кг каждые 12 часов в течение первой недели их жизни. Начиная со второй недели жизни - каждые 8 часов до достижения возраста одного месяца. Препарат следует вводить в течение не менее 60 минут. Схема дозирования ванкомицина у новорожденных приведена в следующей таблице.

Рекомендации по дозированию ванкомицина у новорожденных

ВМНБ ^а	Хронологический возраст	Креатинин сыворотки	Доза
(Недели)	(Дни)	Концентрация (мг/дл) ^б	(мг/кг)
<30	≤7	--- ^в	15 каждые 24 часа
	>7	≤1,2	10 каждые 12 часов
30-36	≤14	--- ^в	10 каждые 12 часов
	>14	≤0,6	10 каждые 8 часов
		0,7-1,2	10 каждые 12 часов
>36	≤7	--- ^в	10 каждые 12 часов
	>7	≤0,6	10 каждые 8 часов
		0,7-1,2	10 каждые 12 часов

^a ВМНБ = возраст с момента начала беременности (возраст внутриутробного развития плюс хронологический возраст).

^b Если концентрация креатинина сыворотки составляет >1,2 мг/дл, то применяют начальную дозу 15 мг/кг каждые 24 часа.

^в Для определения дозы для этих больных не используют концентрацию креатинина сыворотки, поскольку этот показатель в данном случае не информативен или из-за отсутствия информации.

У таких больных целесообразно проводить тщательный мониторинг концентрации ванкомицина в сыворотке.

Больные с нарушенной функцией почек и пожилые больные

Больным с нарушенной функцией почек необходимо индивидуально подбирать дозу. Для подбора дозы ванкомицина для этой группы больных можно использовать уровень креатинина сыворотки. У пожилых больных ванкомицин имеет более низкий клиренс и больший объём распределения. У этой группы подбор дозы целесообразно проводить на основании концентраций ванкомицина в сыворотке. У недоношенных детей и у пожилых больных в результате сниженной функции почек может потребоваться значительное снижение дозы, чем это можно предположить. Следует регулярно контролировать концентрацию ванкомицина в сыворотке. В приведённой ниже таблице указаны дозы ванкомицина в зависимости от клиренса креатинина.

Таблица доз ванкомицина для больных с нарушенной функцией почек	
Клиренс креатинина мл/мин	Доза ванкомицина мг/24 часа
100	1545
90	1390
80	1235
70	1080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

Эту таблицу нельзя применять для определения дозы препарата при анурии. Таким больным следует назначать начальную дозу 15 мг/кг массы тела для быстрого создания терапевтических концентраций препарата в сыворотке. Доза, необходимая для поддержания стабильной концентрации препарата, составляет 1,9 мг/кг/24 часа. Больным с выраженной почечной недостаточностью целесообразно вводить поддерживающие дозы 250-1000 мг один раз в несколько дней. При анурии рекомендуется доза 1 г каждые 7-10 дней.

Подготовка к введению

Приготовление раствора для внутривенного введения

Раствор для инъекций готовят непосредственно перед введением препарата. Для этого во флакон с сухим, стерильным порошком ванкомицина добавляют необходимый объём воды для инъекций чтобы получить раствор с концентрацией 50 мг/мл.

ТРЕБУЕТСЯ ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАЗВЕДЕНИЕ приготовленного раствора.

Приготовленные растворы ванкомицина перед введением подлежат дальнейшему разведению до концентрации не более 5 мг/мл. Требуемую дозу разведённого вышеуказанным образом ванкомицина, следует вводить путём дробных внутривенных инфузий в течение не менее 60 минут. В качестве растворителей можно использовать 5% раствор декстрозы для инъекций или 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций. Перед введением приготовленный раствор следует

проверить визуально на наличие механических примесей и изменение цвета.

Приготовление раствора для приёма внутрь

Ванкомицин может применяться перорально для лечения псевдомембранозного колита, вызванного *S. difficile*, вследствие применения антибиотиков, а также для лечения стафилококкового энтероколита. Внутривенное введение ванкомицина не имеет преимуществ для лечения данных заболеваний. Ванкомицин не эффективен при приёме внутрь в случае других типов инфекций. Соответствующую дозу можно приготовить в 30 мл воды и дать больному выпить её или ввести через зонд. Для улучшения вкуса раствора к нему можно добавлять обычные пищевые сиропы.

Побочное действие

Организм в целом: анафилактоидная реакция, реакции гиперчувствительности.

Сердечно-сосудистая система: остановка сердца, приливы, снижение АД, шок (эти симптомы в основном связаны с быстрой инфузией препарата).

Желудочно-кишечный тракт: тошнота, псевдомембранозный колит.

Система крови: агранулоцитоз, эозинофилия, нейтропения, тромбоцитопения.

Влияние на почки: интерстициальный нефрит, изменение функциональных почечных тестов, нарушение функции почек.

Кожные покровы: эксфолиативный дерматит, доброкачественный (IgA) пузырьчатый дерматоз, зудящий дерматоз, сыпь, синдром «Красного человека», синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница, васкулит.

Органы чувств: ототоксические эффекты.

У ряда больных, получавших ванкомицин, наблюдались такие симптомы ототоксичности как шум в ушах, головокружение и снижение слуха. Они могут быть преходящим или носить постоянный характер. Большинство таких случаев наблюдалось у больных, получавших избыточные дозы ванкомицина, с тугоухостью в анамнезе или у больных, получавших одновременное лечение другими препаратами с возможным развитием ототоксичности, например, аминогликозидами.

Другие: озноб, лекарственная лихорадка, некроз тканей в местах инъекций, боль в местах инъекций, тромбозы.

Во время или вскоре после слишком быстрой инфузии ванкомицина у больных могут развиваться анафилактоидные реакции. Быстрое введение препарата также может вызвать синдром «Красного человека», покраснения верхней части тела или боль и спазм мышц груди и спины. После прекращения инфузии указанные реакции обычно проходят в течение 20 минут, но иногда могут продолжаться до нескольких часов.

Передозировка

Лечение: Корректирующая терапия, направленная на поддержание клубочковой фильтрации. Ванкомицин плохо удаляется при проведении диализа. Имеются сведения о том, что гемофильтрация и гемоперфузия через полисульфоновую ионообменную смолу приводит к увеличению клиренса ванкомицина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном внутривенном введении ванкомицина и анестетиков отмечались эритема, гистаминоподобное покраснение кожи и анафилактоидные реакции, возможен риск снижения АД или развития нервномышечной блокады. Введение ванкомицина в виде 60-минутной инфузии перед введением анестетика может снизить вероятность возникновения этих реакций.

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, капреомицин, кармустин, паромомицин, циклоспорин, петлевые диуретики, полимиксин В, цисплатин, этакриновая кислота) требуется проведение тщательного контроля за возможным развитием симптомов ототоксичности (шум в ушах, головокружение и снижение слуха) и нефротоксичности (увеличение уровня креатинина и мочевины крови, гематурия, протеинурия, сыпь, эозинофилия и эозинофилурия).

Колестирамин снижает активность.

Антигистаминные средства, меклозин, фенотиазины, тиоксантены могут маскировать симптомы ототоксического действия ванкомицина (шум в ушах, головокружение и снижение слуха).

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

Растворы Ванкомицина и бета-лактамовых антибиотиков являются физически несовместимыми при смешивании. Вероятность преципитации возрастает с увеличением концентрации ванкомицина. Необходимо хорошо промыть внутривенную систему между применениями данных антибиотиков. Кроме того, рекомендуется снизить концентрацию ванкомицина до 5 мг/мл и менее.

Особые указания

Быстрое введение (например, в течение нескольких минут) ванкомицина может сопровождаться выраженным снижением АД и, в редких случаях, остановкой сердца. Ванкомицин следует вводить в виде разведённого раствора в течение не менее 60 минут, чтобы избежать побочных реакций, связанных с инфузией.

Гематологические исследования и контроль функции почек. Больным, получающим ванкомицин внутривенно, должен периодически проводиться анализ крови и контроль функции почек.

Почечная недостаточность. Ванкомицин следует применять с осторожностью у больных с почечной недостаточностью, поскольку высокие, сохраняющиеся длительное время концентрации препарата в крови могут увеличивать опасность проявления токсического действия препарата. Для больных с почечной недостаточностью дозы ванкомицина должны подбираться индивидуально.

Местные реакции. Ванкомицин обладает раздражающим действием, и поэтому попадание препарата в прилегающие к сосуду ткани может вызвать их некроз. Могут наблюдаться тромбозы, хотя вероятность их развития может быть уменьшена за счёт медленного введения растворов с низкой концентрацией (2,5 - 5 г/л) и чередования мест введения препарата.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг во флаконе из нейтрального прозрачного стекла (тип I), закупоренный резиновой пробкой под алюминиевой обкаткой. По одному флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Список Б.

Хранить при температуре 15-25°C.

Приготовленный раствор препарата: хранить в холодильнике при температуре 2-8°C не более 14 дней.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Название и адрес производителя

Произведено:

Вайанекс С.А., Греция

Vianex S.A., Plant C, 16 Km Athens-Rafina Road, Pallini, Attica, 15351 Greece

Вайанекс С.А., Плант С, 16 км Афины-Рафина Род, Паллини, Аттика, 15351 Греция

Упаковано:

Лилли Фарма Фертигунг унд Дистрибьюшен ГмбХ и Ко. КГ, Германия

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Germany

Лилли Фарма Фертигунг унд Дистрибьюшен ГмбХ и Ко. КГ, Тейчвег 3, 35396 Гиссен, Германия

Представительство в России

Московское представительство АО «Эли Лилли Восток С.А.», Швейцария 123317, Москва,

Пресненская наб., д. 10