

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ВАНКОМИЦИН Эльфа

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Ванкомицин Эльфа

Международное непатентованное название: Ванкомицин

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий

Состав:

В 1 флаконе содержится:

Действующее вещество:

Ванкомицина гидрохлорид в пересчете на ванкомицин 500.0 мг и 1000.0 мг.

Описание

Порошок белого или белого с розоватым или желтоватым или коричневатым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-гликопептид.

Код АТХ: J01XA01

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Антибиотик группы трициклических гликопептидов, выделен из *Amucolatopsis orientalis*, эффективен в отношении многих грамположительных микроорганизмов.

Бактерицидное действие ванкомицина проявляется в результате ингибирования биосинтеза клеточной стенки. Кроме того, ванкомицин может изменять проницаемость клеточной мембраны бактерий и синтез РНК. Перекрестная устойчивость между ванкомицином и антибиотиками других классов отсутствует.

In vitro ванкомицин активен в отношении грамположительных микроорганизмов, включая *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (в т.ч. гетерогенные метициллин-устойчивые штаммы), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (в т.ч. пенициллин-устойчивые штаммы), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus spp.* группы *viridians*, *Clostridium difficile* (в т.ч. токсигенные штаммы, принимающие участие в развитии псевдомембранозного колита) и *Corynebacterium spp.*. Действует бактериостатически на *Enterococcus spp.* (в т.ч. *Enterococcus faecalis*). Оптимум

действия – при pH 8, при снижении pH до 6 эффект резко уменьшается. Активно действует только на микроорганизмы, находящиеся в стадии размножения. К другим микроорганизмам, которые чувствительны к ванкомицину *in vitro*, относятся *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus* spp., *Actinomyces* spp., *Clostridium* spp., *Bacillus* spp.

In vitro некоторые изолированные штаммы энтерококков и стафилококков проявляют устойчивость к ванкомицину. Комбинация ванкомицина и аминогликозидов проявляет синергизм *in vitro* в отношении многих штаммов *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. (не принадлежащих энтеро группе D), *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. группы *viridians*.

Ванкомицин неактивен *in vitro* в отношении грамотрицательных микроорганизмов, микобактерий, вирусов, простейших и грибов.

Фармакокинетика

Всасывание

Многokратное внутривенное введение (в/в) 1 г ванкомицина (15 мг/кг; инфузия в течение 60 мин) создает средние концентрации в плазме около 63 мг/л непосредственно после завершения инфузий. Через 2 ч после инфузии средние концентрации в плазме составляли около 23 мг/л, а через 11 ч - около 8 мг/л.

Многokратные инфузии 500 мг (инфузия в течение 30 мин), создавали средние концентрации в плазме около 49 мг/л после завершения инфузий. Через 2 ч после инфузии средние концентрации в плазме составляли около 19 мг/л, а через 6 ч - около 10 мг/л.

Концентрации ванкомицина в плазме при многократном введении аналогичны концентрациям в плазме при однократном введении.

Распределение

Объем распределения колеблется от 0,3 до 0,43 л/кг. 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 в/в введения ванкомицин обнаруживается в плевральной, перикардальной, асцитической, синовиальной жидкостях и в ткани ушка предсердия, а также в моче и в перитонеальной жидкости в концентрациях, ингибирующих рост микроорганизмов. При менингите отмечается проникновение препарата в спинномозговую жидкость в терапевтических концентрациях. Ванкомицин проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком.

Метаболизм и выведение

Ванкомицин практически не метаболизируется. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) ванкомицина из плазмы у пациентов с нормальной функцией почек составляет 4-6 ч. Около 75 % дозы ванкомицина выводится почками за счет клубочковой фильтрации в первые 24 ч. 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 %.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Нарушение функции почек замедляет выведение ванкомицина. У пациентов с анурией средний $T_{1/2}$ составляет 7,5 дней. Общий системный и почечный клиренс ванкомицина может быть снижен у пациентов пожилого возраста в результате естественного замедления клубочковой фильтрации.

Показания к применению

Для внутривенных инфузий

Ванкомицин применяется при серьезных или тяжелых инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами, в том числе *Staphylococcus spp.* (включая пенициллиназаобразующие и метициллинрезистентные штаммы), *Streptococcus spp.*, (включая штаммы, резистентные к пенициллину), при аллергической реакции на пенициллин, при непереносимости к другим противомикробным препаратам.

Эндокардит

эндокардит, вызванный *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis* (монотерапия, комбинированная терапия с аминогликозидами); эндокардит, вызванный энтерококками (в т.ч. *Enterococcus faecalis*; в качестве комбинированной терапии с аминогликозидами для лечения); ранний эндокардит, вызванный *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp.* после протезирования клапана (в комбинации с рифампицином, аминогликозидами/обоими антибиотиками); профилактика бактериальных эндокардитов у пациентов с резистентностью возбудителя к пенициллину и заболеваниями клапанов сердца (независимо от их этиологии) перед хирургическими вмешательствами в полости рта, тонзиллэктомией, удалением аденоидов, перед катетеризацией мочевого пузыря, цистоскопией, хирургическими вмешательствами на прямой или толстой кишке (монотерапия или в комбинации с аминогликозидами).

- сепсис;
- инфекции костей и суставов;
- инфекции центральной нервной системы;

- инфекции нижних дыхательных путей;
- инфекции кожи и мягких тканей.

Противопоказания

- Период грудного вскармливания;
- повышенная чувствительность к ванкомицину и другим компонентам препарата;
- неврит слухового нерва.

С осторожностью

Нарушение слуха (в т. ч. в анамнезе), почечная недостаточность, беременность (I, II и III триместр), пациенты с аллергией на тейкопланин (возможность перекрестной аллергии).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата при беременности – только по «жизненным» показаниям, в том случае, если предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Для внутривенного инфузионного введения. Нельзя вводить внутримышечно и внутривенно болюсно.

При в/в введении ванкомицина рекомендуемая концентрация составляет не более 5 мг/мл и скорость введения не более 10 мг/мин.

Взрослым препарат следует вводить по 2 г в/в в сутки (по 500 мг каждые 6 ч/или по 1 г каждые 12 ч). Каждую дозу следует вводить со скоростью не более 10 мг/мин и в течение не менее 60 мин. Максимальная разовая доза – 1000 мг, максимальная суточная доза – 2000 мг.

Детям старше 1 месяца препарат следует вводить по 10 мг/кг в/в каждые 6 ч. Каждую дозу следует вводить в течение не менее 60 мин.

Для *новорожденных* начальная доза составляет 15 мг/кг, затем по 10 мг/кг каждые 12 ч в течение первой недели жизни. Начиная со второй недели жизни - каждые 8 ч до достижения возраста одного месяца. Каждую дозу следует вводить в течение не менее 60 мин. У таких пациентов целесообразно проводить тщательный мониторинг концентрации ванкомицина в плазме крови.

Максимальная разовая доза для детей составляет 15 мг/кг массы тела, суточная доза для ребенка не должна быть выше суточной дозы для взрослого (2 г).

У больных с ожирением препарат применяется в обычных дозах.

Пациентам с нарушением функции почек необходимо индивидуально подбирать дозу. С целью подбора дозы ванкомицина для этой группы пациентов можно использовать клиренс креатинина (КК).

Таблица доз ванкомицина для пациентов с нарушенной функцией почек	
Клиренс креатинина мл/мин	Доза ванкомицина мг/24 ч
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 пациентам 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 ч. При анурии рекомендуется вводить по 1 г каждые 7-10 дней.

Коррекция путем увеличения интервалов между введениями

Пациентам с выраженной почечной недостаточностью целесообразно корректировать дозу путем увеличения интервалов между введениями: при КК 10-50 мл/мин - по 1 г каждые 3-7 дней, при КК <10 мл/мин - по 1 г каждые 7-14 дней.

У недоношенных детей и пациентов пожилого возраста в результате сниженной функции почек может потребоваться значительное снижение дозы.

Приготовление раствора для внутривенного введения

Раствор готовят, прибавляя 10 мл воды для инъекций к 500 мг и 20 мл – к 1000 мг. Восстановленный раствор препарата Ванкомицин Эльфа 10 мл (или 20 мл) добавляют к 100 мл (или 200 мл) 5% раствора декстрозы или 0.9% раствора натрия хлорида для получения раствора ванкомицина для инфузий с концентрацией 5 мг/мл. Перед инфузией

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

Побочное действие

Со стороны сердечно-сосудистой системы: остановка сердца, «приливы крови»; снижение артериального давления, шок (симптомы в основном связаны с быстрой инфузией препарата), васкулит, тромбоз, тромбоз вен.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, псевдомембранозный колит, повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Со стороны системы кроветворения: агранулоцитоз, эозинофилия, нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения, анемия, лейкопения.

Со стороны мочевыделительной системы: интерстициальный нефрит, изменение функциональных почечных тестов, нарушение функции почек.

Со стороны органов чувств: ототоксические эффекты (преходящие/постоянные): шум в ушах, головокружение и снижение слуха. В большинстве случаев ототоксические эффекты наблюдались среди пациентов, получавших избыточные дозы ванкомицина, с тугоухостью в анамнезе или у пациентов, получавших одновременное лечение другими препаратами с возможным развитием ототоксичности, например, аминогликозидами.

Дерматологические реакции: эксфолиативный дерматит, сыпь.

Аллергические реакции: крапивница, анафилактические реакции (связаны с быстрой инфузией препарата), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, зудящий дерматоз, доброкачественный пузырчатый дерматоз, диффузная эксфолиативная эритродермия (синдром «красного человека» - покраснение верхней части тела, боль и спазм мышц груди и спины; после прекращения инфузии реакции обычно проходят в течение 20 мин, но иногда могут продолжаться до нескольких часов), сыпь, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями.

Прочие: лекарственная лихорадка, флебит в месте введения, некроз тканей в месте введения, боль в местах инъекций, озноб.

Передозировка

Симптомы: усиление выраженности дозозависимых побочных явлений.

Лечение: симптоматическая 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 препаратами

При одновременном применении ванкомицина с местными анестетиками у детей отмечались эритема, покраснение кожи и анафилактические реакции, у взрослых – нарушение внутрисердечной проводимости.

При одновременном применении с общими анестетиками и векурония бромидом увеличивается частота побочных эффектов (риск снижения артериального давления, развития нервномышечной блокады). Введение ванкомицина минимум за 60 мин до введения анестетика может снизить вероятность возникновения этих реакций.

При одновременном и/или последовательном применении других потенциально ототоксичных и/или нефротоксичных препаратов (аминогликозиды, амфотерицин В, ацетилсалициловая кислота или другие салицилаты, бацитрацин, буметанид, капреомицин, кармустин, паромомицин, циклоспорин, «петлевые» диуретики, полимиксин В, цисплатин, этакриновая кислота) требуется проведение тщательного контроля за возможным развитием симптомов ототоксичности (шум в ушах, головокружение и снижение слуха) и нефротоксичности (увеличение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови, гематурия, протеинурия, сыпь, эозинофилия и эозинофилурия).

Антигистаминные средства, меклозин, фенотиазины, тиоксантены могут маскировать симптомы ототоксического действия ванкомицина (шум в ушах, вертиго).

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 фармацевтически несовместимыми при смешивании. Вероятность преципитации возрастает с увеличением концентрации ванкомицина. Необходимо тщательно промыть систему для в/в введения между применением данных антибиотиков. Кроме того, рекомендуется снизить концентрацию ванкомицина до 5 мг/мл и менее.

Особые указания

Быстрое введение ванкомицина (в течение нескольких минут) может сопровождаться выраженным понижением артериального давления и, в редких случаях, остановкой сердца. Ванкомицин следует вводить в виде разведенного раствора в течение не менее 60 мин, чтобы избежать побочных реакций, связанных с быстрой инфузией.

Пациентам, получающим ванкомицин в/в, следует периодически проводить анализ крови и контролировать функцию почек.

При назначении препарата новорожденным детям (особенно недоношенным) желателен контроль за концентрацией ванкомицина в сыворотке крови.

Ванкомицин применяется при серьезных или тяжелых инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами, в том числе *Staphylococcus spp.* (включая пенициллиназаобразующие и метициллинрезистентные штаммы), *Streptococcus spp.* (включая штаммы резистентные к пенициллину) при аллергической реакции на пенициллин, непереносимости к другим антимикробным препаратам.

Ванкомицин следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов старше 60 лет (целесообразно определять концентрации ванкомицина в плазме крови), поскольку высокие, сохраняющиеся длительное время концентрации препарата в крови могут увеличивать опасность проявления токсического действия препарата (максимальные концентрации ванкомицина в сыворотке крови (C_{max}) не должны превышать 40 мкг/мл, а минимальные - 10 мкг/мл, концентрация >80 мкг/мл считается токсичной).

Для пациентов с почечной недостаточностью дозы ванкомицина должны подбираться индивидуально.

При назначении препарата могут наблюдаться тромбозы; вероятность их развития можно уменьшить за счет медленного введения разбавленных растворов (2,5-5 г/л) и чередования мест введения препарата.

Существуют данные о случаях развития ототоксичности у пациентов, получавших ванкомицин. Признаки ототоксичности могут быть временными или постоянными. Сообщалось, что ототоксичность чаще всего развивается у пациентов, которые получали высокие дозы ванкомицина; пациентов, у которых ранее были нарушения слуха, или у пациентов, которые получали сопутствующую терапию другими ототоксическими средствами (например, аминогликозидами).

При применении препарата Ванкомицин Эльфа могут наблюдаться признаки ототоксичности, как временные, так и постоянные. Обычно ототоксичность наблюдается у пациентов, получающих высокие дозы препарата, а также у пациентов с нарушением слуха или при одновременном применении других ототоксичных препаратов. При сопутствующей почечной недостаточности риск ототоксичности ванкомицина возрастает.

Длительное применение ванкомицина может привести к появлению устойчивых штаммов бактерий и развитию суперинфекции. В случае развития суперинфекции во время терапии должны быть приняты соответствующие меры. В редких случаях сообщалось о развитии

псевдомембранозного колита, связанного с *Clostridium difficile*, у пациентов, получавших ванкомицин внутривенно.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения препаратом может снижаться способность к концентрации внимания, что следует учитывать при управлении транспортными средствами или выполнении работ, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для инфузий 500 мг и 1000 мг.

По 500 мг и 1000 мг ванкомицина во флакон (10 мл (для 500 мг) и 20 мл (для 1000 мг)) прозрачного стекла USP, тип I, закупоренный пробкой из бромбутиловой резины, обкатанной алюминиевым кольцом, возможно наличие пластикового колпачка; по 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Для стационаров: по 10, 50 флаконов вместе с соответствующим количеством инструкций по применению в коробку картонную.

Условия хранения

В сухом защищенном от света месте при температуре от 15°C до 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Производитель

Эльфа Лабораториз, Индия

Участок № 44, д. Хелпур, Насрулла Чудияла Роуд, Бхагванпур, Рурки, Харидвар (Уттаракханд)

Претензии потребителей отправлять в адрес владельца регистрационного удостоверения

АО «Научно-производственный центр «ЭЛЬФА», Россия

115088, г. Москва, ул. Угрешская, д. 14, стр. 2