

<p>«УТВЕРЖДАЮ» Руководитель Департамента Государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники МЗ РФ В.Е. Акимочкин « 28 » <u>февраль</u> 2003г</p>	<p>«ОДОБРЕНО» Фармакологическим комитетом МЗ РФ « 21 » <u>ноябрь</u> 2002г Протокол <u>№ 8</u></p>
---	--

ИНСТРУКЦИЯ
(информация для специалистов)
по медицинскому применению препарата
ВАНКОМИЦИН-ТЕВА

Регистрационный номер:

Торговое название: Ванкомицин-Тева

Международное (непатентованное) название: Ванкомицин

Химическое название: Трициклический гликопептидный природный антибиотик.

Лекарственная форма: Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав: Активное вещество – ванкомицина гидрохлорид (в пересчете на ванкомицин) – 500 мг 1000 мг.

Описание: Почти белый (с розоватым или светло-коричневым оттенком) лиофилизированный порошок.

Фармакотерапевтическая группа: Антибиотик, гликопептид.

Код АТС: [J01XA01].

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ванкомицин является 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. Перекрестная устойчивость между ванкомицином и антибиотиками других классов отсутствует.

In vitro ванкомицин 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*.

In vitro некоторые изолированные штаммы энтерококков и стафилококков проявляют устойчивость к ванкомицину. Комбинация ванкомицина и аминогликозидов действует синергидно *in vitro* в отношении многих штаммов *Staphylococcus aureus*, *стрептококков*, не принадлежащих *энтерогруппе D*, энтерококков и бактерий группы *Streptococcus* (группа вириданс).

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

Фармакокинетика

У лиц с нормальной функцией почек многократное внутривенное введение 1 г ванкомицина (15 мг/кг) (инфузия в течение 60 минут) создавало средние концентрации в плазме около 63 мг/л непосредственно после завершения инфузии; через 2 часа после инфузии средние концентрации в плазме составляли около 23 мг/л, а через 11 часов после инфузии - около 8 мг/л. Многократные инфузии 500 мг, вводимые в течение 30 минут, создавали средние концентрации в плазме около 49 мг/л после завершения инфузии; через 2 часа после инфузии средние концентрации в плазме составляли 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% введенной дозы ванкомицина выводится с мочой за счёт клубочковой фильтрации в первые 24 часа. Средний клиренс плазмы 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 отмечается проникновение препарата 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

Ванкомицин 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*), ванкомицин эффективен только в сочетании с аминогликозидами.

Имеются сведения о том, что ванкомицин эффективен при лечении дифтероидного эндокардита. Ванкомицин 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 ванкомицин показан для профилактики эндокардита.

Сепсис

Инфекции костей и суставов

Инфекции нижних отделов дыхательного тракта

Инфекции кожи и мягких тканей

Ванкомицин может также применяться при инфекциях, вызванных грамположительными микроорганизмами в случаях:

- Аллергии к пенициллину
- Непереносимости или отсутствию ответа на лечение другими антибиотиками, включая пенициллины или цефалоспорины
- Инфекций, вызванных микроорганизмами, чувствительными к ванкомицину, но устойчивыми к другим антимикробным препаратам

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

Противопоказания

Гиперчувствительность к ванкомицину, беременность (1 триместр), период лактации, неврит слухового нерва, почечная недостаточность.

С осторожностью применять при нарушении слуха (в том числе в анамнезе), беременность (2 и 3 триместр).

Способ применения и дозы

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 и 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. Каждую дозу следует вводить в течение не менее 60 минут.

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. 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	1,545
90	1,390
80	1,235
70	1,080
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 КК 10-50мл/мин – 1 г каждые 3-7 дней, менее 10мл/мин – 1 г каждые 7-14 дней). При анурии рекомендуется доза 1 г каждые 7-10 дней.

Инструкции по приготовлению 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 инъекцией приготовленный раствор для парентерального введения следует проверять визуально, если это возможно, на наличие механических примесей и изменение цвета.