

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА
Веро-ванкомицин

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Веро-ванкомицин

Международное непатентованное наименование: ванкомицин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 флакон содержит:

активное вещество: ванкомицина гидрохлорида (в пересчете на безводное вещество)

– 500 мг или 1000 мг

Описание

Лиофилизированная масса от белого до белого с желтоватым или розоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик – гликопептид

Код АТХ: J01XA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ванкомицин является трициклическим гликопептидным антибиотиком, продуцируется *Amycolatorpsis orientalis*, действует бактерицидно на большинство микроорганизмов (на энтерококки - бактериостатически). Блокирует синтез клеточной стенки бактерий в участке, отличном от того, на который действуют пенициллины и цефалоспорины (не конкурирует с ними за участки связывания), прочно связываясь с D-аланил-D-аланиновой частью предшественника клеточной стенки, что приводит к лизису клетки. Способен также изменять проницаемость клеточных мембран бактерий и избирательно тормозить синтез РНК.

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*). К другим микроорганизмам, которые чувствительны к ванкомицину *in vitro*, относятся *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus* spp., *Actinomyces* spp., *Clostridium* spp., *Bacillus* spp.

Оптimum действия – при pH 8, при снижении pH до 6 эффект резко уменьшается. Активно действует только на микроорганизмы, находящиеся в стадии размножения. *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 энтерогруппе D) *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. группы viridians.

Устойчивы почти все грамотрицательные бактерии, *Mycobacterium* spp., грибы, вирусы, простейшие. Не имеет перекрестной резистентности с другими антибиотиками. При применении внутрь не оказывает системного действия, действует локально на чувствительную микрофлору в желудочно-кишечном тракте (*Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*).

Фармакокинетика

У лиц с нормальной функцией почек многократное 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. Многократные 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.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) при нормальной функции почек: взрослые – 4-6 ч, новорожденные – 6-10 ч, грудные дети – 4 ч, дети более старшего возраста – 2-3 ч. Около 75 % введенной дозы ванкомицина выводится почками путем клубочковой фильтрации в первые 24 ч. Средний плазменный клиренс составляет около 0,058 л/кг/ч, а средний почечный клиренс - около 0,048 л/кг/ч. Почечный клиренс ванкомицина является достаточно постоянным и обеспечивает его выведение на 70-80 %. Объем распределения колеблется от 0,3 до 0,43 л/кг. Ванкомицин практически не метаболизируется. При концентрации ванкомицина в сыворотке крови от 10 мг/л до 100 мг/л, 55 % ванкомицина

обнаруживается в связанном с белком состоянии. В небольших количествах выводится с желчью.

После в/в введения ванкомицин обнаруживается в плевральной, перикардальной, синовиальной жидкостях, в ткани ушка предсердия, а также в моче и в перитонеальной жидкости в концентрациях, подавляющих рост микроорганизмов. Ванкомицин медленно и незначительно проникает через гематоэнцефалический барьер в норме, но при менингите его концентрация в ликворе достигает бактерицидных значений. Ванкомицин проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Нарушение функции почек замедляет выведение ванкомицина. У пациентов с отсутствующими почками средний $T_{1/2}$ составляет 7,5 дней, при хронической почечной недостаточности - 6-10 дней. Общий системный и почечный клиренс ванкомицина может быть снижен у пожилых пациентов в результате естественного замедления клубочковой фильтрации.

Плохо адсорбируется при приеме внутрь и обычно не проникает в системный кровоток. Определяемые плазменные концентрации ванкомицина могут отмечаться в отдельных случаях при многократном применении внутрь у пациентов с острым псевдомембранозным колитом, вызванным *Clostridium difficile*.

Показания к применению

Для внутривенных инфузий

Ванкомицин применяется при серьезных или тяжелых инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами, в том числе *Staphylococcus* spp. (включая пенициллиназообразующие и метициллин-резистентные штаммы), *Streptococcus* spp. (включая штаммы, резистентные к пенициллину); при аллергической реакции на пенициллин; при непереносимости или отсутствии ответа на лечение другими антибактериальными препаратами, включая пенициллины или цефалоспорины; при инфекциях, вызванных микроорганизмами, чувствительными к ванкомицину, но устойчивыми к другим противомикробным препаратам:

- Эндокардит:

- вызванный *Streptococcus viridans* или *Streptococcus bovis* (в качестве монотерапии или в комбинации с аминогликозидами);
- вызванный энтерококками, например, *Enterococcus faecalis* (только в комбинации с аминогликозидами);
- ранний эндокардит, вызванный *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium* spp. после протезирования клапана (в комбинации с рифампицином, аминогликозидами или с обоими

антибиотиками);

- профилактика эндокардита у пациентов с реакциями гиперчувствительности к антибактериальным препаратам пенициллинового ряда

- Сепсис
- Инфекции костей и суставов (в том числе остеомиелит)
- Инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, абсцесс легкого)
- Инфекции кожи и мягких тканей
- Инфекции центральной нервной системы (менингит)

Для приема внутрь

- Псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*
- Энтероколит, вызванный *Staphylococcus aureus*

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ванкомицину, другим компонентам препарата, неврит слухового нерва.

С осторожностью

Нарушение слуха (в т.ч. в анамнезе), почечная недостаточность (ввиду возможного развития ототоксических и нефротоксических эффектов), пациентам с аллергией на тейкоплатин (возможность перекрестной аллергии).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Нет достаточных данных по безопасности применения ванкомицина при беременности. Оценка результатов экспериментальных исследований на животных не выявила влияния ванкомицина на развитие эмбриона, плода и течение беременности.

В контролируемых клинических исследованиях ванкомицин вводили в/в беременным женщинам с тяжелой стафилококковой инфекцией. Ванкомицин был обнаружен в пуповинной крови. Случаев нейросенсорной тугоухости или нефротоксичности, связанных с ванкомицином, не было отмечено. Одна девочка, чья мать получала ванкомицин в III триместре беременности, страдала кондуктивной тугоухостью, что не было связано с применением ванкомицина. Поскольку количество пациентов в этом исследовании было ограничено и ванкомицин вводили женщинам только во II и III триместре беременности, то точных данных о влиянии ванкомицина на плод получено не было.

Препарат Веро-ванкомицин следует применять при беременности только в случае крайней необходимости, под контролем концентрации ванкомицина в крови, чтобы минимизировать

риск токсического воздействия ванкомицина на плод. Ванкомицин выделяется с грудным молоком. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Для внутривенных (в/в) инфузий и приема внутрь. Нельзя вводить внутримышечно (в/м) и внутривенно болюсно.

Для внутривенных инфузий

Скорость введения не более 10 мг/мин. Продолжительность введения в течение не менее 60 минут. Рекомендуемая концентрация составляет не более 5 мг/мл. Пациентам, которым показано ограничение потребления жидкости, может применяться концентрация до 10 мг/мл и скорость введения не превышающая 10 мг/мин. Однако в случае применения таких концентраций возрастает вероятность развития побочных явлений, связанных с инфузией.

Взрослые и дети старше 12 лет (с нормальной функцией почек):

По 500 мг каждые 6 ч или по 1 г каждые 12 ч. Максимальная суточная доза 2 г.

Дети в возрасте старше 1 месяца и до 12 лет:

По 10 мг/кг в/в каждые 6 ч. Каждую дозу следует вводить в течение не менее 60 мин. Максимальная суточная доза для ребенка не должна быть выше суточной дозы для взрослого (2 г).

Дети в возрасте младше 1 месяца:

Начальная доза по 15 мг/кг, а затем 10 мг/кг каждые 12 ч в течение первой недели жизни и каждые 8 ч в возрасте от 2 недель до одного месяца. Каждую дозу следует вводить в течение не менее 60 мин. Максимальная разовая доза для новорожденных составляет 15 мг/кг массы тела, суточная доза для ребенка не должна превышать суточную дозу для взрослого (2 г). У таких пациентов целесообразно проводить тщательный мониторинг концентрации ванкомицина в плазме крови.

Рекомендации по дозированию ванкомицина у новорожденных приведены в Таблице №1.

Таблица №1. Рекомендации по дозированию ванкомицина у новорожденных

ВМНБ ^а (недели)	Хронологический возраст (дни)	Креатинин сыворотки (мг/дл) ^б	Доза (мг/кг)
менее 30	не более 7	----- ^с	15 каждые 24 ч
	более 7	не более 1,2	10 каждые 12 ч
30-36	не более 14	----- ^с	10 каждые 12 ч
	более 14	не более 0,6	10 каждые 8 ч

		0,7-1,2	10 каждые 12 ч
более 36	не более 7	----- ^c	10 каждые 12 ч
	более 7	не более 0,6	10 каждые 8 ч
		0,7-1,2	10 каждые 12 ч

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

^b - если концентрация креатинина в сыворотке крови составляет более 1,2 мг/дл, то применяют начальную дозу 15 мг/кг каждые 24 ч.

^c - для определения дозы для этих пациентов не используют концентрацию креатинина в сыворотке крови, поскольку этот показатель в данном случае не информативен или из-за отсутствия информации.

Пациенты с нарушением функции почек и пациенты пожилого возраста

Пациентам с нарушением функции почек необходимо индивидуально подбирать дозу в соответствии с клиренсом креатинина (КК). Дозу рассчитывают с помощью Таблицы №2. У пожилых пациентов ванкомицин имеет более низкий клиренс и больший объем распределения. У этой группы подбор дозы целесообразно проводить на основании концентраций ванкомицина в сыворотке крови. У недоношенных детей и у пожилых пациентов в результате сниженной функции почек может потребоваться значительное снижение дозы. Следует регулярно контролировать концентрацию ванкомицина в плазме крови. В приведённой ниже таблице указаны дозы ванкомицина в зависимости от КК.

Таблица №2. Дозы ванкомицина для пациентов с нарушенной функцией почек

КК, 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.

Пациентам с анурией лечение начинают с дозы 15 мг/кг массы тела для быстрого создания терапевтических концентраций ванкомицина в плазме крови. Доза, необходимая для

поддержания стабильной концентрации ванкомицина, составляет 1,9 мг/кг/24 ч. Рекомендуемая доза - 1 г в течение 7-10 дней.

Пациентам с выраженной почечной недостаточностью целесообразно вводить поддерживающие дозы 250-1000 мг один раз в несколько дней.

КК можно вычислить по формулам:

КК для мужчин = масса тела (кг)(140 - возраст (полных лет))/ 72*концентрация креатинина в сыворотке (мг/100 мл);*

*КК для женщин = КК для мужчин*0,85.*

Коррекция у пациентов с нарушением функции почек 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: Лиофилизат растворяют в воде для инъекций: 500 мг – в 10 мл, 1000 мг – в 20 мл (концентрация раствора составляет 50 мг/мл). Полученный раствор подлежит дальнейшему разведению 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы до концентрации не более 5 мг/мл (для 500 мг – 100 мл и для 1000 мг – 200 мл). Приготовленный раствор должен быть прозрачным и свободным от посторонних частиц. Растворы, приготовленные на основе 0,9 % натрия хлорида или 5 % декстрозы, для внутривенной инфузии, могут храниться в холодильнике при температуре 2-8 °С в течение 14 дней, или при температуре не более 25 °С до 24 часов. С микробиологической точки зрения растворы лекарственного препарата должны быть применены немедленно после разведения, если восстановление и разведение произошло в контролируемых и стандартных условиях асептики. Если растворы не используются сразу после приготовления, сроки и условия хранения являются ответственностью пользователя.

Перед инфузией приготовленный раствор для в/в введения следует проверять визуально на наличие механических примесей и изменение цвета. Раствор для инфузии применяют после согревания до температуры тела.

Для приема внутрь

Ванкомицин может применяться внутрь при псевдомембранозном колите, ассоциированном с *Clostridium difficile*, возникшем после антибиотикотерапии, и стафилококковом энтероколите. В/в введение ванкомицина в этих случаях не имеет преимуществ в сравнении с приемом внутрь. Ванкомицин не эффективен при приеме внутрь в случае других

инфекций.

Суточная доза для взрослых – 2000 мг, разделенная на 3-4 приема. Максимальная суточная доза для взрослых – 2000 мг. Продолжительность лечения 7-10 дней.

Суточная доза для детей - 40 мг/кг, разделенная на 3-4 приема. Максимальная суточная доза для детей – 2000 мг. Продолжительность лечения 7-10 дней.

Приготовление раствора для приема внутрь

Содержимое флакона (500 мг ванкомицина) растворяют в 30 мл воды. Приготовленный раствор можно принимать внутрь или вводить через назогастральный зонд. Для улучшения вкуса раствора к нему можно добавлять обычные пищевые сиропы.

Побочное действие

Нарушения со стороны органов крови и лимфатической системы:

лейкопения, обратимая нейтропения, преходящая тромбоцитопения, агранулоцитоз, эозинофилия, панцитопения, анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактические реакции.

Нарушения со стороны сердца: остановка сердца.

Нарушения со стороны сосудов: снижение артериального давления, шок, васкулит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, псевдомембранозный колит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Нарушения со стороны органа зрения: преходящее, длительное (до 10 часов) слезотечение.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: преходящая или постоянная потеря слуха, снижение слуха, вертиго, шум в ушах.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка, дыхательные шумы.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, зуд, крапивница, эксфолиативный дерматит, доброкачественный (IgA) пузырьчатый дерматоз, зудящий дерматоз, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз; лекарственная сыпь, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: почечная недостаточность, проявляющаяся повышением в сыворотке крови концентрации креатинина и азота мочевины, интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: флебит, гиперемия верхней половины

туловища и лица, спазм мышц грудной клетки и спины, озноб, лекарственная лихорадка, боль в месте введения, некроз тканей в месте введения.

Во время или вскоре после слишком быстрой инфузии ванкомицина у пациентов могут развиваться анафилактические реакции (снижение артериального давления, вплоть до шока и остановки сердца, дыхательные шумы, одышка, кожная сыпь, зуд). Быстрое введение препарата также может вызвать синдром «красного человека» (озноб, лихорадка, учащенное сердцебиение, гиперемия верхней половины туловища и лица, спазм мышц грудной клетки и спины). После прекращения инфузии реакции обычно проходят в течение 20 минут, но иногда могут продолжаться до нескольких часов.

У ряда пациентов, получавших ванкомицин, наблюдались симптомы ототоксичности. Они могут быть преходящими и носить постоянный характер. Большинство таких случаев наблюдалось у пациентов, получавших высокие дозы ванкомицина, с тугоухостью и почечной недостаточностью в анамнезе или у пациентов, получавших одновременное лечение другими препаратами с возможным развитием ототоксичности, например, аминогликозидами.

Передозировка

Симптомы: усиление выраженности дозозависимых побочных явлений.

Лечение: симптоматическое. Рекомендуется введение жидкости и контроль плазменных концентраций ванкомицина. Ванкомицин плохо удаляется при проведении диализа. Гемоперфузия и гемофильтрация через полисульфоновую ионообменную смолу приводят к увеличению клиренса ванкомицина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении ванкомицина и анестетиков отмечались эритема и анафилактические реакции (в т.ч. снижение артериального давления, сыпь, крапивница и зуд). Введение ванкомицина в виде 60-минутной инфузии перед индукцией анестезии может снизить вероятность возникновения этих реакций. Если ванкомицин вводят во время или сразу после операции, при одновременном применении миорелаксантов (например, суксаметония йодид), то их эффекты (нервно-мышечная блокада) могут быть усилены и продлены.

Ванкомицин действует синергично с аминогликозидами, бета-лактамами и рифампицином на чувствительные микроорганизмы.

Растворы ванкомицина и бета-лактамовых антибиотиков являются физически несовместимыми при смешивании. Вероятность преципитации возрастает с увеличением

концентрации ванкомицина. Необходимо тщательно промыть инфузионную систему между применением данных антибиотиков. Кроме того, рекомендуется снизить концентрацию ванкомицина до 5 мг/мл и менее.

Перекрестная устойчивость между ванкомицином и антибиотиками других классов отсутствует. Возможна перекрестная устойчивость между ванкомицином и другими гликопептидами (тейкопланин).

Одновременное применение с нефро- и ототоксичными лекарственными средствами (аминогликозиды, амфотерицин В, ацетилсалициловая кислота или другие салицилаты, бацитрацин, капреомицин, кармустин, паромомицин, циклоспорин, петлевые диуретики, полимиксин В, цисплатин, этакриновая кислота, буметанид) требует 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).

Колестирамин снижает активность (для перорального применения).

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

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

Особые указания

Препарат Веро-ванкомицин следует вводить в виде разведенного раствора в течение не менее 60 минут, чтобы избежать побочных реакций, связанных с инфузией. Быстрое введение (например, в течение нескольких минут) ванкомицина может сопровождаться выраженным снижением АД и в редких случаях, остановкой сердца. Прекращение инфузии быстро приводит к купированию инфузионных реакций.

Пациентам, получающим в/в препарат Веро-ванкомицин, должен периодически проводиться анализ периферической картины крови и контроль функции почек.

Препарат Веро-ванкомицин следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью и пожилых пациентов старше 60 лет, поскольку высокие, сохраняющиеся длительное время концентрации ванкомицина в плазме крови могут увеличивать опасность проявления токсического действия препарата (максимальные концентрации не должны превышать 40 мкг/мл, а минимальные - 10 мкг/мл, концентрации свыше 80 мкг/мл считаются токсичными). Для пациентов с почечной недостаточностью дозы препарата должны подбираться индивидуально.

При применении ванкомицина 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. Частота возникновения и тяжесть тромбозов может быть уменьшена за счет медленного введения разбавленных растворов (с концентрацией 2,5-5,0 мг/мл) и чередования мест введения препарата. Ванкомицин противопоказано вводить в/м вследствие развития некроза в месте введения. Перед началом введения препарата необходимо установить чувствительность микроорганизмов к ванкомицину. Длительное применение ванкомицина может привести к появлению устойчивых штаммов бактерий и развитию суперинфекции. Были описаны единичные случаи псевдомембранозного колита при в/в применении ванкомицина.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Следует соблюдать осторожность при применении ванкомицина в связи с тем, что возможно развитие головокружения, которое может повлиять на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 500 мг и 1000 мг.

Во флаконы бесцветного стекла, герметично закупоренные пробками резиновыми, с обкаткой колпачками алюминиевыми или алюмо-пластиковыми.

1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

10 или 25 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Приготовленный для внутривенной инфузии раствор препарата хранить в холодильнике при температуре 2-8 °С не более 14 дней или при температуре не выше 25 °С до 24 часов.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту

Производитель

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Адрес производства и принятия претензий: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел.: (49243) 7-17-53