МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ООО "ТрайплФарм"
Развитие, регистрация и стандартизация
КОНТРОЛЬНЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ВАНКОМИЦИН-ТФ

порошок для приготовления раствора для инфузий 500 мг, 1000 мг.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от «24» 12 2018 № 1495

Торговое название Ванкомицин-ТФ.
Международное непатентованное название Vancomycin.
Форма выпуска Порошок для приготовления раствора для инфузий 500 мг, 1000 мг.
Описание Белый или почти белый порошок.
Состав на 1 флакон
Ванкомицина (в виде ванкомицина гидрохлорида) - 500 мг, эквивалентного не менее чем 525 000 МЕ.
Ванкомицина (в виде ванкомицина гидрохлорида) - 1000 мг, эквивалентного не менее чем 1 050 000 МЕ.
Фармакотерапевтическая группа Антибактериальные средства для системного применения. Антибиотик группы гликопептидов.
Код АТХ J01XA01.
Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Механизм действия
Ванкомицин представляет собой трициклический гликопептидный антибиотик, который ингибирует синтез клеточной стенки чувствительных бактерий путем связывания с высоким сродством с D-аланил-D-аланиновыми концами предшественников клеточной стенки, замедляет деление микроорганизмов, а также снижает проницаемость клеточной мембраны и тормозит синтез РНК.
Соотношение фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) параметров
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 в отношении целевого возбудителя. На основании данных *in vitro*, данных о применении у животных и ограниченных данных о применении у человека соотношение AUC/МИК равное 400 было установлено как целевое соотношение ФК/ФД параметра для достижения клинической эффективности ванкомицина. Для достижения целевой МИК ≥ 1,0 мг/л требуется дозирование в верхнем диапазоне и достижение высокой концентрации в сыворотке крови (15-20 мг/л).
Механизм резистентности
Приобретенная устойчивость 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*, где 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 устойчивость к ванкомицину у *Staphylococcus* недостаточно изучена.
Перекрестная устойчивость между ванкомицином и антибиотиками других классов отсутствует. Возможно развитие перекрестной резистентности к другим гликопептидным анти-

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

СОГЛАСОВАНО
Министерство здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Синергическое действие

Комбинация ванкомицина с аминогликозидами обладает синергизмом в отношении многих штаммов *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.* (за исключением принадлежащих серогруппе D). Комбинация ванкомицина с цефалоспоринами оказывает синергическое действие на некоторые устойчивые к оксациллину штаммы *Staphylococcus epidermidis*. Комбинация ванкомицина с рифампицином также оказывает синергическое действие на *Staphylococcus epidermidis* и оказывает частичный синергический эффект против некоторых штаммов *Staphylococcus aureus*. Поскольку ванкомицин в комбинации с цефалоспоринами может оказывать антагонистическое действие на некоторые штаммы *Staphylococcus epidermidis*, а в сочетании с рифампицином на некоторые штаммы *Staphylococcus aureus,* рекомендуется предварительная проверка на синергизм.

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

Антимикробный спектр

Ванкомицин активен в отношении грамположительных бактерий, таких как стафилококки, стрептококки, энтерококки, пневмококки и клостридии. Грамотрицательные бактерии устойчивы к ванкомицину. Распространенность приобретенной резистентности отдельных видов может варьироваться в разных географических регионах и в разное время, поэтому очень полезна информация о структуре местной резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случае необходимости следует обращаться за советом к микробиологам, если структура местной резистентности такова, что применение конкретного лекарственного средства, по крайней мере, при некоторых типах инфекции, вызывает сомнения.

Минимальные ингибирующие концентрации (МИК):

	Чувствительны	Резистентны
Staphylococcus aureus[1]	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
Коагулазонегативные стафилококки[1]	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л
Enterococcus spp.	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л
Streptococcus гр. A, B, C и G	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
Streptococcus pneumoniae	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
Грамположительные анаэробы	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л

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

К ванкомицину чувствительны грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus*, мецитиллин-резистентный *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные *Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Streptococcus pneumoniae, Enterococcus spp., Clostridium spp.,* за исключением *Clostridium innocuum, Eubacterium spp. Peptostreptococcus spp.*.

Приобретенная резистентность возможна для *Enterococcus faecium.*

Устойчивы к ванкомицину все виды грамотрицательных бактерий, а также грамположительные: *Erysipelothrix rhusiopathiae,* гетероферментативные *Lactobacillus, Leuconostoc spp., Pediococcus spp., Clostridium innocuum.*

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

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Фармакокинетика

Всасывание

У пациентов с нормальной функцией почек внутривенная инфузия 1 г ванкомицина (15 мг/кг) в течение 60 минут дает приблизительные средние концентрации в плазме 50-60 мг/л сразу, 20-25 мг/л в течение 2 часов и 5-10 мг/л в течение 11 часов после инфузии. Плазменные концентрации, полученные после нескольких доз, аналогичны уровням, достигаемым после однократной дозы.

Если ванкомицин вводят во время перитонеального диализа внутрибрюшинно, приблизительно 30-65% подвергается системной абсорбции в течение первых 6 часов. После внутрибрюшинного введения дозы 30 мг/кг сывороточная концентрация составляет примерно 10 мг/л.

Ванкомицин обычно не всасывается при применении внутрь. Однако всасывание может наблюдаться у пациентов с псевдомембранозным колитом, что может привести к накоплению ванкомицина у пациентов с сопутствующей почечной недостаточностью.

Распределение

Объем распределения ванкомицина составляет около 60 л/1,73 $м^2$ поверхности тела. Сывороточные концентрации ванкомицина составляют от 10 мг/л до 100 мг/л. Связывание с белками плазмы составляет 30-55%.

Ванкомицин проникает через плаценту в пуповинную кровь. При невоспаленных мозговых оболочках ванкомицин проникает через гематоэнцефалический барьер в малой степени.

Метаболизм и выведение

Практически не метаболизируется. 75-90% лекарственного средства выводится почками путем клубочковой фильтрации в течение 24 часов. 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 0,058 л/кг/ч, почечный клиренс - 0,048 л/кг/ч. В первые 24 часа после введения около 80% введенной дозы ванкомицина выводится с мочой путем клубочковой фильтрации. При почечной дисфункции выделение ванкомицина замедляется. У пациентов с удаленной почкой период полувыведения ванкомицина составляет 7,5 дней. В случае адъювантной терапии из-за наличия ототоксичности должен проводиться мониторинг плазменных концентраций ванкомицина.

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

Хотя ванкомицин неэффективно выводится 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 повышенная концентрация ванкомицина в сыворотке крови по сравнению со взрослыми здоровыми пациентами мужского пола.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

Фармакокинетика ванкомицина демонстрирует широкую индивидуальную вариабельность у новорожденных. После внутривенного введения 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.
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.

Показания к применению

Ванкомицин-ТФ показан для применения у взрослых и детей с рождения по следующим показаниям:
-осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
-инфекции костей и суставов;
-внебольничная пневмония;
-внутрибольничная пневмония (включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких);
-инфекционный эндокардит;
-острый бактериальный менингит;
-бактериемия, связанная с вышеперечисленными инфекциями.
Ванкомицин-ТФ может применяться для периоперационной профилактики у пациентов с риском развития бактериального эндокардита.
Ванкомицин-ТФ может использоваться внутрь у пациентов всех возрастов для лечения инфекций, вызванных *Clostridium difficile*.

Противопоказания

Гиперчувствительность к гликопептидам, внутримышечное введение.

Меры предосторожности

Применение при беременности и кормлении грудью
Применение Ванкомицина-ТФ *во время беременности* возможно только по жизненным показаниям в случае, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения лекарственного средства в *период лактации* следует прекратить грудное вскармливание.
Влияние лекарственного средства 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 внутримышечно и внутривенно болюсно!*
Реакции гиперчувствительности
При применении Ванкомицина-ТФ возможны серьезные и иногда смертельные 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, количество лейкоцитов следует контролировать через регулярные промежутки времени. У всех пациентов, получающих Ванкомицин-ТФ, должна контролироваться картина периферической крови, общий анализ мочи, показатели функции печени и почек.
Ванкомицин-ТФ следует использовать с осторожностью у пациентов с аллергическими реакциями на тейкопланин, поскольку может возникнуть перекрестная гиперчувствительность, включая анафилактический шок.
Антибактериальная активность
Спектр антибактериальной активности Ванкомицина-ТФ ограничен грамположительными микроорганизмами. Поэтому он обычно не используется в качестве монотерапии для ле-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Республики Беларусь

чения 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 которые получали сопутствующее лечение другими ототоксичными лекарственными средствами, такими как аминогликозиды. Применения Ванкомицина-ТФ также следует избегать у пациентов с потерей слуха в анамнезе. Глухоте может предшествовать ощущение постоянного шума в ушах. Чтобы снизить риск ототоксичности, необходимо периодически контролировать уровень Ванкомицина-ТФ в крови и тестировать слуховую функцию.

Пожилые пациенты особенно восприимчивы к повреждению слуха. Мониторинг вестибулярной и слуховой функции у пожилых людей должен проводиться во время и после лечения. Следует избегать одновременного или последовательного использования с Ванкомицином-ТФ других ототоксичных препаратов.

Реакции, связанные с инфузиями

Быстрое (болюсное) введение в течение нескольких минут может провоцировать гипотензию (включая шок и, редко, 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 неблагоприятных инфузионных реакций. Прекращение инфузии Ванкомицина-ТФ обычно приводит к быстрому нивелированию этих реакций.

Частота связанных с инфузией 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 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 применении возможно развитие токсических эффектов. Риск токсичности увеличивается при применении больших доз Ванкомицина-ТФ или длительной терапии.

Регулярный мониторинг уровня Ванкомицина-ТФ в крови и контроль функции почек обязателен 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.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Применение у детей

Безопасность применения больших доз Ванкомицина-ТФ у детей недостаточно изучена. Рекомендуемые дозы для детей, особенно в возрасте до 12 лет, могут привести к субтерапевтическим уровням ванкомицина. Применение доз, превышающих 60 мг/кг/день, не рекомендуется.

Ванкомицин-ТФ с особой осторожностью следует использовать у грудных детей из-за наличия у них почечной незрелости и возможного повышения концентрации ванкомицина в сыворотке крови. Поэтому следует осуществлять постоянный мониторинг концентрации Ванкомицина-ТФ в крови данной группы пациентов. Одновременное введение Ванкомицина-ТФ и анестетиков может сопровождаться эритемой и гистаминоподобной реакцией. Сопутствующее применение с нефротоксичными лекарственными средствами, такими как аминогликозидные антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства (например, ибупрофен) или амфотерицин В, связано с повышенным риском нефротоксичности. Необходим постоянный мониторинг концентрации Ванкомицина-ТФ в сыворотке крови и контроль функции почек.

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 дозировка»).

Псевдомембранозный энтероколит

В случае тяжелой персистирующей диареи необходимо учитывать возможность возникновения псевдомембранозного энтероколита, который может угрожать жизни. Антидиарейные лекарственные средства не должны применяться.

Суперинфекция

Длительное применение Ванкомицина-ТФ может привести к увеличению количества нечувствительных микроорганизмов. Если суперинфекция возникает в процессе лечения, необходимо применить соответствующие меры.

Пероральное применение

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 копростаза (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.

Нефротоксичность

При лечении пациентов с почечной дисфункцией или пациентов, получающих сопутствующую терапию аминогликозидами или другими нефротоксичными лекарственными средствами, рекомендуется 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 лекарственными антиперистальтическими средствами и ингибиторами протонной помпы

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

Развитие резистентности

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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Способ применения и дозировка

Внутривенное применение

Ванкомицин-ТФ нельзя вводить внутримышечно и внутривенно болюсно!

Первоначальная доза 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.

При необходимости Ванкомицин-ТФ следует вводить в комбинации с другими антибактериальными средствами.

Лекарственное средство назначают в виде интермиттирующих инфузий внутривенно медленно со скоростью не более 10 мг/мин в течение 60 минут или более. Ванкомицин-ТФ также может применяться в виде непрерывной инфузии, например, у пациентов с нестабильным клиренсом ванкомицина. Концентрация приготовленного раствора Ванкомицина-ТФ не должна превышать 5 мг/мл.

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

Взрослые, дети 12 лет и старше

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

Дети от 1 месяца до 12 лет

Рекомендуемая доза составляет от 10 до 15 мг/кг каждые 6 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 60 мг/кг.

Новорожденные

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

Дозирование ванкомицина у новорожденных		
ПКВ (недели)	Доза (мг/кг)	Интервал введения (часы)
<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

ПКВ – постконцептуальный возраст (гестационный возраст при рождении плюс хронологический возраст).

Периоперационная профилактика эндокардита у всех возрастных групп

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

Длительность применения Ванкомицина-ТФ устанавливается в зависимости от типа и тяжести инфекции, а также от индивидуального клинического ответа. Рекомендуемая длительность применения приведена в таблице:

Показания к применению	Длительность применения
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей -не некротизирующие -некротизирующие	 7 – 14 дней 4 – 6 недель*

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Инфекции костей и суставов	4 – 6 недель**
Внебольничная пневмония	7 – 14 дней
Внутрибольничная пневмония (включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких)	7 – 14 дней
Инфекционный эндокардит	4 – 6 недель***
Острый бактериальный менингит (для парентерального применения)	10 – 21 день

*продолжительность применения определяется состоянием пациента, наличием у него клинически значимых улучшений и отсутствием лихорадки в течение 48–72 часов;
**для лечения протезированных суставов следует применять более длительный курс при пероральном применении;
***продолжительность лечения и необходимость в комбинированной терапии определяется 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 дозирование проводится в зависимости от уровня ванкомицина в сыворотке крови, а не в соответствии с плановым режимом дозирования, особенно это касается пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или 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 вводить более низкие суточные дозы.
Следует уделить должное внимание сопутствующему введению лекарственных средств, которые могут уменьшить клиренс ванкомицина и/или усилить его побочные действия.
Ванкомицин плохо выводится при гемодиализе. Однако использование мембран с высоким потоком и непрерывная заместительная почечная терапия увеличивают клиренс ванкомицина и обычно требуют коррекции дозы (обычно после сеанса гемодиализа в случае прерывистого гемодиализа).
Взрослые
Коррекция дозы у взрослых пациентов может быть основана на оценке скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по следующей формуле:
Мужчины: [Вес (кг) х 140 - возраст (лет)] / [72 х креатинин сыворотки (мг/дл)].
Женщины: 0,85 х [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»).
Для пациентов в критических состояниях, имеющих почечную недостаточность, начальная нагрузочная доза (25-30 мг/кг) не должна уменьшаться.
Дети
Коррекция дозы у детей в возрасте от 1 года и старше также может основываться на оценке скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по модифицированной формуле Шварца:
СКФ (мл/мин/1,73 м^2)=(рост (см) х 0,413) / креатинин сыворотки (мг/дл)
СКФ (мл/мин/1,73 м^2)=(рост (см) х 36,2) / 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:

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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

*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 возможно 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.
Применение у пациентов с ожирением
Исходная доза должна быть индивидуально подобрана в соответствии с общей массой тела.
Пероральное применение
Взрослые, дети 12 лет и старше
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 повторными рецидивами можно рассмотреть возможность лечения текущего эпизода колита, связанного с *Clostridium difficile,* 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. 125-500 мг/сутки каждые 2-3 дня в течение не менее 3 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.
Мониторинг концентрации ванкомицина
Частота измерения концентрации Ванкомицина-ТФ в сыворотке крови зависит от клинической ситуации и реакции на лечение и может варьироваться от ежедневной у гемодинамически неустойчивых пациентов до одного раза в неделю у стабильных пациентов, дающих ответ на лечение. У пациентов с нормальной функцией почек концентрацию Ванкомицина-ТФ в сыворотке следует контролировать со второго дня лечения непосредственно перед следующей дозой.
У пациентов на гемодиализе уровень Ванкомицина-ТФ должен быть измерен до начала сеанса гемодиализа.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Приказ Министерства здравоохранения

После применения внутрь следует проводить мониторинг концентрации Ванкомицина-ТФ в сыворотке крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.
Терапевтический (минимальный) уровень ванкомицина в крови должен составлять от 10 до 20 мг/л в зависимости от локализации инфекции и чувствительности патогена. Для микроорганизмов с минимальными ингибирующими концентрациями (МИК) ≥1 мг/л рекомендуемые поддерживаемые значения концентрации Ванкомицина-ТФ составляют 15-20 мг/л.

Правила приготовления растворов

Приготовление раствора для в/в введения

Раствор лекарственного средства готовят непосредственно перед введением. Для приготовления раствора Ванкомицина-ТФ с концентрацией 50 мг/мл во флакон добавляют необходимый объем растворителя (10 мл во флакон, содержащий 500 мг Ванкомицина-ТФ, и 20 мл во флакон, содержащий 1 г). Полученный раствор подлежит дальнейшему разведению в 100 мл или 200 мл растворителя до концентрации не более 5 мг/мл. В качестве растворителей можно использовать воду для инъекций, 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций или 5% раствор глюкозы для инъекций.

Приготовление раствора для перорального применения

Рекомендуемую дозу Ванкомицина-ТФ растворяют в 30 мл воды. Приготовленный раствор может назначаться для питья или вводиться пациенту через зонд. Для улучшения вкуса раствора могут быть использованы пищевые сиропы.

Для лечения перитонита, связанного с перитонеальным диализом, Ванкомицин-ТФ рекомендуется вводить в диализирующий раствор.

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

Побочное действие

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

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.

Ниже приведен список побочных реакций в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. При указании частоты использованы следующие категории: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1 000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1 000), очень редко (<1/10 000).

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 лабиринтные нарушения: 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.

Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта: 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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

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 расстройства и нарушения в месте введения: часто - флебит, покраснение верхней части тела и лица; редко - лихорадка, тремор, боль и спазм мышц грудной клетки и спины.

Описание отдельных нежелательных реакций

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

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

Звон в ушах может предшествовать началу снижения слуха, поэтому его следует рассматривать как показание к прекращению терапии ванкомицином.

Ототоксичность в основном регистрировалась у пациентов, получавших высокие дозы, или у пациентов с одновременным лечением другими ототоксичными лекарственными средствами, такими как аминогликозиды, или тех, у кого было ранее существующее снижение функции почек или слуха.

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

Дети

Профиль безопасности у детей и взрослых, как правило, согласуется. 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 с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза/риск» при применении данного лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях при применении Ванкомицина-ТФ через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных средств.

Передозировка

Симптомы: усиление выраженности побочных явлений.

Лечение: лекарственное средство отменяют или снижают его дозу. Проводят симптоматическую терапию. Рекомендуется введение жидкости и контроль плазменных концентраций Ванкомицина-ТФ. Для быстрого удаления избытка Ванкомицина-ТФ из организма гемофильтрация является более эффективной, чем гемодиализ.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении Ванкомицина-ТФ и других потенциально нейротоксичных и/или нефротоксичных лекарственных средств (этакриновая кислота, аминогликозидные антибиотики, цисплатин, амфотерицин В, бацитрацин, полимиксин В, колистин, виомицин) возможно взаимное усиление токсического действия, что требует тщательного наблюдения за возможным развитием данных симптомов. Существует повышенный риск удлинения нервно-мышечной блокады при одновременном применении с миорелаксантами.

Не рекомендуется одновременное применение Ванкомицина-ТФ с ототоксичными лекарственными средствами в связи с возможным усилением ототоксического эффекта.

При одновременном применении Ванкомицина-ТФ с антигистаминными лекарственными средствами последние могут маскировать симптомы ототоксического действия Ванкомицина-ТФ (шум в ушах, головокружение).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Республики Беларусь

При одновременном назначении Ванкомицина-ТФ и средств для анестезии увеличивается риск возникновения артериальной гипотензии, эритемы, крапивницы, зуда, а также возможно развитие анафилактоидных реакций. Ванкомицин-ТФ может усилить миокардиальную депрессию, вызванную анестетиком. Во время анестезии должен применяться достаточно разведенный раствор, который должен вводиться медленно под постоянным мониторным контролем сердечной деятельности.

При пероральном применении лекарственного средства Ванкомицин-ТФ следует избегать одновременного приема лекарственных средств, замедляющих моторику кишечника, и пересмотреть применение ингибитора протонной помпы.

Фармацевтическая несовместимость

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

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

Условия отпуска из аптек

Ванкомицин-ТФ отпускается по рецепту врача.

Упаковка

500 мг во флаконе объемом 10 мл.

По 5 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке или по 36 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению в коробке (упаковка для стационаров).

1000 мг во флаконе объемом 20 мл.

По 5 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке или по 25 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению в коробке (упаковка для стационаров).

Информация о производителе

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