

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Позимицин

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Позимицин.

Международное непатентованное или группировочное наименование: ванкомицин.

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий и приема внутрь.

Состав

Состав на 1 флакон

Действующее вещество:

ванкомицина гидрохлорид	0,513 г;	1,026 г
в пересчете на ванкомицин	0,5 г;	1 г.

Описание

Порошок от белого до белого с розоватым или светло-коричневым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие антибактериальные средства; антибактериальные средства гликопептидной структуры.

Код АТХ: J01XA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ванкомицин является трициклическим гликопептидным антибиотиком, выделенный из *Amycolatopus orientalis*, который ингибирует синтез клеточной стенки у чувствительных бактерий путем связывания с высоким сродством D-аланил-D-аланиловым кольцом клеток-предшественников клеточной стенки. Бактерицидное действие ванкомицина проявляется в способности ингибирования биосинтеза клеточной стенки бактерий, способен изменять проницаемость клеточной мембраны и изменять синтез РНК.

Фармакодинамические эффекты

Соотношение между площадью под фармакокинетической кривой (AUC) и минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) ванкомицина является определяющим фактором эффективности ванкомицина в отношении целевого возбудителя. На основании данных *in vitro*, данных, полученных у животных и ограниченных данных у человека, соотношение AUC/МИК, равное 400, установлено как целевой фармакокинетический / фармакодинамический (ФК/ФД) показатель для достижения клинической эффективности

ванкомицина. Чтобы достигнуть указанного ~~целевого показателя при МИК $\geq 1,0$ мг/л~~ требуется дозирование ванкомицина в верхнем диапазоне и высокие сывороточные концентрации ванкомицина (15–20 мг/л).

Механизмы резистентности

Приобретенная резистентность к гликопептидам наиболее распространена у энтерококков и основана на приобретении различных комплексов гена *van*, который модифицируют D–аланил–D–аланиновую мишень в D–аланил–D–лактат или D–аланил–D–серин, которые плохо связывают ванкомицин.

Ванкомицин проявляет бактерицидное действие в отношении многих грамположительных бактерий и бактериостатическое действие в отношении *Enterococcus* spp. Бактерицидное действие на *Enterococcus* spp. достигается комбинированным назначением ванкомицина и аминогликозидов. В некоторых странах наблюдается учащение случаев резистентности, в частности, у энтерококков; особенно опасными являются множественные резистентные штаммы *Enterococcus faecium*.

Перекрестная устойчивость между ванкомицином и антибиотиками других классов отсутствует. Перекрестная резистентность к другим гликопептидным антибиотикам, таким как тейкопланин, существует. Вторичное развитие резистентности во время терапии встречается редко.

Синергизм

В комбинации ванкомицина с аминогликозидами наблюдается синергизм действия в отношении многих штаммов *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* группы D, *Enterococcus* spp. и *Streptococcus* группы Viridans. В комбинации ванкомицина с цефалоспоридами наблюдается синергизм действия в отношении против некоторых метициллинрезистентных штаммов *Staphylococcus epidermidis*, а комбинация ванкомицина с рифампицином наблюдается синергизм действия в отношении *Staphylococcus epidermidis* и частичный синергизм действия в отношении некоторых штаммов *Staphylococcus aureus*.

В некоторых случаях при комбинации ванкомицина с цефалоспоридами может наблюдаться антагонизм действия в отношении некоторых штаммов *Staphylococcus epidermidis*, а в комбинации с рифампицином – в отношении некоторых штаммов *Staphylococcus aureus*. Для выделения и идентификации возбудителей и определения их чувствительности к ванкомицину необходимо получить образцы бактериальных культур.

Распространенность приобретенной резистентности у отдельных видов может варьироваться географически и со временем, поэтому желательно получить информацию о местной резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. При необходимости следует обратиться за консультацией к специалисту, если местная распространенность

резистентности такова, что эффективность препарата по крайней мере при некоторых типах инфекций вызывает сомнения. Эта информация дает лишь приблизительное представление о том, насколько микроорганизмы чувствительны к ванкомицину.

В следующей таблице приведены пороговые значения МПК, установленные Европейским комитетом по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам (EUCAST):

Патогены	Чувствительные	Резистентные
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
Коагулаза-отрицательные <i>Staphylococci</i> ¹	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л
<i>Streptococcus</i> групп А, В, С and G	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
Грам(+) анаэробы	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л

¹ *S. aureus* со значениями МПК ванкомицина 2 мг/л находятся на границе распределения «дикого» типа, поэтому может наблюдаться снижение клинического ответа.

Спектр антибактериальной активности

Ванкомицин активен в отношении грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis* (включая гетерогенные метициллинорезистентные штаммы), *Streptococcus* spp. (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* и другие, включая пенициллинорезистентные штаммы), *Enterococcus* spp. (в т.ч. *Enterococcus faecalis*), *Clostridium* spp., *Propionibacterium acnes*, *Actinomyces* spp., некоторые штаммы *Lactobacillus* spp., *Rhodococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Listeria monocytogenes*, *Bacillus* spp.

In vitro некоторые изолированные штаммы *Enterococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. могут проявлять устойчивость к ванкомицину.

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

Оптимум действия – при pH 8, при снижении pH до 6 эффект резко снижается.

Развитие резистентности стафилококков во время проведения терапии встречается очень редко. Значение МИК для большинства чувствительных к антибиотику микроорганизмов менее 2 мкг/мл.

При применении внутрь оказывает минимальное системное действие, действует местно на чувствительную микрофлору в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) (*Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*).

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь всасывается в минимальных количествах. Абсорбция препарата незначительно выше при воспалении слизистой оболочки кишечника, у таких пациентов после приема 500 мг препарата каждые 6 ч максимальная концентрация в плазме крови (C_{\max}) – 2,4–3,0 мг/л.

После внутривенного введения 500 мг ванкомицина пациентам с нормальной функцией почек C_{\max} наблюдается в конце инфузии и составляет около 33 мг/л; через 1 ч и 4 ч после введения она снижается до 7,3 мг/л и 5,7 мг/л, соответственно.

После внутривенного введения 1000 мг ванкомицина пациентам с нормальной функцией почек его концентрация в плазме крови удваивается. C_{\max} наблюдается непосредственно после инфузии и составляет от 50 до 60 мкг/мл; через 2 часа от 20 до 25 мг/л; через 12 ч после инфузии концентрация ванкомицина в плазме варьирует от 5 до 10 мкг/мл. Концентрации в плазме крови при многократном введении пациентам с нормальной функцией почек аналогичны концентрациям при однократном введении.

Распределение

Объем распределения составляет 60 л/1.73 м² поверхности тела. При концентрациях ванкомицина в сыворотке крови от 10 мг/л до 100 мг/л, связывание препарата с белками плазмы крови составляет 30–55 %.

После внутривенного введения ванкомицин обнаруживается во многих тканях (почки, печень, легкие, сердце, стенки сосудов, стенки абсцессов, ткани ушка предсердия) и жидкостях организма (плевральной, перикардиальной, асцитической, перитонеальной, синовиальной), а также в моче в концентрациях, ингибирующих рост чувствительных микроорганизмов. Медленно проникает в спинномозговую жидкость, скорость проникновения через гематоэнцефалический барьер увеличивается при воспалении мозговых оболочек.

Ванкомицин проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

Ванкомицин практически не метаболизируется.

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) при нормальной функции почек: взрослые с нормальной функцией почек – 4–6 ч (3–9 ч), недоношенные дети – 9,8 ч, новорожденные – 6,7 ч, у детей в возрасте 3 лет – 2,4 ч, у детей в возрасте 7 лет – 2,2 ч.

75–90 % препарата выводится почками путем клубочковой фильтрации в первые 24 ч в неизменном виде. В небольших количествах (менее 5 %) может выводиться с желчью.

Плазменный клиренс составляет около 0,058 л/кг/ч, а почечный клиренс около 0,048 л/кг/ч.

В небольших количествах выводится при гемодиализе или перитонеальном диализе. Хотя ванкомицин не эффективно устраняется гемодиализом или перитонеальным диализом, сообщалось об увеличении клиренса ванкомицина при гемоперфузии и гемофильтрации.

После перорального приема только часть принятой дозы выводится с мочой. Высокие концентрации ванкомицина обнаруживаются в кале (>3100мг/кг при дозе 2000 мг/сутки).

Линейность/нелинейность

Концентрация ванкомицина обычно увеличивается пропорционально увеличению дозы. Концентрации в плазме при введении многократных доз аналогичны концентрациям в плазме после введения однократной дозы.

Пациенты с нарушением функции почек

Ванкомицин в первую очередь выводится путем клубочковой фильтрации. У пациентов с нарушенной функцией почек конечный период полувыведения ванкомицина увеличивается, а общий клиренс снижается.

Следовательно, оптимальная доза должна рассчитываться в соответствии с рекомендациями по дозированию (см. раздел Способ применения и дозы).

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетика ванкомицина не изменяется у пациентов с печеночной недостаточностью.

Пациенты пожилого возраста

Общий системный и почечный клиренс ванкомицина у пожилых людей может быть снижен.

Беременные

Для достижения терапевтических концентраций в сыворотке у беременных женщин может потребоваться значительно более высокая доза.

Пациенты с избыточным весом

Распределение ванкомицина может быть нарушено у пациентов с избыточным весом из-за увеличения объема распределения, почечного клиренса и возможного изменения связывания с белками плазмы. В этих субпопуляциях концентрация ванкомицина в сыворотке была выше, чем ожидалось у здоровых взрослых мужчин (см. раздел Способ применения и дозы).

Дети

Фармакокинетика ванкомицина демонстрирует широкую индивидуальную вариабельность у новорожденных. У новорожденных после внутривенного введения

объем распределения ванкомицина варьирует от 0,38 до 0,97 л/кг, аналогично взрослым, тогда как клиренс колеблется от 0,63 до 1,4 мл/кг/мин. Период полувыведения варьируется от 3,5 до 10 часов, и он дольше, чем у взрослых, что отражает обычные более низкие значения клиренса у новорожденных.

У младенцев и детей старшего возраста объем распределения составляет 0,26–1,05 л/кг, тогда как клиренс колеблется между 0,33–1,87 мл/кг/мин.

Показания к применению

Для внутривенной инфузии

Препарат Позимицин применяется при серьезных или тяжелых инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами, в том числе *Staphylococcus spp.* (включая пенициллиназообразующие и метициллинрезистентные штаммы), *Streptococcus spp.* (включая штаммы, резистентные к пенициллину); при аллергической реакции на пенициллин; при непереносимости или отсутствии ответа на лечение другими антибиотиками, 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 сочетании с аминогликозидами);
 - ранний эндокардит, вызванный *Staphylococcus epidermidis* или *Corynebacterium spp.* после протезирования клапана (в комбинации с рифампицином, аминогликозидами или с обоими антибиотиками);
 - для профилактики эндокардита у пациентов с реакциями гиперчувствительности к антибиотикам пенициллинового ряда;

Препарат Позимицин также показан во всех возрастных группах для периоперационной антибактериальной профилактики у пациентов с высоким риском развития бактериального эндокардита, когда они подвергаются серьезным хирургическим вмешательствам.

- Сепсис;
- Инфекции центральной нервной системы (менингит);
- Инфекции нижних дыхательных путей (пневмонии, абсцесс легкого);
- Инфекции костей и суставов (в т.ч. остеомиелит);

- Осложненные инфекции кожи и мягких тканей.

Для приема внутрь

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

Противопоказания

- повышенная чувствительность к ванкомицину;
- I триместр беременности (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

С осторожностью

Препарат следует применять с осторожностью пациентам с ослабленным слухом (в т.ч. в анамнезе) и почечной недостаточностью (ввиду возможного развития ототоксических и нефротических эффектов), пациентам с аллергическими реакциями на тейкопланин (возможность перекрестной аллергии), во II и III триместрах беременности.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные по безопасности применения ванкомицина при беременности отсутствуют. 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, отмечено не было. Один новорожденный ребенок, чья мать получала ванкомицин в III триместре беременности, страдал кондуктивной тугоухостью, что не было связано с приемом 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 Позимицин следует применять при беременности только в случае крайней необходимости, под контролем концентрации ванкомицина в крови, чтобы минимизировать риск токсического воздействия ванкомицина на плод. Препарат противопоказан к применению в I триместре беременности (см. раздел 4.3). Применение во II и III триместрах беременности возможно только по «жизненным» показаниям в случае, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Ванкомицин выделяется с грудным молоком. При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание на время лечения препаратом.

Способ применения и дозы

Для внутривенного инфузионного введения и приема внутрь.

Внутривенная инфузия

Этот препарат не предназначен для внутримышечных или внутривенных болюсных (струйных) инъекций!

Препарат Позимицин вводится только внутривенно капельно!

Рекомендуемая концентрация раствора для инфузий составляет не более 5 мг/мл. Скорость введения не более 10 мг/мин. Каждую дозу следует вводить в течение не менее 60 мин.

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.

При необходимости ванкомицин следует назначать в комбинации с другими антибактериальными средствами.

Взрослые и дети старше 12 лет

Рекомендуемая доза составляет 15-20 мг/кг массы тела каждые 8-12 часов, разовая доза не должна превышать 2000 мг.

У тяжелобольных пациентов для быстрого достижения целевой концентрации ванкомицина в сыворотке крови может быть использована нагрузочная доза 25-30 мг/кг массы тела.

Младенцы и дети в возрасте от одного месяца до 12 лет

Рекомендуемая доза составляет по 10-15 мг/кг массы тела каждые 6 часов (см. раздел «Особые указания»).

Новорожденные и дети до 27 дней

Для определения режима дозирования для новорожденных (доношенные новорожденные (от рождения до 27 дней послеродового периода) и недоношенные новорожденные (от рождения до ожидаемой даты родов плюс 27 дней)) необходимо проконсультироваться с врачом, имеющим опыт лечения новорожденных. Один из возможных способов дозирования ванкомицина у новорожденных представлен в следующей таблице (см. раздел «Особые указания»):

ПМВ*, недели	Доза, мг/кг	Интервал между инфузиями, час
< 29	15	24
29-35	15	12
> 35	15	8

* постменструальный возраст (ПМВ) – сумма гестационного и постнатального (после рождения) возрастов.

Продолжительность терапии

Продолжительность лечения зависит от типа и тяжести инфекции индивидуального клинического ответа. Рекомендуемая продолжительность терапии представлены в таблице ниже

Показание	Продолжительность терапии
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей - без некроза - некротизирующие	от 7 до 14 дней от 4 до 6 недель*
Инфекции костей и суставов	от 4 до 6 недель**
Внебольничная пневмония	от 7 до 14 дней
Внутрибольничная пневмония (включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких)	от 7 до 14 дней
Инфекционный эндокардит	от 4 до 6 недель***

* введение необходимо продолжать до тех пор, пока не пройдет необходимость в санации раны, до клинического улучшения состояния пациента и отсутствия повышенной температуры в течение 48–72 часов;

** для лечения инфекций протезированных суставов следует рассмотреть более длительные курсы лечения пероральным препаратом;

*** продолжительность лечения и потребность в комбинированной терапии зависит от типа клапана и микроорганизма.

Периоперационная профилактика бактериального эндокардита во всех возрастных группах

Рекомендуемая доза – начальная доза 15 мг/кг перед проведением анестезии. В зависимости от продолжительности операции может потребоваться вторая доза ванкомицина.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста клиренс ванкомицина ниже, объем распределения больше. У этой категории пациентов подбор дозы целесообразно проводить на основании концентрации ванкомицина в сыворотке крови.

Пациенты с нарушением функции почек

Взрослые

Данной категории пациентов необходимо индивидуально подбирать дозу. С целью подбора дозы ванкомицина для этой группы пациентов можно использовать клиренс креатинина (КК) сыворотки.

У взрослых и детей с нарушением функции почек следует учитывать начальную дозу ванкомицина с последующим снижением уровня ванкомицина в сыворотке крови, а не плановый режим дозирования, особенно у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или тех, кто проходит заместительную почечную терапию (ЗПТ).

У пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью начальную дозу снижать не следует. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью предпочтительнее увеличить интервал приема, а не назначать более низкие суточные дозы.

Следует надлежащим образом рассмотреть возможность одновременного применения лекарственных средств, которые могут снижать клиренс ванкомицина и/или усиливать его нежелательные эффекты (см. раздел «Особые указания»).

Коррекция дозы у взрослых пациентов может основываться на расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по следующей формуле:

Для мужчин:

$$\text{масса тела, кг} \times (140 - \text{возраст, лет})$$

Для мужчин:

$$\frac{\text{результат формулы}}{72 \times \text{концентрация креатинина в сыворотке крови, мг/100 мл}}$$

Для женщин: полученный результат умножают на 0,85.

Для пациентов с клиренсом креатинина 20-49 мл/мин рекомендуемая начальная доза препарата составляет 15-20 мг/кг массы тела и вводится каждые 24 часа.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ниже 20 мл/мин) или у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, кратность введения и количество последующих доз препарата должны основываться на содержании ванкомицина в сыворотке крови и остаточной функции почек (см. раздел «Особые указания»). В зависимости от клинической ситуации может быть рассмотрен вопрос о прекращении приема следующей дозы до получения результатов определения уровня

ванкомицина.

У пациентов с почечной недостаточностью, находящихся в критическом состоянии, начальная нагрузочная доза препарата не должна снижаться и составляет 25-30 мг/кг массы тела.

Дети

Коррекция дозы у детей в возрасте от 1 года и старше может основываться на расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по модифицированной формуле Шварца:

$$\text{рСКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = (\text{рост, см} \times 0,413) / \text{креатинин сыворотки (мг/дл)}$$

$$\text{рСКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = (\text{рост, см} \times 36,2) / \text{креатинин сыворотки (мг/дл)}$$

Новорожденным и младенцам в возрасте до 1 года потребуется консультация специалиста, поскольку модифицированная формула Шварца к ним неприменима.

В таблице ниже приведены рекомендации по дозированию для применения у детей, которые соответствуют тем же принципам, что и для взрослых пациентов.

рСКФ (мл/мин/1,73 м²)	Доза препарата Позимицин	Частота введения
50-30	15	Каждые 12 часов
29-10	15	Каждые 24 часа
Периодический гемодиализ	10-15	Введение повторной дозы в зависимости от содержания ванкомицина в сыворотке крови*
Перитонеальный диализ		
Непрерывная заместительная почечная терапия	15	Введение повторной дозы в зависимости от содержания ванкомицина в сыворотке крови*

*Выбор подходящего интервала между инфузиями и количества последующих доз в значительной степени зависит от метода ЗПТ и должен основываться на уровне ванкомицина в сыворотке крови, полученном до введения препарата, и остаточной функции почек. В зависимости от клинической ситуации может быть рассмотрен вопрос о прекращении приема следующей дозы до получения результатов определения уровня ванкомицина.

Пациенты на гемодиализе

Ванкомицин плохо поддается диализу при прерывистом гемодиализе. Однако использование мембран с высокой гидравлической проницаемостью и непрерывная заместительная почечная терапия (НЗПТ) повышают клиренс ванкомицина и, как правило, требуют повторного введения дозы препарата (обычно после сеанса гемодиализа в случае прерывистого гемодиализа).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с избыточным весом

Начальная доза должна быть индивидуально подобрана в соответствии с общей массой тела (см. раздел «Фармакодинамика»).

Беременность

Для достижения терапевтических концентраций ванкомицина в сыворотке крови может потребоваться увеличение дозы препарата (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Контроль концентрации ванкомицина в сыворотке крови

Регулярность терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) определяется индивидуально в зависимости от клинической ситуации и ответа на лечение, начиная от ежедневного проведения анализов, которое может потребоваться некоторым гемодинамически нестабильным пациентам, до, по крайней мере, одного раза в неделю у стабильных пациентов, демонстрирующих ответ на лечение. У пациентов с нормальной функцией почек концентрация ванкомицина в сыворотке должна контролироваться на второй день лечения непосредственно перед введением следующей дозы.

У пациентов с прерывистым гемодиализом концентрация ванкомицина обычно должна определяться до начала сеанса гемодиализа.

После применения внутрь следует проводить мониторинг концентрации ванкомицина в сыворотке крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (см. раздел «Особые указания»).

Минимальная (остаточная) терапевтическая концентрация ванкомицина в крови должна оставлять 10–20 мг/л, в зависимости от очага инфекции и чувствительности микроорганизма.

Поддержание минимальных значений концентраций 15–20 мг/л обычно рекомендуется клиническими лабораториями для лучшего охвата чувствительных микроорганизмов с значением минимальной ингибирующей концентрации (МИК) ≥ 1 мг/л (см. разделы «Особые указания» и «Фармакодинамика»).

При прогнозировании индивидуальных требований к дозированию препарата для достижения адекватной AUC могут быть полезны методы на основе моделей. Подход, основанный на модели, может использоваться как для расчета индивидуальной стартовой дозы, так и для корректировки дозы на основе результатов ТЛМ (см. раздел «Фармакодинамика»).

Способ применения

Парентерально ванкомицин следует вводить только в виде медленной внутривенной инфузии на протяжении не менее одного часа со скоростью не более 10 мг/мин

(в зависимости от того, что дольше), в достаточно разбавленном виде (по меньшей мере 100 мл на 0,5 г или 200 мл на 1 г).

Правила приготовления раствора для в/в инфузии

Раствор для инфузий готовят в два этапа непосредственно перед введением препарата.

Первый этап: во флакон с препаратом ванкомицин добавляют необходимый объем воды для инъекций. Для получения раствора концентрацией 50 мг/мл 0,5 г ванкомицина разводят в 10 мл воды для инъекций или 1 г ванкомицина разводят в 20 мл воды для инъекций. Восстановленный раствор представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до светло-коричневого цвета. Приготовленный таким образом восстановленный раствор можно хранить при комнатной температуре (не выше 25 °С) в течение 24 ч или в холодильнике (от 2 до 8 °С) в течение 96 ч.

Требуется дальнейшее разведение приготовленного раствора!

Второй этап: полученные на первом этапе растворы ванкомицина перед введением подлежат дальнейшему разведению до концентрации не более 5 мг/мл. В качестве растворителей можно использовать 5 % раствор декстрозы (глюкозы) для инъекций или 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций: для 0,5 г - 100 мл, для 1,0 г - 200 мл. Требуемую дозу разведенного таким образом ванкомицина следует вводить путем медленной в/в инфузии в течение не менее 60 мин.

Инфузионные растворы препарата на основе 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы могут храниться в холодильнике (от 2 до 8 °С) в течение 14 суток без значительной потери активности.

Перед введением приготовленный раствор для инфузии следует проверять визуально на наличие механических примесей и изменение цвета.

Прием внутрь

Взрослые и дети старше 12 лет

Препарат Позимицин может применяться перорально для лечения псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*, вследствие применения антибиотиков, а также для лечения стафилококкового энтероколита. Внутривенное введение препарата не имеет преимуществ для лечения данных заболеваний.

Препарат Позимицин не эффективен при приеме внутрь в случае других типов инфекций. Рекомендуемая доза ванкомицина составляет 125 мг каждые 6 часов в течение 10 дней при первом эпизоде псевдомембранозного колита легкой степени тяжести. В случае тяжелого или осложненного течения заболевания доза ванкомицина может быть увеличена до 500 мг каждые 6 часов в течение 10 дней.

Максимальная суточная доза не должна превышать 2000 мг.

У пациентов с многократными рецидивами ~~псевдомембранозного колита может быть~~ рассмотрен вопрос применения ванкомицина 125 мг каждые 6 часов в течение 10 дней с последующей корректировкой: либо постепенным снижением дозы до 125 мг в день, либо пульсовым режимом по 125-500 мг/сут каждые 2-3 дня в течение не менее 3-х недель.

Новорожденные, младенцы и дети в возрасте до 12 лет

Рекомендуемая доза ванкомицина составляет 10 мг/кг перорально каждые 6 часов в течение 10 дней. Максимальная суточная доза не должна превышать 2000 мг.

Продолжительность терапии

Продолжительность терапии зависит от клинического течения заболевания у отдельных пациентов. По возможности, следует прекратить прием антибактериальных препаратов, которые, как предполагается, могут вызвать псевдомембранозный колит. Пациентам следует обеспечить адекватное восполнение жидкости и электролитов.

Правила приготовления раствора для приема внутрь

Рекомендуемую дозу препарата Позимицин растворяют в 30 мл воды. Готовый раствор для приема внутрь представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до светло-коричневого цвета. Приготовленный раствор может назначаться для питья или вводиться пациенту через зонд. Для улучшения вкуса раствора к нему можно добавлять обычные пищевые сиропы.

Побочное действие

Наиболее распространенными являются инфузионные реакции, связанные со слишком быстрым введением ванкомицина, такие как псевдоаллергические реакции и покраснение верхней части тела («синдром красной шеи», «синдром красного человека»), а также флебит,

При приеме внутрь ванкомицин практически не всасывается из желудочно-кишечного тракта. Однако при выраженном воспалении слизистой оболочки кишечника, особенно в сочетании с почечной недостаточностью, могут наблюдаться нежелательные реакции, аналогичные тем, которые возникают при парентеральном введении ванкомицина.

На фоне лечения ванкомицином сообщалось о серьезных кожных нежелательных реакциях, включая синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS–синдром) и острый генерализованный экзематозный пустулез (ОГЭП) (см. также раздел «Особые указания»).

Нежелательные реакции, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря MedDRA. Для оценки частоты развития побочных реакций используют следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$),

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и «частота неизвестна» (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны органов крови и лимфатической системы: редко – обратимая нейтропения, агранулоцитоз, эозинофилия, тромбоцитопения, панцитопения; частота неизвестна – лейкопения, анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко – вертиго, шум в ушах, головокружение; частота неизвестна – снижение слуха.

Нарушения со стороны сердца: очень редко – остановка сердца.

Нарушения со стороны сосудов: часто – снижение АД; редко – васкулит; частота неизвестна – шок.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – одышка, стридорозное дыхание.

Желудочно-кишечные нарушения: редко – тошнота; очень редко – псевдомембранозный колит (см. раздел «Особые указания»); частота неизвестна – рвота, диарея.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – покраснение верхней части тела («синдром красного человека»), экзантема и воспаление слизистой оболочки, зуд, крапивница; очень редко – эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), линейный IgA–зависимый буллезный дерматоз; частота неизвестна – лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS – синдром), острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – почечная недостаточность, проявляющаяся повышением в сыворотке крови концентрации креатинина и азота мочевины; редко – интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность; частота неизвестна – острый тубулярный некроз.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – флебит, гиперемия верхней половины туловища и лица; редко – лекарственная лихорадка, озноб, спазм мышц грудной клетки и спины, некроз тканей в месте введения; частота неизвестна – боль в месте введения.

Описание отдельных нежелательных реакций

Обратимая нейтропения обычно развивается через неделю и более после начала внутривенной терапии ванкомицином или после достижения общей дозы ванкомицина более 25 г.

Во время или вскоре после слишком быстрой инфузии ванкомицина у пациентов могут развиваться анафилактикоидные и анафилактические реакции, включая бронхообструктивный синдром (снижение АД, 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. Ванкомицин следует вводить медленно (см. разделы Способ применения и дозы и Особые указания)

После внутримышечного введения препарата может развиваться некроз (см. раздел Особые указания).

У ряда пациентов, получавших ванкомицин, наблюдались симптомы ототоксичности. Они могут быть преходящими или носить постоянный характер. Большинство таких случаев наблюдалось у пациентов с тугоухостью и почечной недостаточностью в анамнезе, получавших высокие дозы ванкомицина, или у пациентов, получавших одновременное лечение другими ототоксичными препаратами, например, аминогликозидами (см. разделы Взаимодействие с другими лекарственными средствами и Особые указания).

Дети

Частота, вид и тяжесть нежелательных реакций у детей и взрослых одинаковы. Нефротоксичность была описана у детей, одновременно получавших другие нефротоксичные лекарственные препараты, таких как аминогликозиды.

Передозировка

Симптомы: усиление выраженности дозозависимых нежелательных реакций.

Лечение: специфического антидота нет. Рекомендуется отменить препарат или снизить дозу. Проводят симптоматическую терапию, направленную на поддержание клубочковой фильтрации. Рекомендуется введение жидкости и контроль плазменных концентраций ванкомицина. Ванкомицин плохо удаляется при помощи диализа. Имеются сведения о том, что гемофильтрация и гемоперфузия через полисульфоновую ионообменную смолу приводят к увеличению клиренса ванкомицина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Внутривенная инфузия

Препараты для анестезии и миорелаксанты

При одновременном применении ванкомицина и анестетиков отмечались эритема, гистаминоподобные реакции и анафилактикоидные реакции (в том числе снижение АД, сыпь, крапивница и зуд). Внутривенная инфузия ванкомицина продолжительностью 60

мин *перед* введением анестетика может снизить вероятность возникновения этих реакций.

Если ванкомицин вводят во время или сразу после операции, то при одновременном применении миорелаксантов (например, суксаметония йодида) эффекты последних (нервно–мышечная блокада) могут быть усилены и продлены.

Потенциально ототоксичные и нефротоксичные препараты

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, буметанид, капреомицин, кармустин, паромомицин, циклоспорин, «петлевые» диуретики, полимиксин В, колистин, биомицин, цисплатин, этакриновая кислота, пиперациллин+тазобактам и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)) требуется проведение тщательного контроля за возможным развитием симптомов ототоксичности (шум в ушах, вертиго и снижение слуха) и нефротоксичности (увеличение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови, гематурия, протеинурия, сыпь, эозинофилия и эозинофилурия). При необходимости применения данных препаратов следует соблюдать осторожность.

Антигистаминные препараты

При одновременном применении препарата Ванкомицин с антигистаминными лекарственными препаратами (включая меклозин, фенотиазины, тиоксантены) последние могут маскировать симптомы ототоксического действия ванкомицина (шум в ушах, головокружение).

Фармацевтические взаимодействия

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

Не рекомендуется смешивать или одновременно использовать раствор ванкомицина с хлорамфениколом, глюкокортикоидами, метициллином, аминофиллином, цефалоспоридами и фенobarбиталом.

Раствора ванкомицина и *бета–лактамовых антибиотиков* являются фармацевтически несовместимыми при смешивании. Вероятность преципитации возрастает с увеличением концентрации ванкомицина. Необходимо тщательно промыть в/в систему между применениями данных антибиотиков. Кроме того, рекомендуется снизить концентрация раствора ванкомицин до 5 мг/мл и менее.

Прием внутрь

При приеме препарата Ванкомицин внутрь ~~следует избегать одновременного приема~~ лекарственных препаратов, замедляющих моторику кишечника; применение ингибиторов протонной помпы должно быть пересмотрено.

Колестирамин снижает активность ванкомицина при приеме последнего внутрь.

У пациентов с инфекционно–воспалительными заболеваниями кишечника клинически значимые сывороточные концентрации ванкомицина могут достигаться даже после приема препарата внутрь, особенно при наличии у пациента почечной недостаточности. В этом случае возникает риск лекарственных взаимодействий, как и при внутривенном введении препарата.

Особые указания

Реакции гиперчувствительности.

При применении препарата Ванкомицин возможно развитие тяжелых, в некоторых случаях летальных реакций гиперчувствительности (см. раздел «Противопоказания» и «Побочное действие»). В случае реакций гиперчувствительности применение препарата должно быть немедленно прекращено и начаты неотложные лечебные мероприятия.

У пациентов, получающих ванкомицин в течение длительного периода времени или одновременно с другими препаратами, которые могут вызвать нейтропению или агранулоцитоз, следует регулярно контролировать количество лейкоцитов. Всем пациентам, получающим ванкомицин, необходимо периодически проводить гематологические исследования (анализ крови), анализ мочи, тесты функции печени и почек (включая показатели креатинина и азота мочевины).

Ванкомицин следует применять с осторожностью у пациентов с аллергическими реакциями на тейкопланин, поскольку возможно развитие перекрестной гиперчувствительности, включая анафилактический шок с летальным исходом.

Спектр антибактериальной активности

Ванкомицин обладает спектром антибактериальной активности, ограниченным грамположительными микроорганизмами. Он не подходит для использования в качестве единственного препарата для лечения некоторых типов инфекций, за исключением случаев, когда возбудитель уже задокументирован и известен как чувствительный, или есть серьезные подозрения, что наиболее вероятный возбудитель(и) подходит для лечения ванкомицином. Рациональное использование ванкомицина должно учитывать бактериальный спектр активности, профиль безопасности и пригодность стандартной антибактериальной терапии для лечения конкретного пациента.

Ототоксичность

У пациентов с глухотой в анамнезе, получавших чрезмерные внутривенные дозы

ванкомицина или получавших сопутствующее лечение другими ототоксичными лекарственными препаратами, такими как аминогликозиды, была зарегистрирована ототоксичность, которая может быть преходящей или постоянной (см. раздел «Побочное действие»). Препарат следует применять с осторожностью пациентам с ослабленным слухом (в том числе в анамнезе). Также следует избегать применения ванкомицина у пациентов с предшествующей потерей слуха. Глухоте может предшествовать шум в ушах. Опыт применения других антибиотиков показывает, что глухота может прогрессировать, несмотря на прекращение лечения. Для снижения риска ототоксичности следует периодически контролировать концентрации ванкомицина в крови и рекомендуется периодическое тестирование слуховой функции. Пожилые люди особенно восприимчивы к повреждениям слуха. У лиц пожилого возраста следует проводить мониторинг вестибулярной и слуховой функции во время и после лечения ванкомицином. Следует избегать одновременного или последовательного применения других ототоксичных препаратов.

Инфузионные реакции

Быстрое болюсное введение (например, в течение нескольких минут) ванкомицина может быть связано с выраженным снижением АД (включая шок и, в редких случаях, остановку сердца), гистаминоподобными реакциями и макулопапулезной или эритематозной сыпью («синдром красного человека» или «синдром красной шеи»). Ванкомицин следует вводить медленно в разбавленном растворе (концентрация от 2,5 до 5,0 мг/мл) со скоростью не более 10 мг/мин и в течение не менее 60 минут во избежание быстрых инфузионных реакций. Прекращение инфузии обычно приводит к быстрому прекращению этих реакций. Частота инфузионных реакций (снижение АД, гиперемия, эритема, крапивница и зуд) увеличивается при одновременном применении анестетиков (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Вероятность возникновения данных реакций можно снизить путем введения ванкомицина в виде инфузии в течение не менее 60 минут, до индукции анестезии.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

На фоне лечения ванкомицином были зарегистрированы тяжелые кожные нежелательные реакции, включая синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), лекарственную реакцию с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS–синдром) и острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), которые могут быть опасными для жизни или летальными (см. раздел «Побочное действие»). Большинство этих реакций возникали в течение нескольких дней и до восьми недель после начала лечения ванкомицином. При назначении ванкомицина следует

сообщить пациентам о признаках и симптомах ~~данных реакций и тщательно следить~~ за пациентами на предмет развития кожных реакций. При появлении признаков и симптомов, свидетельствующих об этих реакциях, следует немедленно отменить ванкомицин и рассмотреть альтернативное лечение. Если у пациента развилась тяжелая кожная нежелательная реакция на фоне применения ванкомицина, лечение этим препаратом не следует больше возобновлять ни при каких обстоятельствах.

Реакции в месте введения

Из-за болезненности инъекций и возможного развития некроза тканей в месте введения **ванкомицин нельзя вводить внутримышечно и внутривенно болюсно!**

Ванкомицин является раздражающим веществом, поэтому диффузия растворенного препарата через сосудистую стенку может вызывать некроз прилегающих тканей. У многих пациентов, получающих ванкомицин внутривенно, могут возникать боль и тромбозы, которые иногда были тяжелыми. Частота и тяжесть развития тромбозов могут быть уменьшены за счет медленного введения разбавленных растворов (с концентрацией 2,5–5,0 мг/мл) и чередования мест введения препарата. Эффективность и безопасность ванкомицина при интратекальном, интралюмбальном и внутривенном способе введения не установлены.

Нефротоксичность

Из-за потенциальной ототоксичности и нефротоксичности ванкомицин следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью, в том числе с анурией, поскольку при высоких, сохраняющихся длительное время концентрациях препарата в крови, возможно повышение риска проявления токсического действия препарата. Максимальная концентрация не должна превышать 40 мкг/мл, минимальная – 10 мкг/мл, концентрации свыше 80 мкг/мл считаются токсичными. Для пациентов с почечной недостаточностью дозы ванкомицина следует устанавливать индивидуально. Регулярный контроль концентрации ванкомицина в крови показан пациентам, получающим высокие дозы препарата, и при длительной терапии, особенно пациентам с нарушением функции почек, а также при одновременном применении нефротоксичных и ототоксичных препаратов (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Нарушения зрения

Ванкомицин не разрешен для внутрикамерного или интравитреального применения, в том числе для профилактики эндофтальмита. В отдельных случаях после внутрикамерного или интравитреального применения ванкомицина во время или после операции по удалению катаракты наблюдался геморрагический окклюзионный ретинальный

васкулит, включая необратимую потерю зрения.

Пациенты пожилого возраста

Уменьшение скорости клубочковой фильтрации с возрастом может привести к повышенным концентрациям ванкомицина в сыворотке крови, если доза препарата не корректируется соответствующим образом (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Лекарственное взаимодействие с препаратами для анестезии

Ванкомицин может усиливать вызванную анестетиками депрессию миокарда. Во время анестезии дозы должны быть хорошо разведены и вводиться медленно при тщательном кардиомониторинге. Изменение положения следует отложить до завершения инфузии, чтобы обеспечить корректировку положения тела (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Псевдомембранозный колит

В случаях тяжелой персистирующей диареи необходимо учитывать возможность развития псевдомембранозного энтероколита, который может быть опасным для жизни (см. раздел «Побочное действие»). Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Суперинфекция

Длительное применение ванкомицина может привести к появлению устойчивых штаммов бактерий и развитию суперинфекции. Необходимо тщательное наблюдение за пациентом. Если во время лечения возникает суперинфекция, следует принять соответствующие меры.

Препарат следует применять с осторожностью во II и III триместрах беременности (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Прием внутрь

Возможность системной абсорбции

Абсорбция ванкомицина при приеме внутрь может быть повышена у пациентов с воспалительными заболеваниями слизистой оболочки кишечника или псевдомембранозным колитом, вызванным *Clostridium difficile*. Эти пациенты могут подвергаться риску развития нежелательных реакций, особенно при сопутствующей почечной недостаточности. Чем тяжелее почечная недостаточность, тем выше риск развития нежелательных реакций, связанных с парентеральным введением ванкомицина. У пациентов с воспалительными заболеваниями слизистой оболочки кишечника следует проводить мониторинг концентрации ванкомицина в сыворотке крови.

Межлекарственные взаимодействия с препаратами, снижающими моторику кишечника, и ингибиторами протонной помпы

При приеме ванкомицина внутрь следует избегать ~~одновременного приема препаратов,~~ снижающих моторику кишечника, и пересмотреть вопрос о применении ингибиторов протонной помпы.

Развитие устойчивых бактерий

Пероральное применение ванкомицина увеличивает вероятность появления резистентных к ванкомицину популяций энтерококков в желудочно–кишечном тракте. Поэтому применять ванкомицин внутрь рекомендуется с осторожностью.

Дети

Текущие рекомендации по внутривенному дозированию для детей, в частности для детей младше 12 лет, могут привести к субтерапевтическим концентрациям ванкомицина у значительного числа детей. Однако безопасность повышенных доз ванкомицина не была должным образом оценена, и в целом нельзя рекомендовать более высокие дозы, чем 60 мг/кг/сут. Ванкомицин следует применять с особой осторожностью у недоношенных новорожденных и детей раннего возраста из–за незрелости их почек и возможного повышения концентрации ванкомицина в сыворотке крови. Поэтому у таких детей следует тщательно контролировать концентрацию ванкомицина в крови. Одновременное применение ванкомицина и анестетиков было связано с эритемой и гистаминоподобным покраснением у детей. Одновременное применение ванкомицина и нефротоксических препаратов, таких как аминогликозидные антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты или амфотерицин В было связано с повышенным риском нефротоксичности у детей. Следовательно, в таких ситуациях рекомендуется более частый мониторинг концентрации ванкомицина в сыворотке крови и контроль функции почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Прием внутрь

Проведение специфических тестов на колонизацию или токсинов *Clostridium difficile* не рекомендуется у детей до 1 года из–за частой бессимптомной колонизации, за исключением случаев тяжелой диареи у детей с факторами риска копростазы (таких как 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Специальные исследования влияния ванкомицина на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось.

Во время лечения может ощущаться ~~снижение когнитивных функций~~. Пациентов следует информировать о возможном головокружении, связанное со снижением АД. Следует рекомендовать им соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или выполнении работ, требующих повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для инфузий и приема внутрь 0,5 г, 1 г.

0,5 г, 1 г действующего вещества во флаконы стеклянные вместимостью 10 мл, 20 мл, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками комбинированными.

1 флакон с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной.

Для стационаров: 50 флаконов с равным количеством инструкций по медицинскому применению в коробке картонной.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке/коробке) для защиты от света. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения и производитель

ПАО «Красфарма», Россия, 660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2. Тел.: (391) 204-14-77.

Выпускающий контроль качества

ПАО «Красфарма», Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд.2/13.