

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**Ванкоміцин-Віста**

**(Vancomycin-Vista)**

### **Склад:**

діюча речовина: ванкоміцин;

1 флакон містить ванкоміцину гідрохлориду у перерахуванні на ванкоміцин 500 мг або 1000 мг;

допоміжні речовини: натрію гідроксид/кислота хлористоводнева (можлива наявність у зв'язку з необхідністю корекції рН).

**Лікарська форма.** Ліофілізат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий або майже білий ліофілізований порошок.

### **Фармакотерапевтична група**

Протимікробні засоби для системного застосування. Глікопептидні антибіотики. Код АТХ J01X A01 (для внутрішньовенного застосування), код АТХ A07A A09 (для перорального застосування).

### **Фармакологічні властивості**

Фармакодинаміка

#### Механізм дії

Ванкоміцин є трициклічним глікопептидним антибіотиком, який пригнічує синтез клітинної стінки у чутливих бактерій, зв'язуючись із високою спорідненістю з D-аланіл-D-аланіновим кінцем попередників клітинної стінки. Препарат має повільну бактерицидну дію на мікроорганізми, які діляться. Крім того, він порушує проникність клітинної мембрани бактерій і синтез РНК.

#### Фармакокінетичний / фармакодинамічний зв'язок

Ванкоміцин демонструє незалежну від концентрації активність із площею під кривою

концентрації (AUC), поділеною на мінімальну інгібіторну концентрацію (MIK) цільового організму як основного прогностичного параметра ефективності. На основі досліджень *in vitro*, на тваринах і обмежених даних про людей було встановлено співвідношення AUC / MIK 400 як цільове значення ФК/ФД для досягнення клінічної ефективності ванкоміцину. Для досягнення цієї мети, коли  $MIK \geq 1$  мг/л, необхідне дозування у верхньому діапазоні та високі мінімальні концентрації в сироватці крові (15-20 мг/л).

### Механізм резистентності

Набута резистентність до глікопептидів найчастіше зустрічається в ентерококів і ґрунтується на поєднанні різних комплексів генів *van*, які модифікують D-аланіл-D-аланінову мішень на D-аланіл-D-лактат або D-аланіл-D-серин, що погано зв'язують ванкоміцин. У деяких країнах зростає кількість випадків стійкості, особливо ентерококів, особливу тривожність викликають мультирезистентні штами *Enterococcus faecium*.

Гени *Van* рідко виявляють у *Staphylococcus aureus*, де зміни в структурі клітинної стінки призводять до «проміжної» чутливості, яка найчастіше є гетерогенною. Також повідомлялося про метицилінрезистентні штами *стафілококів* (MRSA) зі зниженою чутливістю до ванкоміцину. Знижена чутливість або стійкість до ванкоміцину у *Staphylococcus* недостатньо вивчена. Не існує перехресної резистентності між ванкоміцином та іншими класами антибіотиків. Перехресна резистентність з іншими глікопептидними антибіотиками, такими як тейкопланін, виникає. Вторинний розвиток резистентності під час терапії зустрічається рідко.

### Синергізм

Комбінація ванкоміцину з аміноглікозидним антибіотиком має синергічний ефект щодо багатьох штамів *Staphylococcus aureus*, неентерококових D-стрептококів, ентерококів і стрептококів групи *Viridans*. Комбінація ванкоміцину з цефалоспорином має синергічний ефект проти деяких оксацилінрезистентних штамів *Staphylococcus epidermidis*, а комбінація ванкоміцину з рифампіцином має синергічний ефект проти *Staphylococcus epidermidis* і частково синергічний ефект проти деяких штамів *Staphylococcus aureus*. Оскільки ванкоміцин у комбінації з цефалоспорином також може мати антагоністичну дію проти деяких штамів *Staphylococcus epidermidis*, а в комбінації з рифампіцином проти деяких штамів *Staphylococcus aureus*. Необхідно взяти зразки для бактеріальних культур, щоб виділити та ідентифікувати збудники, а також визначити їхню чутливість до ванкоміцину.

### Граничні точки тестування чутливості

Ванкоміцин активний відносно грампозитивних бактерій, таких як стафілококи, стрептококи, ентерококи, пневмококи, клостридії. Грамнегативні бактерії стійкі.

Поширеність набутої резистентності може відрізнятися географічно та з часом для окремих видів, тому бажано мати актуальну, місцеву інформацію про резистентність, особливо при лікуванні важких інфекцій. У разі необхідності слід отримати консультацію експерта, якщо місцева поширеність резистентності є такою, що користь ванкоміцину, принаймні для деяких типів інфекцій, викликає сумніви. Ця інформація лише надає приблизні вказівки щодо ймовірної чутливості мікроорганізмів до ванкоміцину.

Граничні значення мінімальної інгібуючої концентрації (MIK), встановлені Європейським комітетом з тестування чутливості до антимікробних засобів (EUCAST), є такими:

|  |               |         |
|--|---------------|---------|
|  | Сприйнятливий | Стійкий |
|--|---------------|---------|

|                                             |          |          |
|---------------------------------------------|----------|----------|
| Золотистий стафілокок <sup>1</sup>          | ≤ 2 мг/л | > 2 мг/л |
| Коагулазонегативні стафілококи <sup>1</sup> | ≤ 4 мг/л | > 4 мг/л |
| <i>Enterococcus</i> spp.                    | ≤ 4 мг/л | > 4 мг/л |
| Стрептококи груп А, В, С і G                | ≤ 2 мг/л | > 2 мг/л |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>             | ≤ 2 мг/л | > 2 мг/л |
| Грампозитивні анаероби                      | ≤ 2 мг/л | > 2 мг/л |

<sup>1</sup> *S. aureus* із значеннями МІК ванкоміцину 2 мг/л знаходяться на межі розподілу дикого типу і може спостерігатися погіршення клінічної відповіді.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Зазвичай чутливі види</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Грампозитивні:</b><br><i>Enterococcus faecalis</i><br><i>Staphylococcus aureus</i><br>Метицилінрезистентний <i>Staphylococcus aureus</i><br>коагулазонегативні <i>Staphylococci</i><br><i>Streptococcus</i> spp.<br><i>Streptococcus pneumoniae</i><br><i>Enterococcus</i> spp.<br><i>Staphylococcus</i> spp. |
| <b>Анаеробні види:</b><br><i>Clostridium</i> spp. крім <i>Clostridium innocuum</i><br><i>Eubacterium</i> spp.<br><i>Peptostreptococcus</i> spp.                                                                                                                                                                  |
| <b>Види, для яких набута стійкість може бути проблемою:</b>                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Enterococcus faecium</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Природостійкі</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Всі грамнегативні бактерії</b><br><b>Грампозитивні аеробні види</b><br><i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> ,<br><i>Heterofermentative Lactobacillus</i> ,<br><i>Leuconostoc</i> spp<br><i>Pediococcus</i> spp.<br><b>Анаеробні види:</b><br><i>Clostridium innocuum</i>                                       |
| Виникнення резистентності до ванкоміцину відрізняється від однієї лікарні до іншої, тому слід звернутися до місцевої мікробіологічної лабораторії для отримання відповідної місцевої інформації.                                                                                                                 |

Фармакокінетика

### Всмоктування

Ванкоміцин вводити внутрішньовенно для лікування системних інфекцій.

У пацієнтів з нормальною функцією нирок внутрішньовенна інфузія багаторазових доз 1 г ванкоміцину (15 мг/кг) протягом 60 хвилин створює приблизні середні концентрації у плазмі крові 50-60 мг/л, 20-25 мг/л і 5-10 мг/л негайно, через 2 години та 11 годин після завершення інфузії відповідно. Рівні у плазмі крові, отримані після багаторазових доз, подібні до тих, що досягаються після одноразової дози.

Ванкоміцин зазвичай не всмоктується в кров після перорального прийому. Однак абсорбція може відбуватися після перорального застосування у пацієнтів із (псевдомембранозним)

колітом. Це може призвести до накопичення ванкоміцину у пацієнтів із супутньою нирковою недостатністю.

### Розподіл

Об'єм розподілу становить приблизно 60 л/1,73 м<sup>2</sup> поверхні тіла. При концентраціях ванкоміцину в сироватці крові від 10 мг/л до 100 мг/л зв'язування його з білками плазми крові становить приблизно 30-55 %, визначене ультрафільтрацією.

Ванкоміцин легко дифундує через плаценту та розподіляється у пуповинній крові. У незапалених мозкових оболонках ванкоміцин лише незначною мірою проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

### Біотрансформація

Метаболізм ванкоміцину дуже невеликий. Після парентерального введення майже повністю виводиться у вигляді мікробіологічно активної речовини (приблизно 75-90 % протягом 24 годин) шляхом клубочкової фільтрації через нирки.

### Виведення

Період напіввиведення ванкоміцину становить 4-6 годин у пацієнтів з нормальною функцією нирок і 2,2-3 години у дітей. Плазмовий кліренс становить приблизно 0,058 л/кг/год, а нирковий кліренс – приблизно 0,048 л/кг/год. Протягом перших 24 годин приблизно 80 % введеної дози ванкоміцину виводиться із сечею шляхом клубочкової фільтрації. Порушення функції нирок затримує виведення ванкоміцину. У пацієнтів з анефрією середній період напіввиведення становить 7,5 дня. Через ототоксичність ванкоміцину в таких випадках показаний ад'ювантний моніторинг концентрації у плазмі крові.

Виділення з жовчю незначне (менше 5 % дози).

Хоча ванкоміцин не виводиться ефективно за допомогою гемодіалізу або перитонеального діалізу, є повідомлення про збільшення кліренсу ванкоміцину при гемоперфузії та гемофільтрації.

Після перорального прийому лише частина введеної дози виявляється в сечі. Навпаки, високі концентрації ванкоміцину виявляються у фекаліях (> 3100 мг/кг при дозах 2 г/добу). Лінійність / нелінійність

Концентрація ванкоміцину зазвичай зростає пропорційно зі збільшенням дози. Концентрації у плазмі крові під час прийому багаторазових доз подібні до концентрацій після прийому одноразової дози.

### Характеристика в окремих групах пацієнтів

#### Порушення функції нирок

Ванкоміцин переважно виводиться шляхом клубочкової фільтрації. У пацієнтів із порушенням функції нирок кінцевий період напіввиведення подовжується, а загальний кліренс знижується. Порушення функції печінки

Фармакокінетика ванкоміцину не змінюється у пацієнтів із порушенням функції печінки.  
Вагітні жінки

Для досягнення терапевтичних концентрацій у сироватці крові у вагітних жінок можуть знадобитися значно збільшені дози (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

#### *Пацієнти із зайвою масою тіла*

Розподіл ванкоміцину може бути змінений у пацієнтів із надмірною масою тіла внаслідок збільшення об'єму розподілу, ниркового кліренсу та можливих змін у зв'язуванні з білками плазми крові. У цих субпопуляціях концентрація ванкоміцину в сироватці крові була вищою, ніж очікувалося, у здорових дорослих чоловіків (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Педіатрична популяція

Ванкоміцин продемонстрував широку міжіндивідуальну варіабельність у недоношених і доношених новонароджених. У новонароджених після внутрішньовенного введення об'єм розподілу ванкоміцину коливається від 0,38 до 0,97 л/кг, подібно до значень у дорослих, тоді як кліренс коливається від 0,63 до 1,4 мл/кг/хв. Період напіввиведення коливається від 3,5 до 10 годин і є довшим, ніж у дорослих, що відображає звичайні нижчі значення кліренсу у новонароджених. У немовлят і дітей старшого віку об'єм розподілу коливається у межах 0,26-1,05 л/кг, а кліренс – 0,33-1,87 мл/кг/хв.

### **Клінічні характеристики**

#### ***Показання***

##### Внутрішньовенне введення

Ванкоміцин показаний у всіх вікових групах для лікування таких інфекцій:

- ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції кісток і суглобів;
- негоспітальна пневмонія;
- госпітальна пневмонія, включаючи пневмонію, пов'язану зі штучною вентиляцією легень;
- інфекційний ендокардит.

Ванкоміцин також показаний у всіх вікових групах для періопераційної антибактеріальної профілактики у пацієнтів із високим ризиком розвитку бактеріального ендокардиту під час великих хірургічних втручань.

##### Пероральний прийом

Ванкоміцин показаний у всіх вікових групах для лікування інфекцій, спричинених *Clostridium difficile*.

Протягом лікування слід звернути увагу на офіційні вказівки щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

## **Протипоказання**

Підвищена чутливість до ванкоміцину або до будь-якого іншого компонента препарату. Ванкоміцин не можна вводити внутрішньом'язово через ризик некрозу у місці введення.

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

Одночасне застосування ванкоміцину та анестетиків було пов'язане з еритемою, гістаміноподібними припливами та анафілактоїдними реакціями (див. розділ «Особливості застосування»).

Були повідомлення про те, що частота подій, пов'язаних з інфузією, збільшується при одночасному застосуванні анестетиків. Події, пов'язані з інфузією, можна звести до мінімуму шляхом введення ванкоміцину у вигляді 60-хвилинної інфузії перед введенням в анестезію. При введенні під час анестезії дози слід розводити до 5 мг/мл або менше та вводити повільно з ретельним моніторингом серцевої діяльності. Зміну положення пацієнта слід відкласти до завершення інфузії.

Одночасне або послідовне системне або місцеве застосування інших потенційно ототоксичних або нефротоксичних засобів, таких як амфотерицин В, аміноглікозиди, бацитрацин, поліміксин В, колістин, віоміцин, цисплатин, петльові діуретики, піперацилін / тазобактам і НПЗЗ, може підвищити токсичність ванкоміцину.

Пероральне застосування: слід розглянути можливість припинення прийому інгібіторів протонної помпи та засобів, які пригнічують моторику, під час використання проти *Clostridium difficile*.

## **Особливості застосування**

### Реакції гіперчутливості

Можливі серйозні та інколи летальні реакції гіперчутливості (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»). У разі виникнення реакцій гіперчутливості лікування ванкоміцином необхідно негайно припинити та вжити відповідних невідкладних заходів.

У пацієнтів, які отримують ванкоміцин протягом тривалого періоду часу або одночасно з іншими засобами, які можуть спричинити нейтропенію або агранулоцитоз, слід регулярно контролювати кількість лейкоцитів крові. Усі пацієнти, які отримують ванкоміцин, повинні проходити періодичні гематологічні дослідження, аналіз сечі, стан функції печінки та нирок. Ванкоміцин слід застосовувати з обережністю пацієнтам з алергічними реакціями на тейкопланін, оскільки можливий розвиток перехресної гіперчутливості, включаючи летальний анафілактичний шок.

### Спектр антибактеріальної дії

Ванкоміцин має спектр антибактеріальної дії, обмежений грампозитивними мікроорганізмами.

Він не підходить для використання у якості монотерапії деяких типів інфекцій, окрім випадків, коли збудника уже задокументовано та відомо, що він чутливий до ванкоміцину.

При застосуванні ванкоміцину слід враховувати бактеріальний спектр активності, профіль безпеки та придатність стандартної антибактеріальної терапії для лікування окремого пацієнта.

### Ототоксичність

Ототоксичність, яка може бути тимчасовою або постійною (див. розділ «Побічні реакції»), була зареєстрована у пацієнтів з попередньою глухотою, які отримували надмірні внутрішньовенні дози або які отримували супутнє лікування іншою ототоксичною діючою речовиною, такою як аміноглікозид. Також слід уникати застосування ванкоміцину пацієнтам із попередньою втратою слуху. Досвід застосування інших антибіотиків показує, що глухота може прогресувати, незважаючи на припинення лікування. Щоб зменшити ризик ототоксичності, слід періодично визначати рівні ванкоміцину в крові та періодично перевіряти стан слуху.

Люди літнього віку особливо чутливі до пошкоджень слуху. Моніторинг вестибулярної та слухової функції у людей літнього віку слід проводити під час і після лікування. Слід уникати одночасного або послідовного застосування інших ототоксичних речовин.

### Реакції, пов'язані з інфузією

Швидке болюсне введення (тобто протягом кількох хвилин) може бути пов'язане з підвищеною артеріальною гіпотензією (включаючи шок і рідко - зупинку серця), гістаміноподібними реакціями та макулопапульозним або еритематозним висипом («синдром червоної людини» або «синдром червоної шиї»). Ванкоміцин слід вводити повільно у розведеному розчині (2,5–5 мг/мл) зі швидкістю не більше 10 мг/хв протягом не менше 60 хвилин, щоб уникнути швидких реакцій, пов'язаних з інфузією. Припинення інфузії зазвичай призводить до швидкого припинення цих реакцій.

Частота реакцій, пов'язаних з інфузією (гіпотензія, припливи, еритема, кропив'янка та свербіж), зростає при одночасному застосуванні анестетиків (див. розділ «Особливості застосування»). Це можна зменшити шляхом введення ванкоміцину шляхом інфузії протягом принаймні 60 хвилин перед індукцією анестезії.

### Тяжкі шкірні побічні реакції (SCARs)

Тяжкі шкірні побічні реакції (SCAR), включаючи синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (TEN), реакцію на ліки з еозинофілією та системними симптомами (DRESS) і гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP), які можуть бути небезпечними для життя або летальними, були зареєстровані у зв'язку із застосуванням ванкоміцину (див. розділ «Побічні реакції»). Більшість цих реакцій виникали протягом кількох днів і до 8 тижнів після початку лікування ванкоміцином.

Під час призначення ванкоміцину пацієнтів слід повідомити про ознаки та симптоми, та уважно стежити за шкірними реакціями. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції, ванкоміцин слід негайно відмінити та розглянути альтернативне лікування. Якщо під час застосування ванкоміцину у пацієнта розвинувся SCAR, лікування ванкоміцином не можна відновлювати в жодному разі.

### Реакція у місці застосування

Біль і тромбофлебіт можуть виникати у багатьох пацієнтів, які отримують внутрішньовенний ванкоміцин, і іноді є важкими. Частоту та тяжкість тромбофлебіту можна мінімізувати шляхом повільного введення лікарського засобу у вигляді розведеного розчину (див. розділ «Особливості застосування») та регулярної зміни місця інфузії.

Ефективність і безпека ванкоміцину для інтратекального, інтралюмбального та інтравентрикулярного шляхів введення не встановлені.

### Нефротоксичність

Слід з обережністю застосовувати ванкоміцин пацієнтам з нирковою недостатністю, включаючи анурію, оскільки ймовірність розвитку токсичних ефектів значно вища за наявності тривалих високих концентрацій у крові. Ризик токсичності підвищується при високих концентраціях у крові або тривалому лікуванні.

Регулярний моніторинг рівня ванкоміцину в крові показаний при терапії високими дозами та довготривалому застосуванні, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок або порушенням слуху, а також при одночасному застосуванні нефротоксичних або ототоксичних речовин відповідно (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Порушення зору

Ванкоміцин не дозволений для інтракамерального або інтравітреального застосування, включаючи профілактику ендoftальміту.

Геморагічний оклюзійний васкуліт сітківки, включаючи постійну втрату зору, спостерігався в окремих випадках після інтракамерального або інтравітреального застосування ванкоміцину під час або після операції з видалення катаракти.

### Педіатричні пацієнти

Сучасні рекомендації щодо внутрішньовенного дозування для педіатричної популяції, зокрема для дітей віком до 12 років, можуть призвести до субтерапевтичного рівня ванкоміцину у значної кількості дітей. Однак безпека збільшення дози ванкоміцину не була належним чином оцінена, і дози, вищі за 60 мг/кг/добу, загалом не можуть бути рекомендовані. Ванкоміцин слід застосовувати з особливою обережністю недоношеним новонародженим і немовлятам через незрілість їх нирок і можливе підвищення концентрації ванкоміцину в сироватці крові. Тому у таких дітей слід ретельно контролювати концентрацію ванкоміцину в крові. Одночасне застосування ванкоміцину та анестетиків асоціювалося з еритемою та гістаміноподібними проявами у дітей. Подібним чином одночасне застосування з нефротоксичними засобами, такими як аміноглікозидні антибіотики, НПЗЗ (наприклад, ібупрофен для закриття відкритої артеріальної протоки) або амфотерицин В, пов'язане з підвищеним ризиком нефротоксичності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») і, отже, рекомендований більш частий моніторинг рівня ванкоміцину в сироватці крові та контроль функції нирок.

### Застосування пацієнтам літнього віку

Природне зниження клубочкової фільтрації з віком може призвести до підвищення концентрації ванкоміцину в сироватці крові, якщо дозу не скорегувати (див. розділ «Особливості застосування»).

### Взаємодія лікарських засобів з анестетиками

Ванкоміцин може посилити депресію міокарда, спричинену анестетиком. Під час анестезії дози слід добре розводити та вводити повільно з ретельним моніторингом серцевої діяльності. Слід відкласти зміну положення пацієнта до завершення інфузії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Псевдомембранозний ентероколіт

У разі тяжкої персистуючої діареї слід брати до уваги можливість виникнення псевдомембранозного ентероколіту, який може бути небезпечним для життя (див. розділ «Особливості застосування»). Не можна застосовувати протидіарейні лікарські засоби.

### Суперінфекція

Тривале застосування ванкоміцину може призвести до надмірного росту нечутливих організмів. Необхідно ретельне спостереження за пацієнтом. Якщо під час терапії виникає суперінфекція, необхідно вжити відповідних заходів.

### Пероральний прийом

Внутрішньовенне введення ванкоміцину неефективне для лікування інфекції *Clostridium difficile*. За цим показанням ванкоміцин слід застосовувати перорально.

Тестування на колонізацію або токсин *Clostridium difficile* не рекомендується проводити у дітей віком до 1 року через високий рівень безсимптомної колонізації, за винятком випадків, коли важка діарея присутня у немовлят із факторами ризику стазу, такими як хвороба Гіршпрунга, оперована анальна атрезія або інші серйозні порушення моторики. Завжди слід шукати альтернативну етіологію та підтверджувати ентероколіт, спричинений *Clostridium difficile*.

### Можливість системної абсорбції

Всмоктування може бути посилене у пацієнтів із запальними захворюваннями слизової оболонки кишечника або з псевдомембранозним колітом, спричиненим *Clostridium difficile*. Ці пацієнти можуть мати ризик розвитку побічних реакцій, особливо якщо є супутня ниркова недостатність. Чим більше порушення функції нирок, тим більший ризик розвитку побічних реакцій, пов'язаних із парентеральним введенням ванкоміцину. Слід проводити моніторинг концентрації ванкоміцину в сироватці крові пацієнтів із запальними захворюваннями слизової оболонки кишечника.

### Нефротоксичність

Під час лікування пацієнтів із порушенням функції нирок або пацієнтів, які отримують супутню терапію аміноглікозидами чи іншими нефротоксичними засобами, слід проводити послідовний моніторинг функції нирок.

### Ототоксичність

Послідовні дослідження слухової функції можуть бути корисними для мінімізації ризику ототоксичності у пацієнтів з основною втратою слуху або тих, хто одержує супутню терапію ототоксичними лікарськими засобами, такими як аміноглікозиди.

### Взаємодія ліків із засобами, що пригнічують моторику, та інгібіторами протонної помпи

Слід уникати засобів, що пригнічують моторику кишечника, і переглянути

застосування інгібіторів протонної помпи.

### Розвиток стійких до ліків бактерій

Застосування ванкоміцину перорально підвищує ймовірність популяції резистентних до ванкоміцину *Enterococci* у шлунково-кишковому тракті. Як наслідок, рекомендується обережне застосування перорального ванкоміцину.

## **Застосування у період вагітності або годування груддю**

### *Вагітність*

Тератологічні дослідження проводили при дозі, що у 5 разів перевищувала людську дозу, на щурах, і в дозі, що в 3 рази перевищувала дозу для людини, на кроликах, і не виявили доказів шкоди плоду через ванкоміцин. У контрольованому клінічному дослідженні було оцінено потенційні ототоксичні та нефротоксичні ефекти ванкоміцину гідрохлориду на немовлят, при застосуванні вагітним жінкам з приводу серйозних стафілококових інфекцій, одночасно з внутрішньовенним вживанням наркотичних засобів. У пуповинній крові виявлено ванкоміцину гідрохлорид. Не було виявлено сенсоневральної втрати слуху або нефротоксичності, пов'язаної з ванкоміцином. В одного немовляти, мати якого отримувала ванкоміцин у III триместрі, спостерігалася кондуктивна втрата слуху, яка не була пов'язана з ванкоміцином. Оскільки ванкоміцин застосовували лише у II та III триместрах, невідомо, чи спричиняє він шкоду плоду. Ванкоміцин слід призначати у період вагітності лише у разі крайньої необхідності, а його рівень у крові слід ретельно контролювати, щоб мінімізувати ризик токсичного впливу на плід. Повідомлялося, що вагітним пацієнткам можуть знадобитися значно більші дози ванкоміцину для досягнення терапевтичних концентрацій у сироватці крові.

### *Годування груддю*

Ванкоміцин проникає у грудне молоко. Слід з обережністю призначати лікарський засіб жінкам, які годують груддю. Малоімовірно, що немовля, яке отримує грудне годування, може поглинати значну кількість ванкоміцину з грудним молоком.

## **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами**

У період лікування препаратом може знижуватися здатність концентрувати увагу, що слід враховувати при керуванні автомобілем або виконанні роботи, яка вимагає посиленої уваги.

## **Спосіб застосування та дози**

### Дозування

За необхідності ванкоміцин слід застосовувати в комбінації з іншими антибактеріальними засобами.

### Внутрішньовенне введення

Початкова доза повинна ґрунтуватися на загальній масі тіла. Подальше коригування дози має ґрунтуватися на концентраціях у сироватці крові для досягнення цільових терапевтичних концентрацій. При наступних дозах та інтервалі введення слід враховувати функцію нирок.

#### Пацієнти віком від 12 років

Рекомендована доза становить 15–20 мг/кг маси тіла кожні 8–12 годин (не перевищувати 2 г на дозу).

У важкохворих пацієнтів можна застосовувати навантажувальну дозу 25–30 мг/кг маси тіла, щоб сприяти швидкому досягненню цільової мінімальної концентрації ванкоміцину в сироватці крові.

#### Діти віком від 1 місяця до 12 років

Рекомендована доза становить від 10 до 15 мг/кг маси тіла кожні 6 годин (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Доношені новонароджені (від народження до 27 днів післяпологового віку) та недоношені (від народження до передбачуваної дати пологів плюс 27 днів)

Для встановлення режиму дозування для новонароджених слід звернутися за порадою до лікаря, який має досвід лікування новонароджених. Один із можливих способів дозування ванкоміцину новонародженим проілюстровано в наступній таблиці (див. розділ «Особливості застосування»)

| РМА (тижнів) | Доза (мг/кг) | Інтервал введення (години) |
|--------------|--------------|----------------------------|
| < 29         | 15           | 24                         |
| 29-35        | 15           | 12                         |
| > 35         | 15           | 8                          |

РМА: постменструальний вік [час, що минув від 1 дня останньої менструації до народження (гестаційний вік) плюс час, що минув після народження (післяпологовий вік)].

#### Периопераційна профілактика бактеріального ендокардиту в усіх вікових групах

Рекомендованою дозою є початкова доза 15 мг/кг перед індукцією анестезії. Залежно від тривалості операції може знадобитися друга доза ванкоміцину.

#### Тривалість лікування

Рекомендована тривалість лікування наведена в таблиці нижче. У будь-якому випадку тривалість лікування має бути адаптована до типу та тяжкості інфекції та індивідуальної клінічної відповіді пацієнта.

| Показання                                  | Тривалість лікування |
|--------------------------------------------|----------------------|
| Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин |                      |
| - Не некротизуючі                          | 7-14 днів            |
| - Некротизуючі                             | 4-6 тижнів*          |
| Інфекції кісток і суглобів                 | 4-6 тижнів**         |
| Негоспітальна пневмонія                    | 7-14 днів            |

|                                                                                       |               |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Госпітальна пневмонія, включаючи вентилятор-асоційовану (або вентиляційну) пневмонію. | 7-14 днів     |
| Інфекційний ендокардит                                                                | 4-6 тижнів*** |

\*Продовжувати, поки не буде необхідності в подальшій обробці рани, стан пацієнта не покращиться, а пацієнт буде з гарячкою протягом 48-72 годин.

\*\*Довші курси орального супресивного лікування слід розглянути при інфекціях протезованих суглобів.

\*\*\*Тривалість і необхідність комбінованої терапії залежить від типу клапана та організму.

## Особливі групи пацієнтів

### *Пацієнти літнього віку*

Нижчі підтримувальні дози можуть знадобитися через вікове зниження функції нирок.  
*Порушення функції нирок*

У дорослих і дітей із порушенням функції нирок слід розглянути початкову дозу з подальшим визначенням мінімальних рівнів ванкоміцину в сироватці крові, а не плановий режим дозування, особливо у пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок або тих, хто проходить замісну ниркову терапію (ЗНТ), беручи до уваги багато різних факторів, які можуть впливати на рівень ванкоміцину в них.

Пацієнтам із легкою або помірною нирковою недостатністю початкову дозу не слід зменшувати. Пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю бажано подовжити інтервал введення, ніж призначати нижчі добові дози.

Слід належним чином розглянути можливість одночасного застосування лікарських засобів, які можуть знижувати кліренс ванкоміцину та/або посилювати його небажані ефекти (див. розділ «Особливості застосування»).

Ванкоміцин погано виводиться за допомогою гемодіалізу. Однак використання мембран з високою пропускною здатністю та безперервна замісна ниркова терапія підвищує кліренс ванкоміцину і, як правило, вимагає замісної дози (зазвичай після сеансу гемодіалізу у разі періодичного гемодіалізу).

### *Дорослі пацієнти*

Коригування дози для дорослих пацієнтів може базуватися на оцінці швидкості клубочкової фільтрації (eGFR) за такою формулою:

Чоловіки:  $\text{Маса тіла (кг)} \times (140 - \text{вік (роках)})$   
 $72 \times \text{концентрація креатиніну в сироватці крові (мг/дл)}$

Жінки:  $0,85 \times \text{значення, одержане за наведеною вище формулою.}$

Звичайна початкова доза для дорослих пацієнтів становить від 15 до 20 мг/кг, яку можна вводити кожні 24 години пацієнтам із кліренсом креатиніну від 20 до 49 мл/хв. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну нижче 20 мл/хв) або пацієнтів, які отримують замісну ниркову терапію, відповідний час і кількість наступних доз значною мірою залежать від модальності ЗНТ і повинні ґрунтуватися на мінімальних рівнях ванкоміцину в сироватці крові та залишковій нирковій активності (див. розділ «Особливості застосування»). Залежно від клінічної ситуації можна розглянути питання про відмову від наступної дози до очікування результатів рівня ванкоміцину.

У важкохворих пацієнтів із нирковою недостатністю початкову навантажувальну дозу (25-30 мг/кг) не слід зменшувати.

### *Педіатричні пацієнти*

Коригування дози для дітей віком від 1 року може ґрунтуватися на оцінці швидкості клубочкової фільтрації (eGFR) за переглянutoю формулою Шварца:

$eGFR \text{ (мл/хв/1,73 м}^2\text{)} = (\text{зріст см} \times 0,413) / \text{сироватковий креатинін (мг/дл)}$

$eGFR \text{ (мл/хв/1,73 м}^2\text{)} = (\text{зріст см} \times 36,2) / \text{креатинін сироватки крові (мкмоль/л)}$

Для новонароджених і немовлят віком до 1 року слід отримати консультацію експерта, оскільки переглянута формула Шварца до них не застосовується.

Орієнтовні рекомендації щодо дозування для педіатричної популяції наведені в таблиці нижче, які відповідають тим самим принципам, що й для дорослих пацієнтів.

| <b>ШКФ (мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>)</b> | <b>IV доза</b> | <b>Частота</b>                       |
|---------------------------------------|----------------|--------------------------------------|
| 50-30                                 | 15 мг/кг       | 12 годин                             |
| 29-10                                 | 15 мг/кг       | 24 години на добу                    |
| < 10                                  | 10-15 мг/кг    | Повторне дозування на основі рівнів* |
| Переривчастий гемодіаліз              |                |                                      |
| Перитонеальний діаліз                 |                |                                      |
| Постійна замісна ниркова терапія      | 15 мг/кг       | Повторне дозування на основі рівнів* |

\* Відповідний час і кількість наступних доз значною мірою залежать від методу ЗНТ і повинні ґрунтуватися на рівнях ванкоміцину в сироватці крові, отриманих перед дозуванням, і на залишковій функції нирок. Залежно від клінічної ситуації можна розглянути питання про відмову від наступної дози до очікування результатів рівня ванкоміцину.

### *Порушення функції печінки*

Пацієнтам із печінковою недостатністю корекція дози не потрібна.

### *Вагітність*

Для досягнення терапевтичних концентрацій у сироватці крові у вагітних жінок можуть знадобитися значно збільшені дози (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

### *Пацієнти з ожирінням*

Для пацієнтів з ожирінням початкову дозу слід підбирати індивідуально відповідно до загальної

маси тіла, як і для пацієнтів без ожиріння.

### Пероральний прийом

*Пацієнти віком від 12 років*

Лікування інфекції *Clostridium difficile* (CDI)

Рекомендована доза ванкоміцину становить 125 мг кожні 6 годин протягом 10 днів при першому епізоді нетяжкого CDI. Цю дозу можна збільшити до 500 мг кожні 6 годин протягом 10 днів у разі тяжкого або ускладненого захворювання. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 2 г.

У пацієнтів із множинними рецидивами можна розглянути можливість лікування поточного епізоду CDI ванкоміцином по 125 мг чотири рази на добу протягом 10 днів з наступним зниженням дози, тобто поступовим її зниженням до 125 мг на добу, або пульсовим режимом, тобто 125-500 мг/добу кожні 2-3 дні протягом принаймні 3 тижнів.

*Новонароджені, немовлята та діти віком до 12 років*

Рекомендована доза ванкоміцину становить 10 мг/кг перорально кожні 6 годин протягом 10 днів. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 2 г.

Тривалість лікування ванкоміцином може бути адаптована до клінічного перебігу окремих пацієнтів. По можливості слід припинити прийом антибактеріальних засобів, які, ймовірно, спричинили CDI. Необхідно забезпечити адекватне заміщення рідини та електролітів.

### Моніторинг концентрації ванкоміцину в сироватці крові

Частота терапевтичного моніторингу лікарських засобів (TDM) повинна бути індивідуальною залежно від клінічної ситуації та відповіді на лікування, починаючи від щоденного взяття проби, яке може знадобитися у деяких гемодинамічно нестабільних пацієнтів, до принаймні одного разу на тиждень у стабільних пацієнтів, які демонструють відповідь на лікування. У пацієнтів з нормальною функцією нирок концентрацію ванкоміцину в сироватці крові слід контролювати на другий день лікування безпосередньо перед прийомом наступної дози. У пацієнтів, які перебувають на періодичному гемодіалізі, рівні ванкоміцину зазвичай слід визначати перед початком сеансу гемодіалізу.

Після перорального застосування слід проводити моніторинг концентрації ванкоміцину в сироватці крові у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (див. розділ «Особливості застосування»).

Терапевтичний мінімальний рівень ванкоміцину в крові зазвичай повинен становити 10-20 мг/л залежно від локалізації інфекції та чутливості збудника. Клінічні лабораторії зазвичай рекомендують мінімальні значення 15-20 мг/л, щоб краще охопити класифіковані чутливі збудники з МІК  $\geq 1$  мг/л (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакодинаміка»). Методи, засновані на моделі, можуть бути корисними для прогнозування індивідуальних потреб у дозі для досягнення адекватної AUC. Підхід на основі моделі можна використовувати як для розрахунку персоналізованої початкової дози, так і для коригування дози на основі результатів TDM (див. розділ «Фармакодинаміка»). Спосіб застосування

### Внутрішньовенне введення

Ванкоміцин внутрішньовенно зазвичай слід вводити у вигляді періодичної інфузії, і

рекомендації щодо дозування, наведені в цьому розділі для внутрішньовенного шляху, відповідають цьому типу введення.

Ванкоміцин слід вводити лише у вигляді повільної внутрішньовенної інфузії тривалістю щонайменше 1 годину або з максимальною швидкістю 10 мг/хв (залежно від того, що довше), який достатньо розведений (щонайменше 100 мл на 500 мг або щонайменше 200 мл на 1000 мг) (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти, яким необхідно обмежити споживання рідини, також можуть отримувати розчин 500 мг/50 мл або 1000 мг/100 мл, хоча ризик виникнення побічних ефектів, пов'язаних з інфузією, може підвищуватися при таких високих концентраціях.

#### Інформація про приготування розчину

**Тільки для одноразового використання.**

**Необхідно утилізувати будь-які невикористані залишки препарату.**

**Перед використанням порошок необхідно розчинити, а отриманий концентрат розвести. Приготування відновленого розчину**

Під час використання необхідно додати 10 мл води для ін'єкцій до флакона. Флакони, відновлені таким чином, мають концентрацію 50 мг/мл. При розчиненні у воді утворює прозорий розчин.

НЕОБХІДНЕ ПОДАЛЬШЕ РОЗВЕДЕННЯ. Прочитати наступні інструкції:

**Переривчаста інфузія** є кращим методом введення. Відновлені розчини, що містять 500 мг ванкоміцину, необхідно розвести щонайменше у 100 мл хлориду натрію для внутрішньовенних інфузій або 5 % розчині декстрази. Необхідну дозу слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії протягом принаймні 60 хвилин. При застосуванні протягом короткого періоду часу або у вищих концентраціях існує ймовірність індукції вираженої гіпотензії на додаток до тромбофлебіту. Швидке введення також може спричинити почервоніння та короточасний висип на шиї та плечах.

**Безперервна інфузія** (слід застосовувати лише тоді, коли переривчаста інфузія неможлива). 2-4 чотири флакони (1-2 г) можна додати до достатньо великого об'єму розчину хлориду натрію для внутрішньовенних інфузій або 5 % розчину декстрази, щоб бажану добову дозу можна було вводити повільно шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 24 годин. Рекомендовані концентрації не більше 5 мг/мл. У деяких пацієнтів, які потребують обмеження рідини, можна використовувати концентрацію до 10 мг/мл.

Кожну дозу слід вводити зі швидкістю не більше 10 мг/хв.

Перед введенням відновлені та розведені розчини слід перевірити візуально на наявність твердих часточок та зміну кольору. Слід використовувати лише прозорий і безбарвний розчин, вільний від часточок.

Можна розглянути проведення безперервної інфузії ванкоміцину, наприклад, у пацієнтів із нестабільним кліренсом ванкоміцину.

#### Пероральний прийом

Можна використовувати вміст флаконів для перорального введення. Кожну дозу можна

розчинити у 30 мл води та дати пацієнту випити або ввести через назогастральний зонд (див. розділ «Несумісність»). Для поліпшення смаку в розчин під час прийому можна додавати звичайні ароматичні сиропи.

## ***Діти***

Препарат можна застосовувати дітям одразу після народження.

## ***Передозування***

*Симптоми.*

Передозування характеризується посиленням вираженості побічних явищ. Рекомендується лікування, спрямоване на підтримання адекватної клубочкової фільтрації.

*Лікування.*

Ванкоміцин погано виводиться шляхом діалізу. Надлишок ванкоміцину видаляти шляхом гемодіалізації та гемодіалізу із застосуванням полісульфонових мембран.

Специфічний антидот невідомий.

## ***Побічні реакції***

*Короткий опис профілю безпеки*

Найпоширенішими побічними реакціями є флебіт, псевдоалергічні реакції та почервоніння верхньої частини тіла («синдром червоної шиї») у зв'язку із занадто швидкою внутрішньовенною інфузією ванкоміцину. Всмоктування ванкоміцину зі шлунково-кишкового тракту незначне. Однак при тяжкому запаленні слизової оболонки кишечника, особливо у поєднанні з нирковою недостатністю, можуть виникати побічні реакції, що виникають при парентеральному введенні ванкоміцину. У зв'язку з лікуванням ванкоміцином повідомляли про тяжкі шкірні побічні реакції (SCAR), включаючи синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (TEN), медикаментозну реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS) і гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP). (див. розділ «Особливості застосування»).

### Табличний перелік побічних реакцій

У кожній групі частоти небажані ефекти представлені у порядку зменшення серйозності. Перелічені нижче побічні реакції визначені з використанням такої конвенції MedDRA та бази даних класів систем органів:

Дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ), невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

|                             |
|-----------------------------|
| <b>Клас системи органів</b> |
|-----------------------------|

| <b>Частота</b>                                                          | <b>Побічна реакція</b>                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>З боку крові та лімфатичної системи</b>                              |                                                                                                                                |
| Рідко                                                                   | Оборотна нейтропенія, агранулоцитоз, еозинофілія, тромбоцитопенія, панцитопенія.                                               |
| <b>З боку імунної системи</b>                                           |                                                                                                                                |
| Рідко                                                                   | Реакції гіперчутливості, анафілактичні реакції                                                                                 |
| <b>З боку органів слуху та вестибулярного апарату</b>                   |                                                                                                                                |
| Нечасто                                                                 | Тимчасова або постійна втрата слуху                                                                                            |
| Рідко                                                                   | Вертиго, шум у вухах, запаморочення                                                                                            |
| <b>З боку серцево-судинної системи</b>                                  |                                                                                                                                |
| Дуже рідко                                                              | Зупинка серця                                                                                                                  |
| Часто                                                                   | Зниження артеріального тиску                                                                                                   |
| Рідко                                                                   | Васкуліт                                                                                                                       |
| <b>З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</b> |                                                                                                                                |
| Часто                                                                   | Задишка, стридор                                                                                                               |
| <b>З боку шлунково-кишкового тракту</b>                                 |                                                                                                                                |
| Рідко                                                                   | Нудота                                                                                                                         |
| Дуже рідко                                                              | Псевдомембранозний ентероколіт                                                                                                 |
| Невідомо                                                                | Блювання, діарея                                                                                                               |
| <b>З боку шкіри та підшкірної клітковини</b>                            |                                                                                                                                |
| Часто                                                                   | Почервоніння верхньої частини тіла («синдром червоної людини»), екзантема та запалення слизової оболонки, свербіж, кропив'янка |
| Дуже рідко                                                              | Ексофоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (TEN), бульозний дерматоз лінійного IgA  |
| Невідомо                                                                | Еозинофілія та системні симптоми (DRESS-синдром), AGEP (гострий генералізований екзантематозний пустульоз)                     |
| <b>З боку нирок і сечовивідних шляхів</b>                               |                                                                                                                                |
| Часто                                                                   | Ниркова недостатність проявляється переважно підвищенням креатиніну сироватки крові та сечовини сироватки крові                |
| Рідко                                                                   | Інтерстиціальний нефрит, гостра ниркова недостатність                                                                          |
| Невідомо                                                                | Гострий тубулярний некроз                                                                                                      |
| <b>Загальні порушення та реакції у місці введення</b>                   |                                                                                                                                |
| Часто                                                                   | Флебіт, почервоніння верхньої частини тіла та обличчя                                                                          |
| Рідко                                                                   | Гарячка, тремтіння, біль і спазм м'язів грудей і спини                                                                         |

#### Опис окремих побічних реакцій при застосуванні ванкоміцину

Оборотна нейтропенія зазвичай починається через тиждень або більше після початку внутрішньовенної терапії або після загальної дози понад 25 г.

Під час або незабаром після швидкої інфузії можуть виникнути анафілактичні / анафілактоїдні реакції, включаючи хрипи. Реакції зменшуються після припинення введення, як правило, від 20 хвилин до 2 годин. Ванкоміцин слід вводити повільно (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»). Після внутрішньом'язової ін'єкції може виникнути некроз. Шум у вухах, який, можливо, передую настанню глухоти, слід розглядати як показання до припинення лікування. Про ототоксичність в основному повідомляли у пацієнтів, які отримували високі дози, або у тих, хто одночасно отримував інші ототоксичні лікарські засоби, такі як аміноглікозиди, або у тих, у кого вже спостерігалось зниження функції нирок або слуху.

#### Педіатричні пацієнти

Профіль безпеки загалом є однаковим для дітей та дорослих пацієнтів. Нефротоксичність була

описана у дітей, як правило, у зв'язку з застосуванням з іншими нефротоксичними агентами, такими як аміноглікозиди.

### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь / ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

**Термін придатності.** 2 роки.

### **Умови зберігання**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Несумісність**

Розчин ванкоміцину має низький рН, що може спричинити хімічну або фізичну нестабільність, якщо його змішувати з іншими сполуками. Слід уникати змішування з лужними розчинами. Доведено, що суміші розчинів ванкоміцину та бета-лактамних антибіотиків фізично несумісні. Імовірність преципітації зростає з більш високими концентраціями ванкоміцину.

Рекомендується адекватно промивати внутрішньовенні системи між введенням цих антибіотиків. Також рекомендується розводити розчини ванкоміцину до 5 мг/мл або менше. Хоча інтравітреальна ін'єкція не є схваленим шляхом введення ванкоміцину, повідомлялося про преципітацію після інтравітреальної ін'єкції ванкоміцину та цефтазидиму для лікування ендoftальміту з використанням різних шприців та голок. Осад розчинявся поступово, з повним очищенням склоподібної порожнини протягом двох місяців і з підвищенням гостроти зору.

### **Упаковка**

По 500 мг у скляному флаконі місткістю 10 мл, по 1 флакону в картонній коробці.

По 1000 мг у скляному флаконі місткістю 20 мл, по 1 флакону в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

### **Виробник**

ВЕМ Ілач Сан. ве Тік. А.С.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності**

Черкезкой Органайз Санай Бьолгезі, Караагач Махалесі, Фатіх Бульварі № 38 Капаклі /  
Текірдак / Туреччина.