

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВАНКОМІЦИН-ФАРМЕКС

(VANCOMYCIN-PHARMEX)

Склад:

діюча речовина: vancomycin;

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

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

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізована пориста маса або порошок від майже білого до світло-коричневого кольору у флаконах. Допускається розовуватий відтінок.

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні засоби для системного застосування. Глікопептидні антибіотики.

Код АТХ J01X A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ванкоміцин – це трициклічний глікопептидний антибіотик, отриманий з *Amycolatopsis orientalis*, ефективний проти багатьох грампозитивних мікроорганізмів. Бактерицидна дія ванкоміцину полягає у пригніченні синтезу бактеріальної стінки за рахунок гальмування полімеризації глікопептидів та селективного інгібування синтезу РНК-бактерій. Перехресної резистентності між ванкоміцином та іншими антибіотиками не виникає.

Ванкоміцин особливо ефективний відносно: стафілококів, включаючи *Staphylococcus aureus* та

S. epidermidis (включаючи метицилінрезистентні штами); стрептококів, включаючи *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae*, *Enterococcus faecalis* (головним чином *Streptococcus faecalis*), *S. bovis*, груп гемолітичних стрептококів, *Streptococcus pneumoniae* (включаючи пеніцилінрезистентні штами); *Clostridium difficile* (у тому числі токсикогенних штамів –

збудників псевдомембранозного ентероколіту); дифтероїдів.

До ванкоміцину *in vitro* чутливі *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus species*, *Actinomyces species*, *Clostridium species* та *Bacillus species*. Він неактивний *in vitro* відносно грамнегативних бактерій, грибів та мікобактерій.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення 1 г ванкоміцину концентрація у плазмі крові через 2 години становить 23 мг/л та 8 мг/л – через 11 годин після завершення введення. Майже 55 % введеного ванкоміцину зв'язується з білками плазми крові. Після внутрішньовенного введення інгібуюча для мікроорганізмів концентрація препарату виявляється в плевральній, перикардіальній, асцитичній та синовіальній рідині, у сечі, рідині перитонеального діалізу, у тканинах передсердя. Незважаючи на погане проникнення через м'яку мозкову оболонку за нормальних умов, при наявності запалення ванкоміцин добре проникає у спинномозкову рідину. Метаболізм цього препарату незначний. Період напіввиведення препарату становить у середньому 4-6 годин. У перші 24 години близько 75 % введеної дози ванкоміцину виводиться з сечею шляхом клубочкової фільтрації. У пацієнтів з порушеною функцією нирок виведення ванкоміцину уповільнюється. Так, у пацієнтів з видаленою ниркою період напіввиведення становить 7,5 дня.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених грампозитивними мікроорганізмами, які є чутливими до препарату, у тому числі у пацієнтів з алергією до пеніцилінів і цефалоспоринів в анамнезі:

- ендокардит;
- сепсис;
- остеомієліт;
- інфекції центральної нервової системи;
- інфекції нижніх відділів дихальних шляхів (пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- псевдомембранозний коліт (для застосування внутрішньо).

Запобігання ендокардиту у пацієнтів з підвищеною чутливістю до пеніцилінових антибіотиків. Запобігання інфекціям після хірургічних процедур у порожнині рота і ЛОР-органів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ванкоміцину або до будь-якого іншого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному або послідовному введенні ванкоміцину з іншими препаратами нейротоксичної та/або нефротоксичної дії, зокрема гентаміцином, етакриновою кислотою, амфотерицином В, стрептоміцином, неоміцином, канаміцином, амікацином, тобраміцином, віоміцином, бацитрацином, поліміксином В, колістином та цисплатином, можливе підсилення нефротоксичного та/або ототоксичного впливу ванкоміцину.

Існує ризик виникнення гострої ниркової недостатності при застосуванні ванкоміцину та супутньої терапії піперациліном / тазобактамом (див. розділ «Особливості застосування»).

Через синегічну дію з гентаміцином максимальну дозу ванкоміцину слід обмежити 500 мг через кожні 8 годин.

Одночасне призначення ванкоміцину та препаратів для анестезії підвищує ризик гіпотензії, може спричинити еритему, гістаміноподібні припливи, анафілактоїдні реакції.

При введенні ванкоміцину під час або безпосередньо після хірургічної операції дія міорелаксантів, наприклад сукцинілхоліну, може зрости або продовжитися.

Не слід змішувати ванкоміцин із препаратами амінофілін або фторурацил, оскільки властивості ванкоміцину можуть значно послаблюватися з часом.

Комбінація ванкоміцину з аміноглікозидами діє синергічно *in vitro* на *Staphylococcus aureus*, стрептококи неентерококової групи D, ентерококи та *Streptococcus species* (різні види).

Лікарські засоби, які зменшують перистальтику кишечника, протипоказані при псевдомембранозному коліті.

Холестирамін знижує ефективність ванкоміцину.

Особливості застосування.

Швидке введення препарату у формі болюсної ін'єкції (протягом кількох хвилин) може спричинити значну артеріальну гіпотензію, включаючи шок, зрідка із зупинкою серця, тому для зменшення ризику розвитку гіпотензивних реакцій слід контролювати артеріальний тиск пацієнта під час введення лікарського засобу.

Ванкоміцин слід застосовувати тільки внутрішньовенно через небезпеку розвитку некрозу м'яких тканин.

Для запобігання розвитку побічних реакцій розчин ванкоміцину слід вводити протягом щонайменше 60 хвилин. Ризик виникнення тромбофлебіту може бути зменшений за рахунок повільного введення розведеного розчину (2,5-5 мг/мл) та зміни місця введення препарату.

Слід відзначити, що побічні реакції, пов'язані зі швидкістю введення препарату, можуть проявитися при будь-якій концентрації та швидкості введення препарату і зникнути після завершення введення препарату.

Слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку, хворим з порушеним слухом або під час супутнього застосування інших ототоксичних препаратів, таких як аміноглікозиди.

При тривалому лікуванні ванкоміцином слід періодично контролювати показники крові, сечі, функцію нирок.

Моніторинг функцій печінки слід проводити постійно, оскільки захворювання печінки при прийомі ванкоміцину можуть загострюватися у зв'язку з підвищенням рівня білірубіну, АСТ, АЛТ, лужної фосфатази і, зрідка, підвищення лактатдегідрогенази та гамма-глутамінтрансферази.

Частота ускладнень, пов'язаних з інфузією (включаючи артеріальну гіпотензію, припливи, гіперемію, кропив'янку та свербіж), зростає при супутньому введенні анестетиків, тому анестезію рекомендовано розпочинати після завершення інфузії ванкоміцину.

Ванкоміцин слід з обережністю застосовувати хворим з алергічними реакціями на тейкопланін, оскільки описані випадки перехресних алергічних реакцій.

У деяких пацієнтів із запальними захворюваннями слизової оболонки кишечника можлива значна системна абсорбція при внутрішньому прийомі ванкоміцину. Тому існує ризик розвитку побічних реакцій, пов'язаних із парентеральним застосуванням ванкоміцину.

З особливою обережністю слід застосовувати ванкоміцин недоношеним дітям через незрілість ниркової системи, наслідком чого може бути зростання сироваткової концентрації ванкоміцину.

Рекомендується контролювати рівень концентрації ванкоміцину у сироватці крові недоношених новонароджених та дітей грудного віку.

При лікуванні ванкоміцином існує ризик розвитку ототоксичного ефекту, тому препарат слід з обережністю застосовувати хворим з порушеним слухом або під час супутнього застосування інших ототоксичних препаратів, таких як аміноглікозиди.

Тривале застосування ванкоміцину може призвести до розвитку резистентних мікроорганізмів та грибів. Ретельне спостереження за пацієнтом має велике значення. Якщо під час терапії має місце суперінфекція (вторинне інфікування на фоні інфекційного захворювання, що триває), слід вжити відповідних заходів.

Є повідомлення про випадки псевдомембранозних колітів, спричинених *Clostridium difficile*, серед пацієнтів, які застосовували ванкоміцин внутрішньовенно.

Повідомлялося, що пацієнти з опіками мають вищі показники загального кліренсу ванкоміцину, а тому потребують частішого застосування зі збільшенням дози. Під час застосування ванкоміцину таким хворим рекомендується індивідуальне визначення дози та уважне спостереження за станом.

Важкі шкірні побічні реакції. Про важкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозну реакцію з еозинофілією і системними симптомами та гострий генералізований екзантематозний пустульоз, який може загрожувати життю або призвести до летального результату, повідомлялось у зв'язку з лікуванням ванкоміцином.

Більшість з цих реакцій виникали протягом декількох днів та до восьми тижнів після початку лікування ванкоміцином. Під час призначення ванкоміцину пацієнтам слід повідомляти про ознаки і симптоми та ретельно контролювати шкірні реакції. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції, слід негайно відмінити ванкоміцин та розглянути

альтернативне лікування. Якщо у пацієнта розвинулися важкі шкірні побічні реакції із застосуванням ванкоміцину, лікування ванкоміцином не повинно бути відновленим у будь-який час.

Очні розлади. Ванкоміцин не дозволений для внутрішньокамерного або інтравітреального використання, включаючи профілактику ендофтальміту. Геморагічний оклюзійний ретинальний васкуліт, включаючи постійну втрату зору, спостерігався після внутрішньокамерного або інтравітреального введення ванкоміцину під час або після операції з приводу катаракти.

Нефротоксичність. Ванкоміцин слід обережно застосовувати пацієнтам із нирковою недостатністю, включаючи анурію, оскільки існує можливість розвитку токсичних ефектів. Ризик токсичності збільшується при підвищеній концентрації ванкоміцину в крові або тривалій терапії. Регулярний моніторинг рівнів ванкоміцину в крові показаний при терапії високими дозами та при тривалому застосуванні, особливо у пацієнтів з порушеннями функції нирок або з порушеннями слухового потенціалу, а також при одночасному застосуванні нефротоксичних або ототоксичних речовин відповідно (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

Серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти.

Повідомлялося про випадки синдрому Коуніса у пацієнтів, які отримували лікування ванкоміцином. Синдром Коуніса визначається як серцево-судинні симптоми, спричинені алергічною реакцією або реакцією гіперчутливості, пов'язаною зі звуженням коронарних артерій, що потенційно може призвести до інфаркту міокарда.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Немає даних щодо безпечності застосування препарату у період вагітності. Застосування ванкоміцину у I триместрі вагітності протипоказане. Призначення ванкоміцину у II та III триместрах вагітності можливе лише за життєвими показаннями, коли очікувана користь для матері перевищує ризик для плода, при цьому необхідно контролювати концентрацію ванкоміцину у сироватці крові.

Препарат проникає у грудне молоко, тому при необхідності його застосування слід припинити годування груддю.

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.

Ванкоміцин застосовувати для внутрішньовенного введення при лікуванні загрозливих для життя інфекцій. У жодному разі ванкоміцин не можна вводити у вигляді болюсної ін'єкції

або внутрішньом'язово через болючість та можливий некроз у місці введення.

Реакції на введення препарату можуть залежати як від концентрації розчину, так і від швидкості його введення. Для лікування дорослих рекомендується, щоб концентрація при введенні не перевищувала 5 мг/мл, а швидкість введення не перевищувала 10 мг/хв. Окремим хворим, яким необхідно обмежувати кількість введеної рідини, можна вводити препарат з концентрацією до

10 мг/мл, але швидкість введення не має перевищувати 10 мг/хв. Висока концентрація введеного препарату збільшує ризик виникнення побічних реакцій.

Тривалість лікування залежить від терапевтичних показань, при яких застосовується препарат.

Внутрішньовенне застосування препарату.

Розчинити вміст флакона по 500 мг у 10 мл або вміст флакона по 1 г у 20 мл води для ін'єкцій.

Після розведення розчин препарату у флаконах залишається стабільний протягом 24 годин при температурі 25 °С або протягом 96 годин у холодильнику при температурі від 2 °С до 8 °С.

Потрібне подальше розведення: до розчину, що містить 500 мг або 1 г ванкоміцину, слід додати щонайменше 100 мл або 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій або 5 % розчину глюкози для ін'єкцій відповідно. Отриманий розчин залишається стабільним протягом 48 годин у холодильнику при температурі від 2 °С до 8 °С або протягом 24 годин при температурі 25 °С.

З мікробіологічної точки зору розчин бажано ввести негайно після розведення.

Кінцева концентрація отриманого розчину ванкоміцину не має перевищувати 5 мг/мл.

Водний розчин ванкоміцину також можна розводити такими інфузійними розчинниками:

- розчин Рінгера лактатний,
- розчин Рінгера лактатний та 5 % розчин глюкози,
- розчин Рінгера ацетатний.

Розчини ванкоміцину, отримані за допомогою вищезазначених розчинників, можуть зберігатись у холодильнику при температурі від 2 °С до 8 °С протягом 96 годин.

Перед застосуванням розведеного розчину слід переконатися, що відсутній осад або зміна кольору.

Препарат вводити безперервно внутрішньовенно краплинно протягом 60 хвилин.

Пацієнти з нормальною функцією нирок.

Дорослі: 500 мг кожні 6 годин або 1000 мг кожні 12 годин. Розчин вводити внутрішньовенно інфузійно не менше 60 хвилин. Максимальна разова доза – 1000 мг, максимальна добова доза –

2 г.

Діти.

Новонароджені віком до 7 днів: початкова доза становить 15 мг/кг маси тіла, а потім – по 10 мг/кг маси тіла кожні 12 годин.

Новонароджені віком від 7 днів до 1 місяця: початкова доза становить 15 мг/кг маси тіла, а потім – по 10 мг/кг маси тіла кожні 8 годин.

Діти віком від 1 місяця: звичайна доза ванкоміцину становить 10 мг/кг маси тіла кожні 6 годин.

Максимальна разова доза для дітей становить 15 мг/кг маси тіла, максимальна добова доза – 2 г.

Концентрація приготовленого розчину ванкоміцину для дітей не має перевищувати 2,5-5 мг/мл. Розчин слід вводити протягом не менше 60 хвилин.

Пацієнти літнього віку: може потребуватися у зниження дози через зумовлене віком зниження ниркової функції.

Пацієнти з надмірною масою тіла: може потребуватися коригування стандартної добової дози.

Пацієнти з печінковою недостатністю: не потребують коригування добової дози.

Пацієнти з розладами функції нирок.

Слід відкоригувати дозування відповідно до кліренсу креатиніну за нижченаведеною таблицею.

Коли відома концентрація креатиніну в сироватці крові, слід застосовувати нижченаведену формулу (з урахуванням статі, маси тіла та віку пацієнта) для визначення кліренсу креатиніну.

Розрахований кліренс креатиніну (мл/хв) лише визначають, а точний показник кліренсу креатиніну слід вимірювати.

Чоловіки:	Маса тіла (кг) x (140 - вік (роках))
	72 x концентрація креатиніну в сироватці крові (мг/дл)

Жінки: 0,85 x значення, одержане за наведеною вище формулою.

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Доза ванкоміцину (мг/добу)
100	1545
90	1390
80	1235
70	1080
60	925
50	770
40	620

30	465
20	310
10	155

Початкова доза препарату має становити 15 мг/кг маси тіла, у тому числі для пацієнтів з нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня.

При анурії початкову дозу ванкоміцину 15 мг/кг маси тіла призначати до досягнення терапевтичної сироваткової концентрації. Підтримувальна доза становить 1,9 мг/кг/добу.

Для пацієнтів зі значною нирковою недостатністю рекомендується призначати 250-1000 мг препарату 1 раз на добу з перервою у кілька днів.

Режим дозування при проведенні гемодіалізу

Для пацієнтів, які перебувають на діалізі, доза насичення становить 1000 мг, підтримувальна доза – 1000 мг препарату кожні 7-10 днів. При застосуванні полісульфонових мембран для проведення гемодіалізу необхідне збільшення підтримувальної дози ванкоміцину.

Вміст креатиніну в сироватці крові має бути постійним показником функції нирок. В іншому випадку отримані показники кліренсу креатиніну недійсні. Рекомендується спостереження за концентрацією ванкоміцину в сироватці крові у випадках, коли ризик токсичності перевищує зазначені показники: через 2 години після інфузії 1 г препарату пік концентрації становить 20-50 мг/л, а мінімальна концентрація до введення наступної дози – 5-10 мг/л. У випадку, коли ці показники перевищені, рекомендується перегляд дозування.

Введення внутрішньо

Ванкоміцин погано всмоктується після перорального застосування, тому його можна призначати таким способом тільки для лікування псевдомембранозного коліту, спричиненого *Clostridium difficile*.

Розчин для застосування внутрішньо готувати додаванням до вмісту флакона ванкоміцину по 500 мг 30 мл води. Отриманий розчин можна застосовувати перорально або вводити через назальний зонд. Для поліпшення смаку до розчину можна додати солодкий сироп зі смаковими добавками.

Дорослі: звичайна добова доза становить 500-1000 мг, розподілених на 3-4 прийоми, протягом 7-10 днів. Максимальна добова доза не має перевищувати 2 г.

Діти: звичайна добова доза становить 40 мг/кг маси тіла, розподілених на 3-4 прийоми, протягом 7-10 днів. Максимальна добова доза не має перевищувати 2 г.

Діти.

Препарат можна застосовувати дітям одразу після народження.

Передозування.

Передозування характеризується посиленням вираженості побічних явищ.

Рекомендується лікування, спрямоване на підтримання адекватної клубочкової фільтрації. Ванкоміцин погано виводиться шляхом діалізу. Надлишок ванкоміцину видаляти шляхом гемодіалізу та гемодіалізу із застосуванням полісульфонових мембран.

Специфічний антидот невідомий.

Побічні реакції.

Під час або одразу після швидкого введення препарату у поодиноких випадках можуть виникати анафілактичні реакції (артеріальна гіпотензія, задишка, диспное, кропив'янка або свербіж), розлади серцевої діяльності (серцева недостатність, аж до зупинки серця). Швидке введення препарату може також спричинити приплив крові до верхньої частини тіла або біль чи спазми м'язів грудей та спини. Ці реакції зазвичай зникають за 20 хвилин, але можуть спостерігатися протягом кількох годин. Такі реакції практично не виникають при повільному введенні препарату протягом 60 хвилин.

З боку крові та лімфатичної системи: нейтропенія*, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, еозинофілія, гемолітична анемія (з частотою «невідомо» (неможливо оцінити за наявними даними)).

*Можлива оборотна нейтропенія. Вона зазвичай починається через 1 тиждень або пізніше після введення терапії ванкоміцином, або після отримання загальної дози 25 г або більше.

З боку серцево-судинної системи: серцева недостатність, артеріальна гіпотензія, флебіт, васкуліт, зупинка серця (ці реакції переважно пов'язані зі швидкою інфузією препарату), синдром Коуніса (з частотою «невідомо» (неможливо оцінити за наявними даними)).

З боку дихальної системи: диспное, задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, діарея, біль у животі, псевдомембранозний коліт.

З боку шкіри та підшкірних тканин: свербіж, кропив'янка, екзантема, синдром Стівенса-Джонсона, ексfolіативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз.

З боку органів слуху і рівноваги: шум або дзвін у вухах, зниження гостроти слуху, вертиго.

Ототоксичний вплив спостерігався найчастіше при застосуванні препарату у високих дозах або при одночасному введенні з іншими лікарськими засобами, що мають ототоксичну дію, а також при знижених функціях нирок чи ушкодженнях слуху.

З боку імунної системи: анафілактоїдна реакція (реакція, пов'язана з інфузією), реакції гіперчутливості, анафілактоїдний шок (реакція, пов'язана з інфузією).

Інфекції та інвазії: псевдомембранозний коліт.

Результати лабораторних досліджень: збільшення рівня креатиніну в сироватці крові, збільшення рівня сечовини в сироватці крові, підвищення рівнів лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, гамма-глутамілтранспептидази, білірубину, лейцин-амінопептидази;

підвищення активності аланінамінотрансферази, підвищення активності аспартатамінотрансферази (з частотою «часто» ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)).

З боку кістково-м'язової системи: м'язові спазми (реакція, пов'язана з інфузією).

З боку нервової системи: запаморочення, парестезія.

З боку сечовидільної системи: інтерстиціальний нефрит*, азотемія, гостра ниркова недостатність.

*Можливе ослаблення функції нирок (яке зазвичай супроводжується збільшенням рівня сироваткового креатиніну або азоту сечовини сироватки крові), в основному після застосування великих доз лікарського засобу. Інтерстиціальний нефрит виникає рідко. У більшості випадків такі побічні ефекти відзначені у пацієнтів, які приймали одночасно з ванкоміцином аміноглікозиди або мали дисфункцію нирок в анамнезі. При припиненні лікування ванкоміцином азотемія зникала майже у всіх пацієнтів.

Загальні розлади та ускладнення у місці введення: медикаментозна лихоманка, озноб, зміни у місці ін'єкції, включаючи біль, запалення, подразнення, некроз тканин, біль та спазми м'язів грудей та спини, ріст резистентних бактерій та грибів, медикаментозні висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), слъозотеча, запалення слизових оболонок, почервоніння верхньої частини тіла та обличчя.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Розчин ванкоміцину (приготовлений шляхом розчинення порошку у стерильній воді для ін'єкцій і подальшого розведення 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози) має низьке значення рН, що може обумовлювати фізичну або хімічну нестабільність при змішуванні з іншими компонентами. Розчини ванкоміцину не слід змішувати з іншими розчинами, крім тих, сумісність з якими доведена.

Не рекомендується одночасне застосування і змішування розчинів ванкоміцину з хлорамфеніколом, кортикостероїдами, метициліном, гепарином, амінофіліном, цефалоспориновими антибіотиками та фенobarбіталом.

Упаковка.

По 500 або 1000 мг у флаконі зі скла, по 1 флакону в контурній чарунковій

упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 08301, Київська обл., м. Бориспіль, вул. Шевченка, буд. 100.