

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ВАНКОВАН
(VANCOVAN)

Склад:

діюча речовина: vancomycin;

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

допоміжні речовини: натрію гідроксид, кислота хлористоводнева.

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.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ванкоміцин – це трициклічний глікопептидний антибіотик, отриманий з *Amiclotopsis 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 щодо 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* щодо грамнегативних бактерій, грибів та мікобактерій.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення 1 г ванкоміцину концентрація його у плазмі крові становить 23 мг/л через 2 години 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 лікарського засобу 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 лікарського засобу незначний. Період напіввиведення становить у середньому 4-6 годин. У перші 24 години приблизно 75 % введеної дози ванкоміцину виводиться із сечею шляхом клубочкової фільтрації. У пацієнтів із порушеннями функції нирок виведення ванкоміцину уповільнюється. Зокрема у пацієнтів з видаленою ниркою період напіввиведення становить 7,5 дня.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених грампозитивними мікроорганізмами, які є чутливими до

лікарського засобу, 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 із 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 лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному або послідовному введенні ванкоміцину з іншими лікарськими засобами 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. Через синергічну дію з гентаміцином максимальну дозу ванкоміцину слід обмежити 500 мг через кожні 8 годин.

Одночасне застосування 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 подовжитися. Не слід змішувати ванкоміцин із лікарськими засобами амінофіліну або фторурацилу, 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.

Одночасне застосування ванкоміцину та супутнє застосування піперациліну/тазобактаму може призвести до ризику виникнення гострої ниркової недостатності.

Особливості застосування.

Швидке введення лікарського засобу 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 тромбофлебиту може бути зменшений за рахунок повільного введення розведеного розчину (2,5-5 мг/мл) та зміни місця введення лікарського засобу. Побічні реакції, пов'язані зі швидкістю введення лікарського засобу, можуть проявитися при будь-якій концентрації та швидкості введення і зникнути після завершення введення лікарського засобу.

Слід з обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам літнього віку, хворим із порушеним слухом або під час супутнього застосування інших ототоксичних засобів, таких як аміноглікозида.

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

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

Через потенційну нефротоксичність ванкоміцин слід з обережністю застосовувати пацієнтам з нирковою недостатністю (включаючи анурію), дозу потрібно зменшити з урахуванням ступеня порушення функції нирок. Ризик токсичної дії значно підвищується на тлі високої концентрації лікарського засобу у крові або при тривалій терапії. Також необхідно контролювати рівень ванкоміцину в крові та регулярно проводити моніторинг функції нирок. На сьогоднішній день є наявні дані про ймовірний зв'язок виникнення гострої ниркової недостатності внаслідок взаємодії між ванкоміцином та піперациліном/тазобактамом, тому рекомендовано бути обережним при застосуванні відповідних лікарських засобів. 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 потрібно застосовувати ванкоміцин недоношеним дітям через незрілість ниркової системи, наслідком чого може бути зростання сироваткової концентрації ванкоміцину.

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

При лікуванні ванкоміцином існує ризик розвитку ототоксичного ефекту, тому лікарський засіб слід з обережністю застосовувати хворим із порушеним слухом або під час супутнього застосування інших ототоксичних препаратів, таких як аміноглікозиди. При лікуванні ванкоміцином існує ризик розвитку геморагічного оклюзійного ретинального васкуліту після внутрішньокамерного або інтравітреального введення ванкоміцину (застосовано тільки для ванкоміцину з відповідними показаннями до застосування). Тривале застосування ванкоміцину може призвести до розвитку резистентних мікроорганізмів та грибів. Ретельне спостереження за пацієнтом має велике значення. Якщо під час терапії спостерігається суперінфекція (вторинне інфікування на тлі інфекційного захворювання, що триває), слід вжити відповідних заходів.

Є повідомлення про випадки псевдомембранозного коліту, спричиненого *Clostridium difficile*, серед пацієнтів, які застосовували ванкоміцин внутрішньовенно. Зафіксовано, що пацієнти з опіками мають вищі показники загального кліренсу ванкоміцину, а тому потребують частішого застосування лікарського засобу зі збільшенням дози. Під час застосування ванкоміцину таким хворим рекомендується індивідуальне визначення дози та уважне спостереження за станом.

Тяжкі шкірні побічні реакції

У разі застосування ванкоміцину зафіксовано тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, лікарську реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз, які можуть загрожувати життю або призвести до летального наслідку (див. розділ «Побічні реакції»). Більшість із цих реакцій виникали протягом декількох днів та до восьми тижнів після початку лікування ванкоміцином. Під час застосування лікарського засобу пацієнтам слід повідомити про ознаки та симптоми, що можуть виникнути, а також ретельно контролювати їх стан щодо виникнення шкірних реакцій. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що свідчать про ці реакції, необхідно негайно припинити застосування ванкоміцину та розглянути альтернативне лікування.

Якщо у пацієнта вникли тяжкі шкірні побічні реакції через застосування ванкоміцину, лікування ванкоміцином не відновлювати у жодному разі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Немає даних щодо безпеки застосування лікарського засобу 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 в сироватці крові.

Лікарський засіб 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 застосування лікарського засобу 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 лікарського засобу 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 лікарський засіб із концентрацією до 10 мг/мл, але швидкість введення не має перевищувати 10 мг/хв. Висока концентрація введеного лікарського засобу збільшує ризик виникнення побічних реакцій.

Тривалість лікування залежить від терапевтичних показань, при яких застосовується лікарський засіб.

Внутрішньовенне застосування

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 у флаконах залишається стабільний протягом 24 годин при температурі 25 °С або протягом 96 годин у холодильнику при температурі від 2 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 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.

Лікарський засіб 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 зниження дози через зумовлене віком зниження функції нирок.

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, потрібно 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.

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

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 лікарського засобу 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 лікарського засобу 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 лікарського засобу 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 лікарського засобу максимальна концентрація 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.

Лікарський засіб можна застосовувати дітям одразу після народження.

Передозування.

Симптоми. Передозування характеризується посиленням вираженості побічних явищ. *Лікування.* Рекомендується лікування, спрямоване на підтримання адекватної клубочкової фільтрації. Ванкоміцин погано виводиться шляхом діалізу. Надлишок ванкоміцину видаляти шляхом гемофільтрації та гемодіалізу із застосуванням полісульфонових мембран. Специфічний антидот невідомий.

Побічні реакції.

Під час або одразу після швидкого введення лікарського засобу 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 лікарського засобу 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 майже не виникають при повільному введенні лікарського засобу протягом 60 хвилин. *З боку крові та лімфатичної системи:* нейтропенія*, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, еозинофілія.

*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 лікарського засобу).

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, ексфолиативний дерматит, IgA-бульозний дерматит, токсичний епідермальний некроліз (дуже рідко).

З боку органів слуху і рівноваги: шум або дзвін у вухах, зниження гостроти слуху, вертиго. Ототоксичний вплив спостерігався найчастіше при застосуванні лікарського засобу у

високих дозах або при одночасному введенні з іншими лікарськими засобами, що чинять ототоксичну дію, а також при зниженні функції нирок або ушкодженні слуху.

З боку імунної системи: анафілактоїдна реакція (реакція, пов'язана з інфузією), реакції підвищеної чутливості, 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 рівня АСТ, АЛТ, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, гамма-глутамілтранспептидази, білірубину, лейцин-амінопептидази.

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 реакції спостерігаються 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 гарячка, 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), слъзотеча, запалення слизових оболонок, почервоніння верхньої частини тіла та обличчя.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

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 (приготовлений шляхом розчинення порошку в 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 із якими доведена.

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

Упаковка.

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

По 1000 мг у флаконі скляному, 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.