

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ВАНКОБАЦИД
(VANCOBACID)

Склад:

діюча речовина: ванкоміцин;

1 флакон містить ванкоміцину гідрохлориду еквівалентно ванкоміцину 500 мг або 1000 мг.

Лікарська форма. Порошок для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: пориста маса від білого до майже білого або світло-рожевого кольору.

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 (ФК)/фармакодинамічний (ФД) взаємозв'язок

Ванкоміцин проявляє незалежну від концентрації активність, при цьому площа під кривою концентрації (AUC), поділена на мінімальну інгібувальну концентрацію (МІК) для цільового організму, є основним прогностичним параметром ефективності. На основі даних, отриманих *in vitro* під час досліджень на тваринах, та обмежених даних щодо людей співвідношення AUC/МІК 400 було встановлено як цільовий показник ФК/ФД для досягнення клінічної ефективності ванкоміцину. Для досягнення цієї мети при МІК $\geq 1,0$ мг/л потрібне дозування у верхньому діапазоні та високі сироваткові концентрації (15–20 мг/л) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Механізм резистентності

Набута стійкість до глікопептидів найбільш поширена у ентерококів і ґрунтується на набутті різних генних комплексів *van*, які модифікують D-аланіл-D-аланін мішені до D-аланіл-D-лактату або D-аланіл-D-серину, що погано зв'язують ванкоміцин. У деяких країнах спостерігається зростання випадків резистентності, особливо у ентерококів; особливу тривогу викликають мультирезистентні штами *Enterococcus faecium*.

Гени *van* рідко зустрічаються у *Staphylococcus aureus*, де зміни в структурі клітинної стінки призводять до "проміжної" сприйнятливості, яка найчастіше гетерогенна. Також повідомлялося про штами метицилінрезистентного стафілокока (MR3C) зі зниженою сприйнятливістю до ванкоміцину. Зниження сприйнятливості або стійкості до ванкоміцину у стафілококів не зовсім зрозуміле. Необхідна наявність декількох генетичних елементів і численних мутацій.

Перехресна стійкість між ванкоміцином і іншими класами антибіотиків відсутня. Перехресна стійкість з іншими глікопептидними антибіотиками, такими як тейкопланін, все ще зустрічається. Вторинний розвиток резистентності під час терапії зустрічається рідко.

Синергія

Комбінація ванкоміцину з аміноглікозидним антибіотиком чинить синергічну дію проти багатьох штамів *Staphylococcus aureus*, неентерококових стрептококів групи D, ентерококів та стрептококів групи *Viridans*. Комбінація ванкоміцину з цефалоспорином має синергічний ефект проти деяких штамів *Staphylococcus epidermidis*, стійких до оксациліну, а комбінація ванкоміцину з рифампіцином має синергічний ефект проти *Staphylococcus epidermidis* і частковий синергічний ефект проти деяких штамів *Staphylococcus aureus*. Оскільки ванкоміцин в комбінації з цефалоспорином може також мати антагоністичний ефект проти деяких штамів *Staphylococcus epidermidis*, а в комбінації з рифампіцином — проти деяких штамів *Staphylococcus aureus*, доцільно провести попереднє тестування синергізму.

Необхідно отримати зразки бактеріальних культур для виділення та ідентифікації збудників і визначення їх чутливості до ванкоміцину.

Граничні точки тестування чутливості

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

Поширеність набутої резистентності окремих видів може змінюватися географічно та з часом, тому бажано мати локальну інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. При необхідності слід звернутися за порадою до експерта, якщо локальна поширеність резистентності така, що доцільність застосування препарату хоча б при деяких видах інфекцій викликає сумніви. Ця інформація дає лише приблизне уявлення про те, наскільки мікроорганізми чутливі до ванкоміцину.

Граничні значення мінімальної інгібувальної концентрації (МІК), встановлені Європейським комітетом з тестування чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST)

	Сприйнятливий	Стійкий
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
Коагулазонегативні стафілококи ¹	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л
Бактерії роду ентерококів (<i>Enterococcus spp.</i>)	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л
Бактерії роду стрептококів (<i>Streptococcus spp.</i>) A, B, C 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

¹*S. Aureus* зі значеннями МІК для ванкоміцину 2 мг/л знаходяться на межі розподілу дикого типу, і може спостерігатися погіршення клінічної відповіді.

<u>Зазвичай сприйнятливі види</u>
Грампозитивні: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Метицилінрезистентний <i>Staphylococcus aureus</i> Коагулазонегативні стафілококи <i>Streptococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i>
<u>Анаеробні види:</u> <i>Clostridioides spp.</i> , крім <i>Clostridioides innocuum</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Види, які можуть набувати резистентності</u>
<i>Enterococcus faecium</i>

<u>Види з природною резистентністю</u>
Всі грамнегативні бактерії <u>Грампозитивні аеробні види:</u> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> <i>Heterofermentative Lactobacillus</i> <i>Leuconostoc spp.</i> <i>Pediococcus spp.</i> <u>Анаеробні види:</u> <i>Clostridioides innocuum</i>
Резистентність до ванкоміцину відрізняється в різних лікарнях, тому слід звернутися до місцевої мікробіологічної лабораторії для отримання відповідної місцевої інформації.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Ванкоміцин вводять 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 приблизну середню концентрацію в плазмі 50–60 мг/л, 20–25 мг/л та 5–10 мг/л відразу, через 2 години та 11 годин після завершення інфузії відповідно. Рівні в плазмі, 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 м² поверхні тіла. При концентраціях ванкоміцину в сироватці крові від 10 мг/л до 100 мг/л зв'язування препарату з білками плазми становить приблизно 30–55 % (виміряно за допомогою ультрафільтрації).

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

Біотрансформація

Метаболізм цього лікарського засобу незначний. У перші 24 години приблизно 75-90 % введеної дози ванкоміцину виводиться зі сечею шляхом клубочкової фільтрації.

Елімінація

Період напіввиведення становить у середньому 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 із порушеннями функції нирок виведення ванкоміцину уповільнюється, зокрема у пацієнтів з видаленою ниркою період напіввиведення становить 7,5 дня.

Через ототоксичність ванкоміцину в таких випадках показаний контроль концентрації у плазмі крові під час терапії.

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.

Окремі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Ванкоміцин переважно виводиться шляхом клубочкової фільтрації. У пацієнтів із порушенням функції нирок термінальний період напіввиведення ванкоміцину подовжується, а загальний кліренс знижується. Згодом слід розрахувати оптимальну дозу відповідно до рекомендацій щодо дозування, наведених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Пацієнти з порушенням 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 бути потрібні значно більші дози (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Пацієнти із зайвою вагою. Розподіл ванкоміцину може бути змінений у пацієнтів із надмірною вагою внаслідок збільшення об'єму розподілу, ниркового кліренсу та можливих змін у зв'язуванні з білками плазми. У цій субпопуляції концентрації ванкоміцину в сироватці крові були вищими, ніж очікувалося у здорових дорослих чоловіків (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти. Фармакокінетика ванкоміцину демонструє широку міжсуб'єктну 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 в 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.

Ванкоміцин не можна вводити внутрішньом'язово через ризик некрозу в місці введення.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування ванкоміцину та препаратів для анестезії може спричинити еритему, гістаміноподібні припливи, анафілактоїдні реакції (див. розділ «Особливості застосування»).

Були повідомлення про те, що частота подій, пов'язаних з інфузією, збільшується при одночасному застосуванні з анестетиками. Реакції, пов'язані з інфузією, можна звести до мінімуму шляхом введення ванкоміцину у вигляді 60-хвилинної інфузії перед введенням у анестезію. При введенні під час анестезії дози слід розводити до 5 мг/мл або менше та вводити повільно, проводячи ретельний моніторинг серцевої діяльності. Пацієнтам не можна рухатись та змінювати горизонтальне положення до завершення інфузії.

При одночасному або послідовному системному або місцевому застосуванні інших потенційно ототоксичних або нефротоксичних препаратів, таких як амфотерицин В, аміноглікозиди, віоміцин, бацитрацин, поліміксин В, колістин, цисплатин, петльові діуретики, піперацилін/тазобактам та НПЗЗ може підвищуватись токсичність ванкоміцину. Такі комбінації слід застосовувати з обережністю, проводячи відповідний моніторинг.

Пероральне застосування

Слід уникати застосування препаратів, які пригнічують перистальтику кишечника та інгібіторів протонної помпи, відповідно до місцевих рекомендацій щодо інфекції *Clostridium Difficile*.

Особливості застосування.

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. Потрібно періодично контролювати кількість лейкоцитів у пацієнтів, які отримують ванкоміцин протягом тривалого періоду часу або разом з іншими лікарськими засобами, які можуть спричинити нейтропенію або агранулоцитоз. Усі пацієнти, які отримують ванкоміцин, повинні регулярно проводити аналіз крові, сечі, функції печінки та нирок.

Ванкоміцин слід з обережністю застосовувати пацієнтам з алергічними реакціями на тейкопланін, оскільки може виникнути перехресна алергія, включаючи летальний анафілактичний шок.

Антибактеріальний спектр дії

Спектр антибактеріальної дії ванкоміцину обмежений грампозитивними мікроорганізмами. Він непридатний як монопрепарат для лікування деяких типів інфекцій, якщо збудник не задокументовано та класифіковано як чутливий або існує висока ймовірність того, що наявні патогени будуть реагувати на лікування ванкоміцином.

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

Ототоксичність

При лікуванні ванкоміцином існує ризик розвитку ототоксичності, яка може бути тимчасовою або постійною (див. розділ «Побічні реакції»), що 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. При зниженні слуху може бути спочатку шум у вухах. Досвід застосування інших антибіотиків показує, що глухота може прогресувати, незважаючи на припинення лікування. Щоб зменшити ризик ототоксичності, слід періодично проводити визначення рівня ванкоміцину в крові та періодично перевіряти рівень слуху. Люди літнього віку особливо чутливі до пошкоджень слуху. Моніторинг вестибулярної та слухової функції у

людей літнього віку потрібно проводити під час і після лікування. Слід уникати одночасного або послідовного застосування інших ототоксичних речовин.

Реакції, пов'язані з інфузією

Швидке введення лікарського засобу у формі болюсної ін'єкції (протягом кількох хвилин) може спричинити значну артеріальну гіпотензію, (включаючи шок, зрідка із зупинкою серця), гістаміноподібними реакціями та макулопапульозним або еритематозним висипом («синдром червоної людини» або «синдром червоної шиї»). Ванкоміцин слід вводити повільно у розведеному розчині (2,5–5,0 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 (артеріальна 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

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 виникли **тяжкі шкірні побічні реакції** через застосування ванкоміцину, лікування ванкоміцином не відновлювати у жодному разі.

Реакції у місці введення

Біль і тромбофлебіт, які можуть виникати у багатьох пацієнтів, які отримують ванкоміцин внутрішньовенно, іноді є тяжкими. Частоту та тяжкість тромбофлебіту можна мінімізувати, якщо повільно вводити лікарський засіб у вигляді розведеного розчину (див. розділ «Спосіб застосування та дози») і регулярно змінювати місце інфузії.

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

Нефротоксичність

Через потенційну нефротоксичність ванкоміцин слід з обережністю застосовувати пацієнтам із нирковою недостатністю (включаючи анурію); оскільки ймовірність розвитку токсичних ефектів значно вища при тривалій присутності високих концентрацій у крові. Ризик токсичної дії значно підвищується на тлі високої концентрації лікарського засобу у крові або при тривалій терапії.

Моніторинг рівня ванкоміцину в крові показаний при терапії високими дозами та довгостроковому застосуванні, особливо для 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»).

Вплив на зір

Ванкоміцин не показаний 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 педіатричних пацієнтів можуть призвести до субтерапевтичного рівня ванкоміцину у значної кількості дітей, особливо дітей віком до 12 років. Безпека вищих доз ванкоміцину не була ретельно вивчена, тому дози вище 60 мг/кг/добу зазвичай не рекомендуються.

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. Одночасне застосування ванкоміцину та анестетиків було пов'язане з еритемою та гістаміноподібними припливами у дітей. Подібним чином одночасне застосування нефротоксичних лікарських засобів, таких 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»), тому рекомендується більш частий моніторинг рівня ванкоміцину в сироватці крові та 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 «Спосіб застосування та дози»).

Взаємодія з анестетиками

Ванкоміцин може посилити депресію міокарда, спричинену анестетиками. Під час анестезії дози слід добре розводити та вводити повільно, супроводжуючи ретельним моніторингом серцевої діяльності. Пацієнтам не можна рухатись та змінювати горизонтальне положення до завершення інфузії.

Псевдомембранозний ентероколіт

У разі тривалої тяжкої діареї потрібно враховувати можливість виникнення псевдомембранозного ентероколіту, який може бути небезпечним для життя (див. розділ «Побічні реакції»). Не можна застосовувати протидіарейні препарати.

Суперінфекція

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.

Оральне застосування

Внутрішньовенне введення ванкоміцину неефективне для лікування інфекції *Clostridium difficile*. За цим показанням ванкоміцин слід застосовувати перорально. Дослідження на колонізацію або токсин *Clostridium difficile* не рекомендується проводити у дітей віком до 1 року через високий рівень безсимптомної колонізації, за винятком випадків, коли тяжка діарея наявна у немовлят із факторами ризику стазу, такими як хвороба Гіршпрунга, оперована анальна атрезія або інші серйозні порушення моторики. Завжди слід розглядати альтернативну етіологію та підтверджувати ентероколіт, викликаний *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 порушеннями функції нирок або пацієнтів, які отримують супутню терапію аміноглікозидами чи іншими нефротоксичними препаратами, слід

проводити послідовний моніторинг функції нирок.

Ототоксичність

Послідовні тести слухової функції можуть бути корисними для мінімізації ризику ототоксичності у пацієнтів із основною втратою слуху або тих, хто одержує супутню терапію ототоксичним агентом, таким як аміноглікозид.

Взаємодія ванкоміцину із лікарськими засобами, що пригнічують моторику, та з інгібіторами протонної помпи

Слід уникати застосування лікарських засобів, що пригнічують моторику, і переглянути застосування інгібіторів протонної помпи.

Розвиток стійких до лікарського засобу бактерій

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

У тератологічних дослідженнях на тваринах, у яких щурам і кроликам вводили дози ванкоміцину, що у 5 і 3 рази відповідно перевищували дози для людей, не виявили доказів шкоди для плода.

У контрольованому клінічному дослідженні оцінювали потенційні ототоксичні та нефротоксичні ефекти ванкоміцину гідрохлориду на немовлят, коли препарат застосовували вагітним жінкам з приводу серйозних стафілококових інфекцій. У пуповинній крові було виявлено ванкоміцину гідрохлорид. Не спостерігалось сенсоневральної втрати слуху або нефротоксичності, пов'язаної з ванкоміцином. У одного немовляти, мати якого отримувала ванкоміцин у третьому триместрі, спостерігалась кондуктивна втрата слуху, яка не була пов'язана з ванкоміцином. Оскільки ванкоміцин застосовували лише у другому та третьому триместрах, невідомо, чи шкодить він плоду. Ванкоміцин слід застосовувати під час вагітності лише у разі крайньої необхідності і слід ретельно контролювати рівень препарату в крові, щоб мінімізувати ризик токсичного впливу на плід. Проте повідомлялося, що вагітним пацієнткам можуть бути потрібні значно більші дози ванкоміцину для досягнення терапевтичних концентрацій у сироватці крові.

Період годування груддю

Ванкоміцин виділяється у грудне молоко.

Слід з обережністю призначати ванкоміцин жінкам, які годують грудьми. Вважається, що кількість ванкоміцину, яка може потрапити в організм немовляти з грудним молоком, незначна.

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.

Якщо необхідно, ванкоміцин застосовувати в комбінації з іншими антибактеріальними засобами.

Внутрішньовенне введення

Початкову дозу потрібно визначати відповідно до загальної маси тіла. Подальше коригування дози має ґрунтуватися на концентраціях у сироватці крові для досягнення цільових терапевтичних концентрацій. Призначаючи наступні дози та інтервал 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).

Тяжкохворим пацієнтам 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 ванкоміцину становить 10-15 мг/кг маси тіла кожні 6 годин.

Доношені новонароджені (віком 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 таблиці 1.

Таблиця 1

ПМВ (тижні)	Доза (мг/кг)	Інтервал застосування (годин)
< 29	15	24
29-35	15	12
> 35	15	8

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

Періопераційна 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 2. У будь-якому випадку тривалість лікування має бути адаптована до типу та тяжкості інфекції та індивідуальної клінічної відповіді.

Таблиця 2

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
Внутрішньолікарняна пневмонія, включаючи пневмонію, пов'язану з вентиляцією легень	7-14 днів
Інфекційний ендокардит	4-6 тижнів***

*Продовжувати застосовувати до тих пір, поки не буде необхідності в подальшій обробці ран, у пацієнта не настане клінічне покращення та коли у пацієнта буде гарячка 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 населення

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

Пацієнти з розладами функції нирок

Для дорослих і дітей з нирковою недостатністю може потребуватися призначення дозування залежно від рівня ванкоміцину в сироватці крові, особливо у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю або тих, хто проходить замісну ниркову терапію (ЗНТ), через безліч різних факторів, які можуть впливати на рівень ванкоміцину.

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

Слід ретельно зважити доцільність одночасного застосування лікарських засобів, які можуть знижувати кліренс ванкоміцину та/або посилювати його небажані ефекти (див. розділ «Особливості застосування»).

Ванкоміцин погано виводиться під час переривчастого гемодіалізу. Однак використання високопрохідних мембран і безперервна замісна ниркова терапія (БЗНТ) збільшує кліренс ванкоміцину і, як правило, потребує зміни дози (зазвичай після сеансу переривчастого гемодіалізу).

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

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

$$\text{Жінки: } 0,85 \times$$

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, дозування і кількість наступних доз значною мірою залежать від методу ЗНТ і повинні ґрунтуватися на мінімальних рівнях ванкоміцину в сироватці крові та залишковій нирковій активності (див. розділ «Особливості застосування»). Залежно від клінічної ситуації, можна не вводити наступну дозу до отримання результатів визначення рівня ванкоміцину.

Для 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 (ШКФ) за переглянутою формулою Шварца:

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

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

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 3, які відповідають тим самим принципам, що й для дорослих пацієнтів.

Таблиця 3

ШКФ (мл/хв/1,73 м ²)	в / в доза	Частота
50-30	15 мг/кг	12 годин
29-10	15 мг/кг	24 години
< 10	10-15 мг/кг	Повторне дозування залежно від рівня*
Інтермітуючий гемодіаліз		
Перитонеальний діаліз		
Постійна замісна ниркова терапія	15 мг/кг	Повторне дозування залежно від рівня*

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

Пацієнти з печінковою недостатністю: не потребують коригування добової дози.

Вагітність

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

Пацієнти з ожирінням

Для пацієнтів із ожирінням початкову дозу слід підбирати індивідуально відповідно до загальної маси тіла, як і для пацієнтів без ожиріння.

Пероральне застосування

Пацієнти віком від 12 років.

Лікування інфекцій, що викликані *Clostridium difficile*:

Рекомендована доза ванкоміцину становить 125 мг кожні 6 годин протягом 10 днів при першому епізоді нетяжкого захворювання. 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 захворювання ванкоміцином по 125 мг 4 рази на день протягом 10 днів з наступним зниженням дози, тобто поступовим її зниженням до 125 мг на день, або пульсовим режимом, тобто 125-500 мг/день кожні 2-3 дні протягом щонайменше 3 тижнів.

Новонароджені, немовлята та діти віком до 12 років

Рекомендована доза ванкоміцину становить 10 мг/кг перорально, застосовувати кожні 6 годин протягом 10 днів.

Максимальна добова доза не повинна перевищувати 2 г.

Тривалість лікування ванкоміцином може бути адаптована до клінічного перебігу захворювання кожного окремого пацієнта. По можливості слід припинити прийом антибактеріальних засобів, які, ймовірно, спричинили захворювання, викликані *Clostridium difficile*. Необхідно забезпечити адекватне заміщення рідини та електролітів.

Моніторинг концентрації ванкоміцину в сироватці крові

Частота терапевтичного моніторингу (ЧТМ) лікарських засобів повинна бути індивідуальною залежно від клінічної ситуації та відповіді на лікування, починаючи від щоденного взяття проб, яке може знадобитися у деяких гемодинамічно нестабільних пацієнтів, до принаймні 1 разу на тиждень у стабільних пацієнтів, які демонструють позитивну 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, рівень 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 (мінімальний) рівень ванкоміцину в крові зазвичай становить 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 ≥ 1 мг/л (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Особливості застосування»).

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 ЧТМ (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Спосіб застосування

Внутрішньовенне застосування

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

Для внутрішньовенного застосування відновлений розчин слід розвести відразу після приготування. Після розведення розчин у флаконах залишається стабільний протягом 24 годин при зберіганні у холодильнику при температурі від 2 °C до 8 °C.

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 96 годин у холодильнику при температурі від 2 °С до 8 °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: - суміш 5 % розчин глюкози для ін'єкцій та 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій;

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

Лікарський засіб вводити безперервно внутрішньовенно краплинно протягом 60 хвилин.

Пероральний прийом

Можна використовувати вміст флаконів для парентерального введення. Кожну дозу можна розчинити у 30 мл води та дати пацієнту випити або ввести через назогастральний зонд.

Для поліпшення смаку в розчин під час прийому можна додавати звичайні ароматичні сиропи.

Діти.

Лікарський засіб можна застосовувати дітям одразу після народження.

Передозування.

Рекомендується підтримувальна терапія з підтриманням клубочкової фільтрації. Ванкоміцин погано виводиться з крові за допомогою гемодіалізу або перитонеального діалізу. Повідомлялося, що гемоперфузія за допомогою смоли Amberlite XAD-4 має обмежену користь.

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки

Найчастішими побічними реакціями є флебіт, псевдоалергічні реакції та почервоніння верхньої частини тіла («синдром червоної людини»).

Всмоктування ванкоміцину зі шлунково-кишкового тракту незначне. Однак при тяжкому запаленні слизової оболонки кишечника, особливо в поєднанні з нирковою недостатністю, можуть виникати побічні реакції, що виникають при парентеральному введенні ванкоміцину.

Повідомлялося про тяжкі лікарські шкірні реакції (SCARs), включаючи синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, лікарську реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS) і гострий генералізований екзантематозний пустульоз. Всі побічні реакції приведено за системою класів та органів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними).

З боку крові та лімфатичної системи: рідко - транзиторна нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, еозинофілія, панцитопенія.

З боку імунної системи: рідко – анафілактичні реакції, реакції підвищеної чутливості.

З боку органів слуху і рівноваги: рідко - шум у вухах, вертиго, запаморочення; нечасто - тимчасова або постійна втрата слуху.

З боку серцево-судинної системи: часто - артеріальна гіпотензія; рідко – васкуліт; дуже

рідко - зупинка серця.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – стридор, задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту: рідко – нудота; дуже рідко - псевдомембранозний коліт; частота невідома - блювання, діарея.

З боку шкіри та підшкірних тканин: часто - почервоніння верхньої частини тіла («синдром червоної людини»), свербіж, кропив'янка, екзантема, запалення слизової оболонки; дуже рідко - синдром Стівенса-Джонсона, ексфоліативний дерматит, IgA-бульозний дерматит, токсичний епідермальний некроліз; частота невідома - еозинофілія та системні симптоми (DRESS-синдром), AGEP (гострий генералізований екзантематозний пустульоз).

З боку сечовидільної системи: часто - ниркова недостатність, яка проявляється переважно підвищенням креатиніну сироватки крові та сечовини сироватки крові; рідко - інтерстиціальний нефрит, гостра ниркова недостатність; частота невідома - гострий тубулярний некроз.

Загальні розлади та ускладнення у місці введення:

часто – флебіт, почервоніння верхньої частини тіла та обличчя.

рідко - медикаментозна гарячка, озноб, біль та спазми м'язів грудей та спини, тремтіння.

Опис окремих побічних реакцій на ванкоміцин

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, зазвичай від 20 хвилин до 2 годин. Ванкоміцин слід вводити повільно (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»). 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 повідомлялося 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, зазвичай у зв'язку з іншими нефротоксичними лікарськими засобами, 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. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в 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 порошку у флаконі; по 1 або по 10 флаконів у картонній коробці.

По 1000 мг порошку у флаконі; по 1 або по 10 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ЛАБОРАТОРІО РЕЙГ ЖОФРЕ, С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

С/Гран Капітан, 10, Сант Хоан Деспі, Барселона, 08970, Іспанія.