**ЗАТВЕРДЖЕНО**
**Наказ Міністерства охорони здоров'я України**
**29.08.2022 № 1547**
**Реєстраційне посвідчення**
**№ UA/19627/01/01**
**UA/19627/01/02**

# ІНСТРУКЦІЯ
## для медичного застосування лікарського засобу

# ВАНКОМІЦИН
# (VANCOMYCIN)

***Склад:***
*діюча речовина:* ванкоміцин;
1 флакон містить ванкоміцину гідрохлорид еквівалентно 500 мг або 1000 мг ванкоміцину;
*допоміжні речовини:* натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Ліофілізат для розчину для інфузій.
*Основні фізико-хімічні властивості:*
Ліофілізований порошок або маса від білого до жовто-коричневого кольору.

**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 і іншими антибіотиками не виникає. Ванкоміцин не активний *in vitro* проти грамнегативних бацил, мікобактерій або грибків.
Комбінація ванкоміцину й аміноглікозиду діє синергетично in vitro проти багатьох штамів *Staphylococcus aureus , Streptococcus bovis*, ентерококів та стрептококів групи *viridans*.
Доведено, що ванкоміцин ефективний проти більшості штамів нижчезазначених мікроорганізмів, як *in vitro*, так і при клінічних інфекціях, як описано в розділі «Спосіб застосування та дози».
Аеробні грампозитивні мікроорганізми
*Diphtheroids*
*Enterococci* (наприклад, *Enterococcus faecalis*)
*Staphylococci,* у тому числі *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis* (у тому числі гетерогенні метицилінрезистентні штами)
*Streptococcus bovis*
*Streptococci* групи *viridans*
Нижче наведено доступні дані досліджень *in vitro*, але їх клінічне значення невідоме.
Ванкоміцин демонстрував *in vitro* МІК (мінімальна інгібувальна концентрація) 1 мкг/мл або менше проти більшості (≥ 90 %) нижчезазначених штамів стрептококів і МІК 4 мкг/мл або менше проти більшості (≥ 90 %) штамів інших перерахованих мікроорганізмів; однак безпека та ефективність застосування ванкоміцину при лікуванні клінічних інфекцій, викликаних цими

мікроорганізмами, не були встановлені в адекватних і добре контрольованих клінічних випробуваннях.

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

*Listeria monocytogenes*

*Streptococcus pyogenes*

*Streptococcus pneumoniae* (у тому числі пеніцилінрезистентні штами)

*Streptococcus agalactiae*

Анаеробні грампозитивні мікроорганізми

*Actinomyces* види

*Lactobacillus* види

*Фармакокінетика.*

Ванкоміцин погано засвоюється після перорального застосування.

У пацієнтів з нормальною функцією нирок багаторазове внутрішньовенне застосування 1 г ванкоміцину (15 мг/кг), при введенні протягом 60 хвилин, дає середні концентрації у плазмі крові приблизно 63 мкг/мл відразу після завершення інфузії, 23 мкг/мл через 2 години після інфузії та 8 мкг/мл через 11 годин після закінчення інфузії. Багаторазове застосування 500 мг, при введенні протягом 30 хвилин, дає середні концентрації у плазмі крові близько 49 мкг/мл після завершення інфузії, 19 мкг/мл через 2 години після інфузії та 10 мкг/мл через 6 годин після інфузії. Плазмові концентрації під час багаторазового застосування подібні до концентрацій після одноразової дози.

Середній період напіввиведення ванкоміцину з плазми становить від 4 до 6 годин у пацієнтів з нормальною функцією нирок. У перші 24 години близько 75 % введеної дози ванкоміцину виводиться з сечею шляхом клубочкової фільтрації. Середній плазмовий кліренс становить близько 0,058 л/кг/год, а середній нирковий кліренс становить близько 0,048 л/кг/год. Ниркова дисфункція уповільнює виведення ванкоміцину. У пацієнтів з видаленою ниркою середній період напіввиведення становить 7,5 дня. Коефіцієнт розподілу становить від 0,3 до 0,43 л/кг. Немає очевидного метаболізму препарату. Близько 60 % внутрішньоперитонеальної дози ванкоміцину, що вводиться під час перитонеального діалізу, всмоктується системно протягом 6 годин. Концентрації в сироватці крові близько 10 мкг/мл досягаються після внутрішньоперитонеальної ін'єкції 30 мг/кг ванкоміцину.

Однак безпека та ефективність внутрішньоперитонеального застосування ванкоміцину не були встановлені в адекватних і добре контрольованих дослідженнях (див. розділ «Особливості застосування»).

Загальний системний та нирковий кліренс ванкоміцину може бути знижений у людей літнього віку.

Майже 55 % введеного ванкоміцину зв'язується з білками плазми крові при концентраціях ванкоміцину в сироватці крові від 10 до 100 мкг/мл. Після внутрішньовенного введення ванкоміцину інгібувальна концентрація присутня в плевральних, перикардіальних, асцитичних і синовіальних рідинах; в сечі; в рідині перитонеального діалізу і в тканині придатків передсердь. Ванкоміцин не легко дифундує через нормальні менінги в спинномозкову рідину; але, коли менінги запалені, відбувається проникнення в спинномозкову рідину.

**Клінічні характеристики.**

***Показання.***

- Для лікування серйозних або тяжких інфекцій, спричинених чутливими штамами метицилінрезистентних (β-лактамрезистентних) стафілококів.
- Для лікування пацієнтів з алергією до пеніцилінів і цефалоспоринів, в тому числі коли застосування інших засобів, включаючи пеніциліни або цефалоспорини, не принесло позитивних результатів.
- Для лікування інфекцій, спричинених ванкоміцинчутливими мікроорганізмами, резистентними до інших протимікробних лікарських засобів.

- Для лікування стафілококового ендокардиту, спричиненого *S. viridans* або *S. bovis*. При ендокардиті, спричиненому ентерококами (наприклад, *E. faecalis*), ванкоміцин ефективний тільки у комбінації з аміноглікозидами.
- Для лікування дифтероїдного ендокардиту.
- Для лікування раннього ендокардиту протезованого клапана, спричиненого *S. epidermidis* або дифтероїдами, у комбінації з рифампіном, аміноглікозидом або обома препаратами.
- Для лікування інших інфекцій, спричинених стафілококами, в тому числі при септицемії, інфекціях кісток, інфекціях нижніх дихальних шляхів, інфекціях шкіри та структур шкіри.
- Для лікування локалізованих гнійних стафілококових інфекцій як доповнення до відповідних хірургічних заходів.
- Для лікування антибіотикасоційованого псевдомембранозного коліту, спричиненого *Clostridium difficile* (пероральне застосування).

***Протипоказання.***
Підвищена чутливість до ванкоміцину або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***
Одночасне застосування ванкоміцину й анестетиків асоціювалося з еритемою, гістаміноподібною гіперемією (див. розділ «Особливості застосування») та анафілактоїдними реакціями (див. розділ «Побічні реакції»).
Рекомендується моніторинг функції нирок у пацієнтів, які одночасно або послідовно приймають ванкоміцин та інші потенційно нейротоксичні та/або нефротоксичні лікарські засоби системної чи місцевої дії, такі як амфотерицин В, аміноглікозиди, бацитрацин, поліміксин В, колістин, віоміцин або цисплатин (див. розділ «Особливості застосування»). Через синергічну дію з гентаміцином максимальну дозу ванкоміцину слід обмежити 500 мг через кожні 8 годин.
При введенні ванкоміцину під час або безпосередньо після хірургічної операції дія міорелаксантів, наприклад сукцинілхоліну, може зрости або подовжитися. Не слід змішувати ванкоміцин із амінофіліном або фторурацилом, 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 кишечнику, протипоказані при псевдомембранозному коліті. Холестирамін знижує ефективність ванкоміцину.
Одночасне застосування ванкоміцину і піперациліну/тазобактаму може призвести до виникнення гострої ниркової недостатності.

***Особливості застосування.***
Реакції в місці введення інфузії.
Швидке болюсне введення (наприклад протягом кількох хвилин) може супроводжуватися надмірною артеріальною гіпотензією, включаючи шок та зрідка – зупинку 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.
Ванкоміцину гідрохлорид для ін'єкцій слід вводити у вигляді розведеного розчину протягом не менше 60 хвилин, щоб запобігти розвитку інфузійних реакцій. Припинення інфузії зазвичай призводить до швидкого усунення цих реакцій. Реакції, пов'язані зі швидкістю введення лікарського засобу, можуть проявитися при будь-якій концентрації та швидкості введення і зникнути після завершення введення лікарського засобу.
Серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти
Повідомлялося про випадки синдрому Коуніса у пацієнтів, які отримували ванкоміцин. Синдром Коуніса визначається як серцево-судинні симптоми, що виникають внаслідок

алергічної реакції або реакції гіперчутливості, пов'язаної зі звуженням коронарних артерій та потенційно можуть призводити до інфаркту міокарда.

Нефротоксичність.

Пацієнтам з нирковою недостатністю, включаючи анурію, ванкоміцин слід застосовувати з обережністю, оскільки можливість розвитку токсичних ефектів є набагато вищою в умовах тривалого підтримання високої концентрації препарату у крові. Ризик токсичності зростає при високих концентраціях препарату у крові або при тривалій терапії.

Регулярний контроль концентрації ванкоміцину у крові показаний при застосуванні високих доз препарату та при тривалому застосуванні, зокрема пацієнтам з порушенням функції нирок або погіршенням слуху, а також при одночасному застосуванні нефротоксичних речовин (зокрема піперациліну/тазобактаму) (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

Системний вплив ванкоміцину може призвести до розвитку гострого ураження нирок (ГУН). Ризик ГУН зростає з підвищенням системної експозиції / сироваткової концентрації препарату. Необхідно забезпечити моніторинг функції нирок в усіх пацієнтів, особливо в пацієнтів із наявними порушеннями функції нирок, пацієнтів із супутніми захворюваннями, що зумовлюють схильність до розвитку ниркової недостатності, а також у пацієнтів, які одночасно приймають нефротоксичні препарати.

Ототоксичність.

При лікуванні ванкоміцином існує ризик розвитку ототоксичного ефекту. Ототоксичність може бути транзиторною або стійкою. Ототоксичність спостерігалася в більшості пацієнтів, які одержали надто великі дози, вже страждали на зниження слуху або які одночасно отримували інші ототоксичні лікарські засоби (наприклад, аміноглікозиди). Ванкоміцин слід застосовувати з обережністю пацієнтам із нирковою недостатністю з огляду на значне підвищення ризику токсичності при високих концентраціях у крові протягом тривалого часу.

Дозування ванкоміцину необхідно коригувати для пацієнтів з нирковою дисфункцією (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Тяжкі побічні реакції з боку шкіри.

У період лікування ванкоміцином у пацієнтів спостерігалися тяжкі побічні реакції з боку шкіри, включаючи синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозну реакцію з еозинофілією та системними проявами, що можуть призвести до летального кінця (див. розділ «Побічні реакції»). Шкірні симптоми, про які повідомлялося, включають шкірні висипи, ураження слизової і пухирі. Більшість таких реакцій виникла у період від декількох днів до 8 тижнів від початку лікування ванкоміцином.

Під час призначення ванкоміцину пацієнтів слід інформувати про симптоми небезпечних шкірних реакцій. При появі підозри або симптомів таких реакцій ванкоміцин слід негайно відмінити та розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта в анамнезі є серйозні побічні реакції з боку шкіри при застосуванні ванкоміцину, лікування ванкоміцином не слід більше призначати ніколи.

Діарея, асоційована з *Clostridioides difficile* (CDAD)

При застосуванні майже всіх антибактеріальних засобів, включаючи ванкоміцин, повідомлялося про випадки діареї, асоційованої *Clostridioides difficile*. Ця діарея може варіюватися за ступенем тяжкості від легкої діареї до смертельного коліту. Лікування антибактеріальними засобами змінює нормальну флору товстої кишки, що призводить до розростання *C. difficile*.

*C. difficile* виробляє токсини А і В, які сприяють розвитку CDAD. Гіпертоксин, що виробляє штами *C. difficile*, викликає підвищену захворюваність і смертність, оскільки ці інфекції можуть бути рефрактерними до антимікробної терапії і можуть потребувати колектомії. Можливість CDAD необхідно враховувати у всіх пацієнтів, у яких з'являється пронос після застосування антибіотиків. Оскільки CDAD, як повідомляється, може виникати протягом двох місяців після введення антибактеріальних засобів, слід ретельно вивчати історію хвороби пацієнта.

При підозрі або підтвердженні CDAD постійне застосування антибіотиків, не спрямоване проти *C. difficile*, можливо, доведеться припинити. Слід проводити належний контроль рівнів рідини

та електролітів, додавання білка, лікування *C. difficile* за допомогою антибіотиків та хірургічну оцінку відповідно до клінічного характеру стану пацієнта.

*Розлади з боку очей*

Ванкоміцин не призначений для інтракамерного та інтравітреального застосування.

*Геморагічний оклюзивний васкуліт сітківки*

Геморагічний оклюзивний васкуліт сітківки, включаючи необоротну втрату зору, виникали у пацієнтів, які отримували ванкоміцин під час або після операції з видалення катаракти внутрішньоамідомічно або внутрішньовітреально. Не встановлена безпека та ефективність застосування ванкоміцину при внутрішньокамерному або внутрішньовітреальному шляхах введення. Ванкоміцин не показаний для профілактики ендофтальмітів.

Були зафіксовані клінічно значущі концентрації в сироватці крові у деяких пацієнтів, які отримували лікування від активного псевдомембранозного коліту, спричиненого *C. Difficile*, після багаторазового перорального застосування ванкоміцину.

Тривале застосування ванкоміцину може призвести до розростання нецепційних мікроорганізмів. Ретельне спостереження за пацієнтом має велике значення. Якщо під час терапії розвивається суперінфекція, слід вжити відповідних заходів.

У рідкісних випадках повідомлялося про появу псевдомембранозного коліту через розвиток *C. difficile* у пацієнтів, які отримували ванкоміцин внутрішньовенно.

Серійні тести слухової функції можуть бути корисними для того, щоб звести до мінімуму ризик ототоксичності.

Повідомлялося про оборотну нейтропенію у пацієнтів, які отримували ванкоміцин (див. розділ «Побічні реакції»). Слід періодично визначати кількість лейкоцитів у пацієнтів при тривалому лікуванні ванкоміцином, а також у разі супутнього прийому препаратів які можуть викликати нейтропенію.

Ванкоміцин подразнює тканини, а тому його слід вводити тільки внутрішньовенно. При внутрішньом'язовому застосуванні або крововиливі можлива поява болю, болючості і некрозу тканин. Може виникнути тромбофлебіт, частоту і тяжкість якого можна звести до мінімуму, якщо розведений розчин лікарського засобу (2,5–5 г/л) вводити повільно і змінювати місце введення.

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 повільної (60 хв) інфузії ванкоміцину.

Не встановлена безпека та ефективність застосування ванкоміцину при інтратекальному (інтралюмбарно або інтравентрикулярно) шляхах введення.

Є повідомлення про випадки, коли введення стерильного ванкоміцину внутрішньоперитонеально під час безперервного амбулаторного перитонеального діалізу (CAPD) призвело до синдрому хімічного перитоніту. Синдром проявлявся появою непрозорого діалізату, що могло супроводжуватися болем у животі різного ступеня і лихоманкою. Цей синдром є нетривалим і зникає після припинення внутрішньоперитонеального прийому ванкоміцину.

Призначення ванкоміцину за відсутності доведеної чи обгрунтовано підозрюваної бактеріальної інфекції або для профілактики навряд чи принесе користь пацієнту, натомість підвищує ризик розмноження бактерій, стійких до лікарських засобів.

Діти.

У дітей буде доцільним підтвердження бажаних концентрацій ванкоміцину в сироватці крові. Одночасне застосування ванкоміцину й анестетичних засобів було пов'язано з еритемою та гістаміноподібною гіперемією у дітей.

Пацієнти літнього віку.

Природне зниження клубочкової фільтрації зі збільшенням віку може бути причиною підвищеної концентрації ванкоміцину в сироватці крові, якщо дозування не регулюється. Слід коригувати дозування ванкоміцину для пацієнтів літнього віку.

Необхідно проводити моніторинг функцій печінки, оскільки захворювання печінки при прийомі ванкоміцину можуть загострюватися у зв'язку з підвищенням рівня білірубіну, аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), лужної фосфатази і, зрідка, рівня лактатдегідрогенази та гамма-глютамілтрансферази.
Ванкоміцин слід з обережністю застосовувати хворим з алергічними реакціями на тейкопланін, оскільки описано випадки перехресних алергічних реакцій. У деяких пацієнтів із запальними захворюваннями слизової оболонки кишечнику 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 їхньої ниркової системи, наслідком чого може бути зростання сироваткової концентрації ванкоміцину.
Рекомендується контролювати рівень концентрації ванкоміцину в сироватці крові недоношених новонароджених та дітей грудного віку.
Зафіксовано, що пацієнти з опіками мають вищий загальний кліренс ванкоміцину, а тому потребують частішого застосування лікарського засобу зі збільшенням дози. Під час лікування таких хворих рекомендується індивідуально визначати дозу ванкоміцину та уважно спостерігати за їхнім станом.
*Інформація для пацієнтів*
Пацієнти повинні знати, що антибактеріальні лікарські засоби, в тому числі ванкоміцину гідрохлорид для ін'єкцій, слід застосовувати тільки для лікування бактеріальних інфекцій. Ці засоби не лікують вірусні інфекції (наприклад, звичайну застуду). Якщо лікарський засіб Ванкоміцин призначено для лікування бактеріальної інфекції, пацієнтів слід поінформувати, що, хоча зазвичай вони почуватимуться краще вже на початку курсу лікування, препарат слід продовжувати приймати точно, як призначено. Пропуски прийому або незавершення повного курсу терапії може призвести до зниження ефективності самого лікування та зростання ймовірності розвитку резистентності бактерій, що більше не піддаватимуться лікуванню ванкоміцину гідрохлоридом для ін'єкцій або іншими антибактеріальними препаратами в майбутньому.
Діарея, спричинена антибіотиками, зазвичай минає після їх відміни. Інколи після початку лікування антибіотиками у пацієнтів можуть з'явитися водянисті випорожнення з домішками крові (що супроводжується шлунковими спазмами, з підвищенням температури тіла або без), навіть через два або більше місяців після прийому останньої дози антибіотика. Якщо таке трапляється, пацієнтові слід негайно звернутися до свого лікаря.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*
Вагітність
Дослідження впливу ванкоміцину на репродуктивну здатність тварин не проводили. Невідомо, чи може ванкоміцин впливати на здатність до розмноження.
У контрольованому клінічному дослідженні оцінювалися потенційні ототоксичний та нефротоксичний вплив ванкоміцину на немовлят, коли препарат вводили вагітним жінкам для лікування серйозних стафілококових інфекцій, що супроводжувалося зловживанням наркотиками внутрішньовенно. Ванкоміцин був виявлений в пуповинній крові. Не було відзначено жодної сенсоневральної втрати слуху або нефротоксичності, пов'язаної із прийомом ванкоміцину. Одна дитина, чия мати приймала ванкоміцин у третьому триместрі, зазнала кондуктивної втрати слуху, що не було віднесено до впливу ванкоміцину. Оскільки кількість пацієнтів, які отримували лікування в цьому дослідженні, була обмежена, а ванкоміцин вводили тільки в другому і третьому триместрах, невідомо, чи завдає ванкоміцин шкоду плоду. Призначення ванкоміцину під час вагітності можливе лише за життєвими показаннями, коли очікувана користь для матері перевищує ризик для плода, при цьому необхідно контролювати концентрацію ванкоміцину в сироватці крові.
Період годування груддю
Лікарський засіб проникає у грудне молоко. Слід бути обережним під час грудного вигодовування. У зв'язку з можливою появою побічних реакцій слід прийняти рішення про

припинення прийому ванкоміцину або припинення годування груддю залежно від необхідності його застосування для матері.

*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. Швидкість інфузії 10 мг/хв або менше асоціюється з меншою частотою пов'язаних з інфузією небажаних явищ (див. розділ «Побічні реакції»). Однак пов'язані з інфузією небажані реакції можуть спостерігатися при будь-якій швидкості інфузії або концентрації.

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

<u>*Пацієнти з нормальною функцією нирок*</u>

Звичайна добова доза для внутрішньовенного введення становить 2 г, яку вводять по 500 мг кожні 6 годин або по 1 г кожні 12 годин. Кожну дозу слід вводити зі швидкістю не більше 10 мг/хв або протягом не менше 60 хвилин, залежно від того, що триває довше. Інші пов'язані з пацієнтом фактори, такі як вік або наявність ожиріння, можуть вимагати модифікації звичайної добової дози для внутрішньовенного введення.

<u>*Діти*</u>

Звичайна доза ванкоміцину становить 10 мг/кг маси тіла кожні 6 годин. Розчин слід вводити протягом не менше 60 хвилин. У цих пацієнтів може бути виправданим ретельний моніторинг концентрації ванкоміцину в сироватці крові.

*Новонароджені*

Максимальна добова доза може бути зменшена.

*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. Одну дозу слід вводити протягом 60 хвилин.

*Недоношені діти*: у недоношених дітей кліренс ванкоміцину зменшується, тому може бути потрібним збільшення інтервалів між введенням доз. Може потребуватися зниження дози через знижену функцію нирок. Рекомендується ретельний моніторинг концентрації ванкоміцину в сироватці крові у цих пацієнтів.

<u>*Пацієнти з розладами функції нирок і пацієнти літнього віку*</u>

Для пацієнтів із порушеннями функції нирок необхідна корекція дозування. Може бути потрібним більше зниження дози, ніж очікувалося, для недоношених новонароджених та літніх людей через гіршу функцію нирок.

Вимірювання концентрації ванкоміцину в сироватці крові може бути корисним в оптимізації терапії, особливо для тяжкохворих пацієнтів із порушенням функції нирок. Сироваткові концентрації ванкоміцину можна визначати за допомогою мікробіологічного аналізу, радіоімунного аналізу, флуоресцентно-поляризаційного імунного аналізу, флуоресцентного імунного аналізу або рідинної хроматографії високого тиску.

Якщо кліренс креатиніну можна виміряти або точно оцінити, дозування для більшості пацієнтів з нирковою недостатністю можна розрахувати за допомогою нижченаведеної таблиці. Величина дози ванкоміцину на добу в мг приблизно в 15 разів більша за величину швидкості клубочкової

фільтрації в мл/хв. Слід відкоригувати дозування відповідно до кліренсу креатиніну за таблицею 1.

Таблиця 1

| 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.

Таблиця не розповсюджується на лікування пацієнтів з однією функціонуючою ниркою. В таких випадках 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. При анурії рекомендована доза 1000 мг кожні 7 – 10 днів.

Коли відома концентрація креатиніну в сироватці крові, для визначення кліренсу креатиніну потрібно застосовувати нижченаведену формулу (з урахуванням статі, маси тіла та віку пацієнта). Проте, щоб отримати точний показник, кліренс креатиніну слід вимірювати.

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

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

Креатинін у сироватці крові повинен визначатися за умови стабільного стану функції нирок. В іншому разі розрахункове значення для кліренсу креатиніну може бути недостовірним. Розрахований кліренс є переоцінкою фактичного кліренсу у пацієнтів, які знаходяться в таких станах: (1) що характеризуються зниженням функції нирок, наприклад шок, тяжка серцева недостатність або олігурія; (2) при яких нормальний зв'язок між м'язовою масою і загальною масою тіла відсутній, наприклад у пацієнтів з ожирінням або із захворюванням печінки, набряками чи асцитом; (3) що супроводжуються виснаженням, недоїданням або нерухомістю.

Безпека та ефективність застосування ванкоміцину інтратекальним (інтралюмбарним або інтравентрикулярним) шляхами не встановлені. Рекомендованим методом введення ванкоміцину є переривчаста інфузія.

*Внутрішньовенне застосування*

Під час застосування розчиняють вміст флакона ванкоміцину гідрохлориду для ін'єкцій стерильною водою для ін'єкцій до концентрації ванкоміцину 50 мг/мл (див таблицю 2).

Таблиця 2

| Номінальний вміст ванкоміцину у флаконі | Об'єм розчинника |
|---|---|
| 500 мг | 10 мл |
| 1000 мг | 20 мл |

Відновлений розчин зберігати при температурі 2 – 8 °С протягом 96 годин.

Відновлений розчин потребує подальшого розведення: до розчину, що містить 500 мг у 10 мл, додають 100 мл одного з нижчезазначених інфузійних розчинників, а до розчину, що містить

1000 мг у 20 мл, додають 200 мл одного з нижчезазначених інфузійних розчинників. Потрібну дозу, розведену таким чином, слід вводити переривчастими внутрішньовенними інфузіями протягом не менше як 60 хвилин.
З мікробіологічної точки зору розчин бажано ввести негайно після розведення. Кінцева концентрація отриманого розчину ванкоміцину не має перевищувати 5 мг/мл.
Сумісність із рідинами для внутрішньовенного введення
Відновлений розчин ванкоміцину можна розводити такими інфузійними розчинниками:
- 5 % розчин глюкози для ін'єкцій;
- 5 % розчин глюкози для ін'єкцій та 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій;
- розчин Рінгера лактатний для ін'єкцій;
- розчин Рінгера лактатний для ін'єкцій та 5 % розчин глюкози для ін'єкцій;
- 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій.
Перед застосуванням розведеного розчину слід переконатися, що розчин прозорий, безбарвний і не містить механічних включень.
Лікарський засіб вводити безперервно внутрішньовенно краплинно протягом 60 хвилин.
Розчин ванкоміцину має низьку pH і може зумовити хімічну або фізичну нестабільність інших сполук при змішуванні.
Розчини ванкоміцину і бета-лактамних антибіотиків, як доведено, фізично несумісні. Ймовірність преципітації зростає зі збільшенням концентрації ванкоміцину. Рекомендується ретельно промивати системи для внутрішньовенного введення між введенням цих антибіотиків. Також рекомендується розводити розчини ванкоміцину до концентрації 5 мг/мл або менше.
Хоча інтравітреальна ін'єкція не є схваленим способом введення ванкоміцину, повідомляли про випадки преципітації після інтравітреального введення ванкоміцину і цефтазидиму для лікування ендофтальміту з використанням різних шприців та голок. Преципітати поступово розчинялися з повним очищенням склистого тіла протягом двох місяців та покращенням гостроти зору.
*Пероральне застосування*
Ванкоміцин погано всмоктується після перорального застосування, тому його можна призначати таким способом тільки для лікування псевдомембранозного коліту, спричиненого *Clostridium difficile*. Ванкоміцин не ефективний при пероральному застосуванні для лікування інших видів інфекцій.
*Дорослі:* звичайна добова доза становить від 500 мг до 2000 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.
Розчин для перорального застосування готують додаванням до вмісту флакона ванкоміцину по 500 мг близько 30 мл води. Для поліпшення смаку до розчину можна додати солодкий сироп зі смаковими добавками.
Отриманий розчин можна застосовувати перорально або вводити через назальний зонд.

*Діти.*
Лікарський засіб можна застосовувати дітям від народження.

***Передозування.***
*Симптоми.* Передозування характеризується посиленням вираженості побічних явищ.
*Лікування.* Рекомендується лікування, спрямоване на підтримання адекватної клубочкової фільтрації.
Ванкоміцин погано виводиться шляхом діалізу.
Зафіксовано, що гемофільтрація та гемоперфузія з використанням полісульфонової смоли дозволяють збільшити кліренс ванкоміцину. Середня летальна доза при внутрішньовенному введенні становить 319 мг/кг у щурів та 400 мг/кг – у мишей.
При лікуванні передозування слід враховувати можливість передозування кількох лікарських засобів, взаємодію між ними та особливості кінетики препаратів у конкретного пацієнта.

***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:* оборотна нейтропенія (зазвичай починається через 1 тиждень чи пізніше після початку терапії ванкоміцином або після отримання загальної дози більше 25 г), агранулоцитоз, тромбоцитопенія, еозинофілія, гемолітична анемія (частота невідома).

*З боку серцево-судинної системи:* серцева недостатність, артеріальна гіпотензія, флебіт, васкуліт, зупинка серця (ці реакції переважно пов'язані зі швидкою інфузією лікарського засобу), синдром Коуніса (частота невідома).

*З боку дихальної системи:* диспное, задишка.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* нудота, блювання, діарея, біль у животі, псевдомембранозний коліт, симптоми якого можуть з'являтися як під час лікування, так і після його завершення.

Зафіксовано випадки хімічного перитоніту після інтраперитонеального введення препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку гепатобіліарної системи:* підвищення активності аланінамінотрансферази, підвищення активності аспартатамінотрансферази (часто).

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* свербіж, кропив'янка, екзантема, синдром Стівенса – Джонсона, ексфоліативний дерматит, IgA-бульозний дерматит, токсичний епідермальний некроліз (дуже рідко).

У період лікування ванкоміцином у пацієнтів спостерігалися тяжкі побічні реакції з боку шкіри, включаючи синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (дуже рідко), медикаментозну шкірну реакцію з еозинофілією та системними проявами, що можуть призводити до летального кінця (див. розділ «Особливості застосування»).

*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).

*Результати лабораторних досліджень:* збільшення рівня креатиніну в сироватці крові, збільшення рівня сечовини в сироватці крові, підвищення рівня АСТ, АЛТ, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, гамма-глутамілтранспептидази, білірубіну, лейцин-амінопептидази.

*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, медикаментозні висипи з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), сльозотеча, запалення слизових оболонок.

*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, в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.
Зберігати в недоступному для дітей місці.
Відновлений розчин зберігати при температурі 2 – 8 °С протягом 96 годин.
***Несумісність.***
Було показано, що суміші розчинів ванкоміцину та бета-лактамних антибіотиків фізично несумісні. Ймовірність утворення осаду збільшується при підвищенні концентрації ванкоміцину. Рекомендується ретельно промивати системи для інфузій між введенням цих антибіотиків. Також рекомендується розводити розчини ванкоміцину до концентрації 5 мг/мл або менше.
Розведений розчин ванкоміцину має низьке значення pH, 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, барбітуратами, бензилпеніцилінами, хлортіазидом, дексаметазоном, метициліном, гепарином, амінофіліном, натрію бікарбонатом, нітрофурантоїном, новобіоцином, фенітоїном, сульфадіазином, сульфафуразол диетаноламіном, цефалоспориновими антибіотиками та фенобарбіталом.

**Упаковка.**
По 500 мг або 1000 мг ліофілізату у скляному флаконі, закупореному гумовою пробкою, спорядженою алюмінієвим обтискним ковпачком і кришкою «фліп-оф».
По 1 або 10 флаконів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**
Хайнань Полі Фарм Ко., Лтд.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**
Гуйліньян Економік Девелопмент Еріа, Мейлань Дістрікт, Хайкоу, Хайнань 571127, Китай.

**Дата останнього перегляду.** 19.06.2026