

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ВАНКОМІЦИН-ВОКАТЕ (VANCOMYCIN-VOCATE®)

Склад:

діюча речовина: ванкоміцин;

1 флакон містить діючої речовини: ванкоміцину гідрохлориду 512,5 мг у перерахуванні на ванкоміцин 500 мг.

Лікарська форма. Ліофілізат для приготування розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні засоби для системного застосування. Глікопептидні антибіотики.

Код АТС J01X A01.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

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

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

Протипоказання.

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

Спосіб застосування та дози.

Ванкоміцин застосовувати для внутрішньовенного введення при лікуванні загрозливих для життя інфекцій. У жодному разі ванкоміцин не можна вводити у вигляді болюсної ін'єкції або внутрішньом'язово через болючість та можливий некроз у місці введення.

Реакції на введення препарату можуть залежати як від концентрації розчину, що вводиться, так і від швидкості його введення. Для лікування дорослих рекомендується, щоб концентрація при введенні не перевищувала 5 мг/мл та швидкість введення не перевищувала 10 мг/хв. Окремим хворим, яким необхідно обмежувати кількість введеної рідини, можна вводити препарат з концентрацією до 10 мг/мл, але швидкість введення не має перевищувати 10 мг/хв. Висока концентрація збільшує ризик виникнення побічних реакцій на введення препарату.

Дорослі та діти віком від 12 років

Звичайна доза для внутрішньовенного введення становить 2 г на добу: по 500 мг кожні 6 годин або по 1 г кожні 12 годин. Розчин слід вводити протягом не менше 60 хв.

Діти

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

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

Діти віком від 1 місяця до 12 років: доза становить 40 мг/кг на добу, розподілені на окремі дози (10 мг/кг), які вводяться кожні 6 годин.

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

Максимальна разова доза для дітей становить 15 мг/кг, максимальна добова доза – 60 мг/кг, яка не має перевищувати добову дозу для дорослих, що становить 2 г.

Пацієнти літнього віку: можлива потреба у зниженні дози внаслідок зумовленого віком зниження ниркової функції.

Пацієнти з надмірною масою тіла: можлива потреба у коригуванні стандартної добової дози.

Пацієнти з печінковою недостатністю: не потребують коригування добової дози.

Пацієнти з порушенням функції нирок: слід відкоригувати дозування відповідно до кліренсу креатиніну за нижченаведеною таблицею:

Кліренс креатиніну, мл/хв	100	90	80	70	60	50	40	30	20	10
Доза ванкоміцину, мг/добу	1545	1390	1235	1080	925	770	620	465	310	155

Коли відома концентрація креатиніну в сироватці крові, застосовувати таку формулу (з урахуванням статі, маси тіла та віку пацієнта) для визначення кліренсу креатиніну. Розрахунковий кліренс креатиніну (мл/хв) лише визначають, а точний показник кліренсу креатиніну слід вимірювати.

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

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

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

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

Для пацієнтів зі значною нирковою недостатністю рекомендується призначати підтримуючу дозу 250-1000 мг з перервою у кілька днів, а не щоденно.

Режим дозування при проведенні гемодіалізу.

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

Вміст креатиніну у сироватці крові має бути постійним показником функції нирок. Рекомендується аналізувати сироваткові концентрації ванкоміцину 2-3 рази на тиждень. Їх слід вимірювати на другий день терапії безпосередньо перед введенням наступної дози та через 1 годину після завершення інфузії. Терапевтична концентрація ванкоміцину має становити 30-40 мг/л (максимум – 50 мг/л) через 1 годину після завершення інфузії, мінімальна концентрація (перед наступним введенням) – 5-10 мг/л. У разі перевищення зазначених показників рекомендується перегляд дозування.

Тривалість терапії залежить від ступеня важкості інфекційного захворювання та від швидкості знищення збудника захворювання.

Приготування розчину

Розвести вміст флакона по 500 мг у 10 мл стерильної води для ін'єкцій; концентрація отриманого розчину становить 50 мг/мл. Потрібне подальше розведення: до розчину, що містить 500 мг ванкоміцину, слід додати щонайменше 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій або 5 % розчину глюкози для ін'єкцій відповідно.

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

Стабільність розчинів

Відновлені розчини (після розведення водою для ін'єкцій) стабільні 24 години при температурі 25 °С та 96 годин при температурі 2-8 °С.

Після подальшого розведення 5 % розчином глюкози для ін'єкцій або 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій отримані розчини можна зберігати у холодильнику при температурі 2-8 °С протягом 48 годин, при температурі 25 °С протягом 24 годин.

Введення внутрішньо

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

Розчин для застосування внутрішньо слід 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.

Побічні реакції.

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

З боку серцево-судинної системи: виражена артеріальна гіпотензія, флебіт, васкуліт, серцева недостатність, зупинка серця (ці реакції переважно пов'язані зі швидкою інфузією препарату).

З боку нервової системи: запаморочення, парестезія.

З боку нирок та сечових шляхів: нефротоксична дія з розвитком ознак ниркової недостатності, інтерстиціального нефриту (у пацієнтів, які приймали одночасно з ванкоміцином аміноглікозиди або мали дисфункцію нирок в анамнезі). При припиненні лікування ванкоміцином азотемія зникала майже у всіх пацієнтів.

З боку крові та лімфатичної системи: нейтропенія (можлива зворотна нейтропенія, вона зазвичай починається через 1 тиждень або пізніше після введення терапії ванкоміцином або після отримання загальної дози 25 г або більше), лейкопенія, тромбоцитопенія, еозинфілія, агрунулоцитоз.

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

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

З боку шкіри та підшкірних тканин: свербіж, кропив'янка, екзантема, синдром Лайєлла, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний ексфолюативний дерматит, лінійний (IgA) бульозний дерматоз, висипання з еозинфілією та системними симптомами (DRESS-синдром).

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: м'язові спазми (реакція, пов'язана з інфузією).

З боку дихальної системи: диспное, задишка.

З боку органів слуху і рівноваги: шум або дзвін у вухах, зниження гостроти слуху, вертиго. Ототоксичний вплив спостерігався найчастіше при застосуванні препарату у високих дозах або при одночасному введенні з іншими лікарськими засобами ототоксичної дії та при знижених функціях нирок чи ушкодженнях слуху.

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

Результати лабораторних досліджень: збільшений рівень креатиніну в сироватці крові, збільшений рівень сечовини сироватки, підвищення рівнів АСТ, АЛТ, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, гамма-глутаміл транспептидази, білірубину, лейцин-амінопептидази.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

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

Діти.

Застосовувати дітям від народження.

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

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

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

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

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

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

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

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

Тривале застосування ванкоміцину може призвести до розвитку резистентних мікроорганізмів та грибів.

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

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

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

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

Ванкоміцин чинить подразнювальну дію на тканини, його слід вводити тільки внутрішньовенно краплинно. Для зниження ризику виникнення тромбофлебіту інфузія має бути повільною (щонайменше 60 хв), при наступних введеннях препарату треба обирати інше місце вколювання голки.

У випадку екстравазації може розвинутися некроз м'яких тканин.

При призначенні препарату пацієнтів із захворюванням нирок і порушенням слуху, а також тим, які отримують одночасно аміноглікозиди, рекомендується контролювати функції нирок і слуху, концентрацію ванкоміцину в сироватці крові; у разі необхідності корегувати дозу Ванкоміцину-Вокате.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Унаслідок синегічної дії з гентаміцином максимальну дозу ванкоміцину слід обмежити 500 мг через кожні 8 годин.

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

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ванкоміцин є антибіотиком з групи глікопептидів. Механізм бактерицидної дії препарату зумовлений пригніченням синтезу клітинної стінки бактерій. Препарат є активним відносно грампозитивних бактерій: *Staphylococcus spp.*, (включаючи *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, у тому числі метицилінорезистентні штами), *Streptococcus spp.*, (включаючи *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*), *Enterococcus faecalis*, *Listeria spp.*, *Clostridium spp.*, (у тому числі *Clostridium difficile*) *Corynebacterium diphtheriae*, *Actinomyces spp.*, *Bacillus spp.*, *Lactobacillus spp.* До ванкоміцину *in vitro* чутливі *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus species*, *Actinomyces species*, *Clostridium species*, *Bacillus species*. Ванкоміцин не активний *in vitro* відносно грамнегативних бактерій, грибів та мікобактерій.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після внутрішньовенного введення ванкоміцину концентрація у плазмі крові становить приблизно 63 мг/л одразу після інфузії, 23 мг/л – через 2 години та 8 мг/л – через 11 годин після закінчення введення.

Розподіл. Майже 55 % введеного ванкоміцину зв'язується з білками плазми крові. Після внутрішньовенного введення інгібуюча концентрація ванкоміцину виявляється у плевральній, перитонеальній, перикардальній, асцитичній, синовіальній рідинах, у сечі, у серцевому м'язі та серцевих клапанах. Ванкоміцин погано проникає через мозкові оболонки у нормі, але добре – при їх запаленні.

Виведення. Середній період напіввиведення ванкоміцину з плазми крові становить 4-6 годин у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Приблизно 75% прийнятої дози виводиться із сечею шляхом гломерулярної фільтрації протягом перших 24 годин. Дуже незначна частина ванкоміцину виводиться з жовчю. У пацієнтів з порушеною функцією нирок виведення ванкоміцину уповільнюється. У хворих з анурією середній період напіввиведення становить 7,5 доби.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок (ліофілізат) колір якого може бути від білого до світло-бежевого або до світло-рожевого.

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

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

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у захищеному від світла місці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 1 або по 10 флаконів з ліофілізатом по 500 мг у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АНФАРМ ХЕЛЛАС С.А., Греція/ANFARM HELLAS S.A., Greece.

Місцезнаходження.

Схіматарі (Беотія), 32009, Греція/Sximatari Viotias, 32009, Greece.

Заявник.

Фармацевтична компанія «ВОКАТЕ С.А.», Греція.

Pharmaceutical company «VOCATE S.A», Greece.

Місцезнаходження.

вул.Гунарі, 150

16674 Гліфада

Афіни. Греція.

150 Gounari str.,

16674 Glifada

Athens. Greece.