

核准日期:2007年05月31日
修改日期:2009年07月06日, 2010年08月26日, 2015年10月15日, 2015年11月27日,
2019年06月11日, 2020年12月30日, 2021年06月25日, 2021年07月08日,
2021年10月14日

来可信®

注射用盐酸万古霉素说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

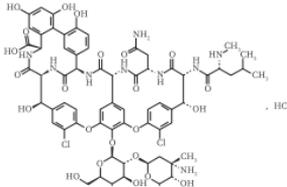


【药品名称】

通用名称:注射用盐酸万古霉素
英文名称:Vancomycin Hydrochloride for Injection
汉语拼音:Zhushuyong Yansuan Wangumaisu

【成份】本品主要成份为盐酸万古霉素。

化学名称: (S_A)-(3S,6R,7R,22R,23S,26S,36R,38aR)-44-[[2-O-(3-氨基-2,3,6-三脱氧-3-C-甲基-α-L-来苏己吡喃糖基)-β-D-葡萄糖基]-3-氨基-3-甲氧基-10,19-二氧-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38a-十四氢-7,22,28,30,32-五羟基-6-[(2R)-4-甲基-2-(甲氧基)戊氧基]-2,5,24,38,39-五氧代-22H-8,11,18,21-二亚乙基-23,36-(亚氨基亚甲基)-13,16:31,35-二亚甲基-1H,16H-1,6,9]氧杂二氮杂环十六烷并[4,5-*m*] [10,2,16]-苯并氧杂二氮杂环二十四烷-26,6-羧酸盐酸盐。



分子式: C₆₆H₇₆Cl₂N₁₀O₂₄·HCl

分子量: 1485.71

辅料:甘露醇、氢氧化钠。

【性状】本品为白色或类白色粉末或疏松块状物。
【适应症】本品静脉滴注适用于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌及其他细菌所致的感染:败血症、感染性心内膜炎、骨髓炎、关节炎、灼伤、手术创伤等浅表性继发感染、肺炎、肺脓肿、脓胸、腹膜炎、脑膜炎。

本品可口服用于艰难梭状芽孢杆菌引起的抗生素相关的伪膜性结肠炎以及葡萄球菌性小肠结肠炎,而注射给药尚未证明对于这两种适应症有效。万古霉素口服对于其他类型的感染无效。

【规格】0.5g(50万单位)(按C₁₇H₁₇ClN₂O₁₁计)

【用法用量】静脉滴注:通常用盐酸万古霉素每天2g(效价),可分为每6小时500mg或每12小时1g,每次静滴在60分钟以上,可根据年龄、体重、症状适量增减。老年人每12小时500mg或每24小时1g,每次静滴在60分钟以上;儿童、婴儿每天40mg/kg,分2-4次静滴,每次静滴在60分钟以上,新生儿每12小时500mg或每24小时1g,每次静滴在60分钟以上,出生一周至一月新生儿每8小时给药一次,每次静滴在60分钟以上。

配制方法为在含有本品0.5g的小瓶中加入10mL注射用水溶解,再以至少100mL的生理盐水或5%葡萄糖注射液稀释,静滴时间在60分钟以上。配制后的溶液应尽早使用。

口服:本品口服给药适用于治疗艰难梭状芽孢杆菌引起的抗生素相关的伪膜性结肠炎以及葡萄球菌性小肠结肠炎。对于其他类型的感染,万古霉素口服无效。常用的成人每日总剂量为500mg-2g,分3-4次口服,治疗7-10天。儿童每日总剂量为40mg/kg,分3-4次口服,治疗7-10天。每日总剂量不应超过2g,所需剂量用30mL水稀释后服用。稀释后的药物亦可加入常用的调味糖浆以改善口感。稀释后的药物也可通过鼻饲管给药。

【不良反应】 重大不良反应:

- 1) 休克、过敏样症状(少于0.1%):因可产生休克、过敏样症状(呼吸困难、全身潮红、浮肿等),所以应留心观察,若出现症状则停止给药,采取适当处理措施。
- 2) 急性肾功能不全(0.5%):间质性肾炎(频率不明):因可出现急性肾功能不全、间质性肾炎等重要的肾功能损害,所以有必要进行定期检查,若出现异常最好停止给药,若必须继续用药,则应减低药量慎重给药。
- 3) 多种血细胞减少(少于0.1%)、无粒胞血症、血小板减少(频率不明):因可出现再障、无粒胞血症、血小板减少,若发现异常则停止给药,采取适当处理措施。
- 4) 皮肤黏膜综合征(Stevens-Johnson综合征、中毒性表皮坏死脱皮(Lyell综合征)、脱屑性皮炎(频率不明):因可出现皮肤黏膜综合征(Stevens-Johnson综合征)、中毒性表皮坏死脱皮(Lyell综合征)、脱屑性皮炎,所以应留心观察,若出现此种症状则停止给药,采取适当处理措施。
- 5) 第8脑神经损伤(少于0.1%):因可出现眩晕、耳鸣、听力低下等第8脑神经损伤症状,所以有必要进行听力检查,而且若上述症状出现最好停止给药,若必须继续用药,则应慎重给药。
- 6) 伪膜性结肠炎(频率不明):因可出现伴有血便的伪膜性结肠炎等严重的肠炎,所以在出现腹痛、腹泻症状时停止给药,采取适当处理措施。
- 7) 肝功能损害、黄疸(频率不明):因可出现AST(GOT)、ALT(GPT)、AFP的上升,黄疸,所以有必要进行定期检查,若出现异常应停止给药,采取适当处理措施。

其他不良反应:

种类/频率	0.1-2%	少于0.1%	频率不明
过敏	皮疹、瘙痒、潮红	荨麻疹、颜面潮红	线状IgA水疱症
肝脏	AST(GOT)、AFP、ALT(GPT)上升	LDH、γ-GTP、LAP上升	
肾脏	BUN、肌酐上升		
血液	贫血(血红蛋白减少)、白血球减少、血小板减少、嗜酸性粒细胞增多		
消化系统		腹泻、暖气	呕吐、腹痛
其他	发热	静脉炎、血管痛	皮肤血管炎、寒战、注射部位痛

【禁忌】对本品有既往过敏性休克史的患者禁用。

下列患者原则不予给药,若有特殊需要慎重:

1. 对本品、替考拉宁及糖肽类抗生素、氨基糖苷类抗生素有既往过敏史患者。
2. 因糖肽类抗生素、替考拉宁或氨基糖苷类抗生素所致耳聋及其他耳聋患者(可使耳聋加重)。

下列患者应慎重给药:

1. 肾功能损害患者(因排泄延迟,药物蓄积应以监测血中药物浓度慎重给药。参见【药代动力学】)。
2. 肝功能损害患者(可加重功能损害)。
3. 老年患者(参见【老年用药】、【药代动力学】)。
4. 低出生体重儿、新生儿(参见【儿童用药】、【药代动力学】)。

【注意事项】 基本注意事项

1. 本品对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌所致感染明确有效,但对葡萄球菌肠炎非口服用药,其有效性尚未明确。

2. 用药期间希望能监测血液浓度。

有关用法和用量:

1. 快速推注或短时间内静滴本品可使组胺释放出现红人综合征(面部、颈项红斑性充血、瘙痒等)、低血压等副作用,所以每次静滴应在60分钟以上。

2. 肾功能损害及老年患者应调整用药量和用药间隔,监测血中药物浓度慎重给药(参见【老年用药】、【药代动力学】)。

3. 为防止使用本品后产生耐药菌,原则上应明确细菌的敏感性,治疗时应在必要的最小期间内用药使用上的注意。

【配药】:目前已明确本品与下列注射剂混合使用引起药物变化,所以不能混注。与茶碱、5-氟尿嘧啶混合后可引起外观改变,时间延长药物效价可显著降低。

给药:

1. 因可引起血栓性静脉炎,所以应十分注意药液的浓度和静滴的速度,再次静滴时应更换静滴部位。

2. 药液渗漏于血管外可引起坏死,所以在给药时应慎重,不要渗漏于血管外。

【给药途径】:肌肉内注射可伴有疼痛,所以不能肌注。

其他注意事项:

1. 国外有快速静滴本品引起心跳停止的报道。

2. 在一些艰难梭状芽孢杆菌引起的伪膜性结肠炎患者中,口服多剂万古霉素治疗后,有出现具有临床意义的血清药物浓度升高的报告。

【孕妇及哺乳期妇女用药】 孕妇和怀疑妊娠的妇女,妊娠给药相关的安全性尚未明确。哺乳母亲应避免给药,若必须给药则应停止哺乳(本品可经母乳分泌)。

【儿童用药】

少儿肾脏处于发育阶段,特别是低出生体重儿、新生儿,其血中药物半衰期延长,血药高浓度持续时间较长,所以应监测血液浓度,慎重给药。

【老年用药】

老年人由于肾功能减弱,给药前和给药中应检查肾功能,根据肾功能减弱的程度调节用药量和用药间隔,检测血液浓度,慎重给药。

【药物相互作用】

药物名称	临床症状及处置方法	机理及危险因素
全身麻醉药 磺胺妥钠等	同时给药时可出现红斑、组胺样潮红、过敏反应等副作用。 在全身麻醉开始前1小时停止静滴本品。	机理:全身麻醉有致过敏释放组胺的作用,本品也有释放组胺作用,但其相互作用的机理不明。
有肾毒性和耳毒性的药物 氨基糖苷类抗生素 阿米卡星、妥布霉素等 含铂抗肿瘤药物 顺铂、铂类等	可引起肾功能,听觉的损害及加重,所以应避免联用,若必须合并用药应慎重给药。	机理:两种药物均具有肾毒性和耳毒性,其相互作用的机理不明。 危险因素:肾功能损害、老年人及长期用药患者。
有肾毒性药物 两性霉素B 环孢霉素	可引起肾功能的损害及加重,所以应避免联用,若必须合并用药应慎重给药。	机理:两种药物均具有肾毒性,其相互作用的机理不明。 危险因素:肾功能损害、老年人及长期用药患者。

【药物过量】

症状:可出现急性肾功能不全等肾脏损害。耳聋等第8脑神经损害等症。

处理:有使用HPM进行血液透析后血液浓度下降的报道。

【药理毒理】 药理作用

万古霉素主要通过抑制细胞壁的生物合成发挥杀菌作用。另外,万古霉素能改变细菌细胞膜的通透性和RNA合成。万古霉素与其他抗生素无交叉耐药性。在体外,万古霉素对革兰阴性的芽孢杆菌、分枝杆菌和真菌无活性。

在体外,万古霉素和氨基糖苷类抗生素联合应用对金黄色葡萄球菌、牛链球菌、肠球菌、草绿色链球菌具有协同作用。

在体外和临床试验中,万古霉素对以下菌属的大多数微生物均有抗菌活性:

革兰阳性需氧菌:

类白喉菌

肠球菌 (如粪肠球菌)

葡萄球菌, 包括金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌 (包括耐甲氧西林株)

牛链球菌

草绿色链球菌

已获得以下体外数据,但其临床意义尚不明确:

在体外试验中,万古霉素对以下链球菌中大多数菌株(≥90%)的最小抑菌浓度(MIC)≤1 mcg/mL,对以下其他微生物中大多数菌株(≥90%)的最小抑菌浓度(MIC)≤4mcg/mL,尚未在充分且良好对照的临床试验中证实万古霉素治疗此类细菌所致临床感染的安全性和有效性。

革兰阳性需氧菌:

李斯特菌

化脓性链球菌

肺炎链球菌 (包括耐青霉素株)

志贺菌

革兰阳性厌氧菌:

梭状芽孢杆菌

乳杆菌属

药物敏感性试验方法:

适用时,临床微生物学实验室应提供当地医院和诊所所用抗菌药物体外药敏试验结果的定期累积报告,其中应描述医院和社区获得性病原体的药敏概况。这些报告有助于医生选择用于治疗抗菌药物。

稀释法:

通常采用定量方法测定抗菌药物的MIC值。MIC值可用于估计细菌对于抗菌药物的敏感性。应采用标准试验方法(液体培养基,琼脂/或微稀释法)测定MIC值。MIC值应该根据表1中的标准进行判读。

扩散法:

也可采用测量抑菌圈直径的定量法重复估算细菌对抗菌药物的敏感性。应采用标准试验方法测定抑菌圈直径。操作为:用30mcg万古霉素浸透纸片血碟,以检测微生物对万古霉素的敏感性。表1提供了平板扩散的折点。

【药理学】 万古霉素敏感性判读标准

病原微生物	最小抑菌浓度(mcg/mL)			平板扩散抑菌圈直径(mm)		
	敏感(S)	中介(I)	耐药(R)	敏感(S)	中介(I)	耐药(R)
肠球菌	≤4	8-16 ^a	≥32	≥17 ^b	15-16 ^b	≤14 ^b
金黄色葡萄球菌 ^{c,d}	≤2	4-8	≥16	-	-	-
凝固酶阴性葡萄球菌 ^{e,f}	≤4	8-16	≥32	-	-	-
除肺炎链球菌外的链球菌	≤1 ^g	-	-	≥17 ^h	-	-

a当MIC在8至16 mcg/mL时,进一步应用标准方法测定分离株是否对万古霉素耐药。

b平板应放置24小时,于透射光下观察,测量完全抑制的抑菌圈直径(通过肉眼观察),也包括抑菌的直径。抑菌圈的边界没有明显的、肉眼可见的菌落生长。忽略在抑菌圈边界的、仅可借助显微镜下观察到的可能的微小菌落生长。任何在抑菌圈内出现的可辨别的菌落生长均可认为是对于万古霉素耐药。位于中介区间的微生物应通过标准稀释法再次测定。

c在应用稀释法时,应测定所有葡萄球菌分离株的敏感性。对方古霉素的检测中,血碟扩散法的结果是不可信的,因为其不能将金黄色葡萄球菌从中介的分离株中区分开,同时也不能将凝固酶阴性葡萄球菌从万古霉素敏感、万古霉素耐药的中介的分离株中区分开。

d任何金黄色葡萄球菌分离株,如果万古霉素的最小抑菌浓度≥8 mcg/mL时,应送往参考实验室。

e任何凝固酶阴性葡萄球菌分离株,如果万古霉素的最小抑菌浓度≥32 mcg/mL时,应送往参考实验室。

f任何分离株的罕见发生首先排除了定义为“敏感”的其他分类。对结果提示为非敏感时的分离株,应确认菌种和万古霉素敏感性检测结果。如果结果可以确认,应送往参考实验室。

g判读标准仅适用于含2-5%溶解马血并经阳离子校正的Mueller-Hinton肉汤进行的试验。

h 判读标准仅适用于含5%去纤维蛋白羊血并以5%CO₂孵育的Mueller-Hinton琼脂进行的试验。
 报告结果为敏感(S)时表示, 抗菌药在感染部位达到通常可达到的浓度时很可能能够抑制微生物生长。报告为中度敏感(I)则表示结果可疑, 如果微生物对替代药物、临床可得药物不够敏感, 应该重复检测。此分类意味着在药理学性集的身体部位或高剂量使用该药物时, 此类药物具有临床适用性。此分类也提供了一个缓冲地带, 以免因细小的未能控制的技术因素导致判读时出现大的偏差。报告结果为耐药(R)表示, 抗菌药物即使在感染部位达到通常可达到的浓度, 也可能无法抑制病原体生长, 应选择其他疗法。

质量控制:
 标准化药敏试验方法需使用实验室控制来监控和确保试验用品、试剂和试验操作人员技术的准确性和精确性。标准万古霉素粉末应得出如表2所示的MIC值。使用30 mcg万古霉素血液的扩散法应达到表2的标准。

表2 万古霉素体外敏感性试验质量控制范围

微生物(ATCC#)	MIC范围(mcg/mL)	血碟扩散范围(mm)
粪肠球菌(29212)	1-4	不适用
金黄色葡萄球菌(29213)	0.5-2	不适用
金黄色葡萄球菌(25923) ^a	不适用	17-21
肺炎链球菌(49619) ^{b,c}	0.12-0.5	20-27

a 检测肠球菌对万古霉素敏感性的质控菌株和判读标准。
 b 判读标准仅适用于含2-5%溶解马血并经过离子校正的Mueller-Hinton肉汤进行的试验。血碟扩散的判读标准仅适用于含5%去纤维蛋白羊血并以5%CO₂孵育的Mueller-Hinton琼脂进行的试验。
 c 检测除肺炎链球菌外的链球菌对万古霉素敏感性的质控菌株和判读标准。

毒理学研究:
 遗传毒性: 在标准试验中未见万古霉素有致突变性。
 生殖毒性: 尚未进行万古霉素的生育力研究。致畸研究中, 大鼠和兔分别给予相当于人用剂量5倍和3倍的万古霉素时, 未见对胎儿造成伤害。

致癌性: 尚未进行动物长期研究以评估万古霉素的致癌性。
 其他毒性: 犬静脉注射万古霉素25 mg/kg, 给药浓度为25 mg/mL, 给药速度为13.3 mL/min, 出现了低血压和心动过缓。
 大鼠和小鼠静脉注射万古霉素的中毒致死剂量分别为319 mg/kg和400 mg/kg

【药代动力学】 血中浓度监测:
 为确保药物有效性, 避免副作用的产生, 对长期使用本药患者、低出生体重儿、新生儿和幼儿、可与引起肾、听力损害的药品(氨基糖苷类抗生素等)联用的患者最好能够监测其血药浓度。静滴结束1-2小时后血中浓度为25-40μg/mL, 最低血药浓度(谷浓度, 下次给药前值)不要超过10μg/mL, 有报道指出静滴结束1-2小时后血中浓度为60-80μg/mL以上, 最低血药浓度持续超过30μg/mL以上, 可出现肾、听力损害等副作用。

肾功能损害患者的给药:
 肾功能损害患者同健康人相比, 血中药物浓度的半衰期延长, 有必要对其用量加以修正, 从图1根据肌酐清除率可计算出给药量的修正值。

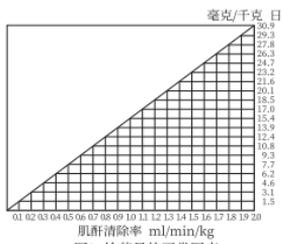


图1 给药量的正常图表

血中浓度: (1) 健康成年人(静滴时血浆中药物浓度和药代动力学参数)

表1 药代动力学参数(健康成人, 60分钟静滴)

记号	给药量(g)	n	Cmax(μg/mL)	AUC 0-∞(μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
●	0.5	6	23.0	85	4.29
○	1.0	6	49.5	166	5.23

(测定法: bioassay)(mean)

(2) 儿童患者(静滴时血浆中药物浓度和药代动力学参数)

表2 药代动力学参数(儿童患者, 60分钟静滴)

记号	NO	年龄	Cmax(μg/mL)	AUC 0-∞(μg·hr/mL)	T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (hr)	CL(mL/min/kg)	Vc(L/kg)
○	1	1岁	29.0	78	0.29	2.52	2.13	0.21
●	2	1岁10个月	27.0	75	0.31	3.21	2.23	0.22
△	3	2岁1个月	20.7	59	0.51	2.08	2.81	0.44
▲	4	2岁9个月	19.8	67	0.65	5.70	2.49	0.43
□	5	11岁	49.1	113	0.29	4.17	1.47	0.16
mean	—	—	24.1	78	0.41	3.54	2.23	0.29

给药量: 10mg(效价)/kg, 每日3-4次, 60分钟静滴

(测定法: FPIA(荧光偏振测定法))

(3) 低出生体重儿患者(药代动力学参数)

低出生体重儿, 特别是体重1000g以下的超低出生体重儿其半衰期明显延长。

表3 药代动力学参数(低出生体重儿患者, 60分钟静滴)

NO.	(周)	日龄(日)	体重(g)	SCR(mg/dL)	给药量 ^① (mg/kg/日)	Cmax ^② (μg/mL)	T _{1/2} (hr)	CL(mL/kg/min)	Vc(L/kg)
1	25	19	442	0.6	15×1	22.8	11.01	0.867	0.769
2	26	10	472	1.9	15×1	35.1	29.42	0.281	0.627
3	30	31	708	0.7	25×1	39.3	19.70	0.549	0.908
4	28	20	735	1.0	15×1	28.3	20.78	0.819	0.297
5	30	40	790	0.6	25×1	58.8	8.22	0.657	0.257
6	29	19	1064	0.8	25×1	44.7	8.51	0.915	0.477
7	32	17	1188	0.7	25×1	50.8	9.06	1.028	0.417
8	33	11	1512	0.7	17.5×2	46.5	8.19	0.753	0.359
9	38	19	1844	0.4	17.5×2	25.2	10.32	0.982	0.875
10	43	10	2060	0.5	20×2	62.2	7.99	0.745	0.212

注1: 给药量: 15~25mg(效价)/kg, 5次, 60分钟静滴

非认可的用法用量[本品认可的用法用量: 新生儿每次给药量10-15mg/Kg, 出生一周内的新生儿每12小时给药一次, 出生一周至一月新生儿每8小时给药一次, 每次静滴在60分钟以上。]

注2: 二次给药的结果

(4) 老年人(静滴时血浆中药物浓度和药代动力学参数)

表4 年龄与肌酐清除率的关系

NO	年龄(岁)	Ccr(mL/min)
1	84	19.3
2	87	21.0
3	73	34.4
4	78	51.3
5	74	62.6
6	74	62.7

表5 药代动力学参数(老年人, 60分钟静滴)

患者群	n	年龄(岁)	体重(kg)	Ccr(mL/min)	Cmax(μg/mL)	AUC 0-∞(μg·Hr/mL)	T _{1/2} (Hr)
老年人	6	78.3	34.8	41.9	22.6	186	12.99
健康成人	6	22.0	62.7	115.0	38.0	110	2.98

给药量: 10mg(效价)/kg, 60分钟静滴 (平均值)

(测定法: FPIA(荧光偏振测定法))

注1: 非认可的用法用量, [本品认可的用法用量: 老年人每12小时500mg或每24小时1g, 每次静滴在60分钟以上]

(5) 肾功能损害患者(静滴时血浆中药物浓度和药代动力学参数)

肾功能减退会伴有半衰期延长。AUC增高, 所以有必要根据肾功能损害的程度调节给药量和给药间隔。

(微克/毫升)

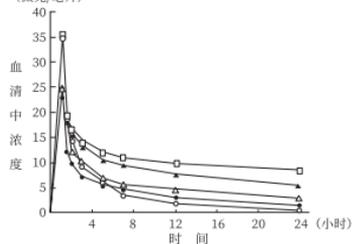


图5 血清中浓度(肾功能损害患者, 60分钟静滴)

表6 药代动力学参数(肾功能损害患者, 60分钟静滴)

记号	患者群	Ccr(mL/min)	n	Cmax(μg/mL)	AUC 0-∞(μg·hr/mL)	T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (hr)
○	健康成人	70≤Ccr	4	34.53	90.4	0.32	3.08
●	肾功能损害A群	50≤Ccr<70	4	22.60	95.4	0.43	7.41
△	肾功能损害B群	30≤Ccr<50	5	22.85	163.2	0.70	10.73
▲	肾功能损害C群	15≤Ccr<30	4	24.99	374.8	0.49	20.22
□	肾功能损害D群	Ccr<15	6	35.13	682.8	0.38	35.49

给药量: 0.5g(效价), 60分钟静滴 (平均值)

(测定法: FPIA(荧光偏振测定法))

分布: 本品能渗透进入骨髓、骨组织、关节液和腹水中, 另外脑膜炎时本品也能渗透进入脑脊液。
 代谢: 静滴后72小时90%以上本药未经变化从尿中排出, 本品的代谢产物不明。
 排泄: 本品主要经肾小球滤过排出, 健康成年人以500mg(效价), 1.0(效价)(各n=6)经60分钟静滴后其累积尿中排泄率在静滴结束后24小时约为给药量的85%, 静滴后72小时为给药量的90%以上, 总的清除率为10mL/min。

其他: 血清蛋白结合率: 健康成年人以1.0g(效价)本品静滴时用离心滤过法测定其血清蛋白结合率为34.3%。

【贮藏】 密封, 在30°C以下保存。

【包装】 中硼硅玻璃管制注射剂瓶, 注射用冷冻干燥无菌粉末用氯化丁基橡胶塞和抗生素瓶用铝塑组合盖, 1瓶/盒。

【有效期】 24个月

【执行标准】 YBH07902021

【批准文号】 国药准字H20033366



【药品上市许可持有人】

名称: 浙江医药股份有限公司新昌制药厂

注册地址: 浙江省新昌县城关镇环城东路59号

邮编: 312500 电话: 0575-86026388

【生产企业】

企业名称: 浙江医药股份有限公司新昌制药厂

生产地址: 绍兴市新昌县城关镇新昌大道东路98号

传真: 0575-86026388 网址: www.zmc.top