

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】

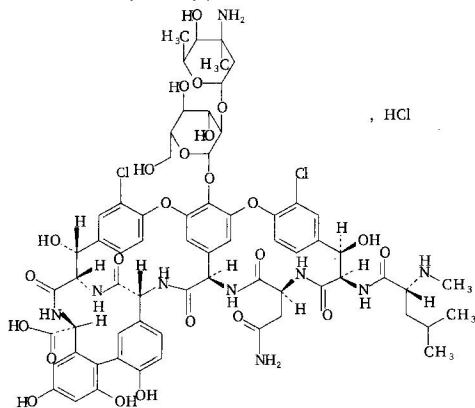
通用名称:注射用盐酸万古霉素

英文名称:Vancomycin Hydrochloride for Injection

汉语拼音:Zhushheyong Yansuan Wangumeisu

【成份】本品活性成份为盐酸万古霉素,其化学名称:(Sa)-(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]氧]-3-(氨基甲酰甲基)-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-(甲氨基)戊酰氨基]-2,5,24,38,39-五氧代-22H-8,11:18,21-二亚乙烯基-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-羧酸盐。

化学结构式:



分子式: $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24} \cdot HCl$

分子量: 1485.71

辅料: 维生素C

【性状】本品为白色或类白色粉末或疏松块状物。

【适应症】本品静脉滴注主要用于治疗对甲氧西林耐药的葡萄球菌引起的感染,对青霉素过敏的患者及不能使用其他抗生素包括青霉素、头孢菌素类,或使用后治疗无效的葡萄球菌、肠球菌和棒状杆菌、类白喉杆菌属等感染患者,如心内膜炎、骨髓炎、败血症或软组织感染等。也可用于防治血液透析患者发生的葡萄球菌属所致的动、静脉血分流感染。本品口服用于治疗由于长期服用广谱抗生素所致难辨梭状杆菌引起的伪膜性结肠炎或葡萄球菌性肠炎。

【规格】0.5g(50万单位)(按 $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$ 计)

【用法用量】**静脉滴注:**点滴引起的副作用与药物浓度及输液速度有关,成人建议用量0.5万单位/ml,给药速度不高于1万单位/min,对某些需要限制液体的病人,可采用最高不超过1万单位/ml的浓度,但采用高浓度可能增加相应的不良反应,然而不论采用何种浓度均有可能发生不良反应。

肾功能正常的病人 成人:每日常用剂量为200万单位,可分为每6小时50万单位或每12小时100万单位,临用前先用10ml注射用水溶解50万单位,再用100ml或100ml以上0.9%氯化钠或5%葡萄糖注射液稀释,每次静脉滴注时间至少60分钟以上或应以不高于1万单位/min的速度给药。特殊情况请遵医嘱。

儿童:每次总量1万单位/kg,每6小时滴注一次,每次给药时间至少为60分钟以上。

婴儿及新生儿:每日剂量可能较低。新生儿及婴儿,初用剂量建议为每公斤体重1.5万单位,以后为每公斤体重1万单位;出生一周的初生儿,每12小时给药一次,而出生一周后至一月者,则每8小时一次,每次给药时间至少60分钟以上。此类病人,应密切监测其万古霉素的血清浓度。

肾功能不全及老年病人 肾功能不全病人,剂量必须调整。如果肌酐清除率可测出或可准确估计,对大多数肾功能受损的病人,所用剂量可用下表计算出来。万古霉素每日剂量以万单位为单位计,约为肾小球过滤率(ml/min)的15倍(参看下表)。

肾功能不全病人所用万古霉素剂量表:(摘自moellering et al):

肌酐清除率(ml/min)	万古霉素剂量(万单位)/24hr	肌酐清除率(ml/min)	万古霉素剂量(万单位)/24hr
100	154.5	50	77
90	139	40	62
80	123.5	30	46.5
70	108	20	31
60	92.5	10	15.5

即使对肾功能有轻度至中度不全的病人,其初次剂量亦应不少于每kg体重1.5万单位。

上表不适用于功能性无肾患者,对此类患者初始剂量应为1.5万单位/kg体重,以便立即达到治疗血清浓度。给予剂量为1900单位/kg/24hr以维持稳定浓度,对于严重肾功能不全患者,由于给予25万单位至100万单位单一剂量较为方便,可能数天才给药一次,而不是以每天需求为准。无尿患者,建议在7日至10日内,仅给予100万单位的剂量。

当已有血清肌酐数据者,以下的公式(根据患者的性别、体重、年龄)可算出肌酐清除率(ml/min),计算出的肌酐清除率为推算值。

男性:
$$\frac{\text{体重(公斤)} \times (140 - \text{年龄})}{72 \times \text{血清肌酐浓度(mg/dl)}}$$

女性: $0.85 \times$ 以上数据

血清肌酐应代表在稳定状态下的肾功能,否则肌酐清除率值不能采用。下列情况常会导致对病人的清除率估计过高(1)具有肾功能减退表现,如休克、严重心功能衰竭或尿量减少。(2)肌肉与体重不呈正常比例,如肥胖患者或肝病、水肿、腹水患者。(3)伴有衰弱、营养不良或无活动能力者。

口服方法:由难辨梭状杆菌 *C. difficile* 引起的与使用抗生素有关的伪膜性结肠炎,成人常用每日总剂量为50万单位至200万单位,分3至4次服,连服7天至10天。儿童每日总剂量为每公斤体重4万单位,分3至4次服用,连服7天至10天。每日总剂量不能超过200万单位,所需剂量用30ml饮用水稀释后,由病人饮用。稀释后的药物亦可经鼻给药,普通有香味的糖浆,也可加入溶液中,以改善口服液的味道。

【不良反应】**静滴引起的副作用:**快速静滴万古霉素时或之后,可能发生类过敏反应,包括低血压、喘息、呼吸困难、荨麻疹或瘙痒。快速静滴亦可能引起身体上部的潮红(“红颈”)或疼痛及胸部和背部的肌肉抽搐。这些反应通常在20分钟内即可解除,但亦有可能持续数小时。若万古霉素采用60分钟以上的缓慢静滴,此类情况罕见发生。在健康受试者中,若以1万单位/min或更低速度滴注,较少会发生不良反应。

肾毒性:在使用本品病人中,很少有血清肌酐或BUN浓度增加的情况或间质性肾炎发生。此等情况,通常发生在病人合并使用氨基糖苷类药物,或原本患者有肾功能不全者,当停用万古霉素,大部分病人的氮质血症可恢复正常。

耳毒性:有报道使用万古霉素伴有听觉丧失的情况,这类病人大部分为肾功能失调、预先已有听觉丧失者,或同时与其他耳毒性药品并用。头晕、目眩、耳鸣则罕有报告。

造血机能:经万古霉素治疗1周后或数周,或总剂量多于2500万单位后,有发生可逆性中性粒细胞减少的报道,当停用本品,中性粒细胞减少症多可迅速恢复正常。可逆性粒细胞缺乏症(粒细胞 $< 500/mm^3$)则罕有报道,其原因尚不明确。血小板减少症罕有报道。

静脉炎:曾有报道在注射部位发生。

其他:使用万古霉素,偶有过敏反应,药物热、寒战、恶心、嗜酸粒细胞增多、皮疹,史蒂文斯—约翰逊

综合症, 毒性表皮坏死松解, 并罕有脉管炎。

【禁忌】 对本品过敏者, 严重肝、肾功能不全者, 孕妇及哺乳期妇女禁用。

【注意事项】 1. **警告:** 快速给药(例如: 在数分钟内)可能伴发严重低血压包括休克, 罕有心脏停跳现象。应以稀释溶液静脉点滴, 点滴时间至少在60分钟以上, 以防止过快点滴引起的反应。如出现点滴过快引起的反应, 停止点滴, 该反应会很快消失。病人接受本品治疗曾发生暂时性或永久性耳毒性。但多数发生于用药过量的病人, 或原本有失聪现象或正同时接受其他耳毒性药物治疗时, 例如氨基糖苷类抗生素。肾功能不全的病人使用本品须谨慎, 因长时间的高血药浓度会增加其毒副作用发生的危险。实际上, 几乎所有广谱抗生素包括万古霉素都有可能引发伪膜性肠炎, 程度不等, 可能从轻度到威胁生命。因此, 对于使用本品出现腹泻患者明确诊断是非常重要的。对于轻度患者, 只需停药即可, 对于中度至重度病例, 则需采取补液、补充电解质、蛋白质等相应治疗措施。

2. **一般注意事项:** ①口服多剂量本品, 治疗由难辨梭状芽孢杆菌C.difficile引起的伪膜性结肠炎, 有些病人的血清浓度会升高, 并有临床意义。②当治疗的病人有肾功能不全或病人正同时接受氨基糖苷类药物治疗, 为了减少肾毒性的危险, 应进行连续的肾功能检测, 并依上述剂量表给予特殊调整。连续做听力功能试验有助于使其毒性的危险降至最低。③给予万古霉素, 有发生可逆性嗜中性粒细胞减少症的报告(请见不良反应项), 如果病人将进行万古霉素长期疗法或是并用药物会产生嗜中性粒细胞减少症时, 应定期监测粒细胞数。④亦有报告称, 静脉滴注有关的不良反应(包括低血压、脸红、红斑、荨麻疹及瘙痒)发作频率, 随着合并用麻醉药而增加, 于使用麻醉药前60分钟滴注本品, 可使点滴给药而引起的副作用减至最少。⑤本品不应推荐作为常规用药或用于轻度感染。⑥本品不宜肌肉注射, 静脉滴注时尽量避免药液外漏, 以免引起疼痛或组织坏死, 且应经常更换注射部位, 滴速不宜过快, 可使血栓性静脉炎发生的频率及严重程度减至最少。⑦在治疗过程中应监测血药浓度, 尤其是需延长疗程者或有肾功能、听力减退者和耳聋病史者。血药浓度峰值不应超过20~40 μ g/ml, 谷浓度不应超过10 μ g/ml。血药浓度高于60 μ g/ml为中毒浓度。⑧治疗葡萄球菌性心内膜炎, 疗程应不少于4周。⑨有报道显示在接受持续非卧床腹膜透析(CAPD)病人中, 经腹膜给予无菌万古霉素导致化学性腹膜炎综合征的发生。此种综合征可表现为仅透析液变浑浊或透析液浑浊伴有不同程度的腹痛和发热。停止经腹膜给予万古霉素后, 此综合征即可消失。

3. **配制方法及稳定性:** 使用时: 加入10ml注射用蒸馏水于50万单位万古霉素无菌干粉小瓶内。配成5万单位/ml溶液, 配制后的溶液应尽早使用, 若必须保存, 应贮存于冰箱内冷藏, 在24小时内使用, 且必须再稀释。

含有50万单位万古霉素的溶液, 必须用稀释剂至少稀释至100ml。经此法稀释后, 所需的静注剂量, 至少用60分钟时间滴注给药。

4. **与其他药物及静注液之配伍:** 以下的稀释剂其物理性质及化学性质可与之配伍:

5%葡萄糖注射液

5%葡萄糖注射液及0.9%氯化钠注射液

乳酸钠林革氏液

乳酸钠林革氏液及5%葡萄糖注射液

Nomosol[®]-M及5%葡萄糖注射液

0.9%氯化钠注射液

Isolyte[®]E

醋酸钠林革氏液

本品配制前应在室温15 $^{\circ}$ C至30 $^{\circ}$ C贮存。配制后的溶液pH低, 能与其混合的其他化合物理化性质不稳定, 故使用前应仔细注意是否有微粒或变色。

【孕妇及哺乳期妇女用药】 据文献报道, 在动物试验中, 最高剂量达到200mg/kg/天 给大鼠静脉注射或最高达120mg/kg/天给兔静脉注射盐酸万古霉素, 未发现有致畸现象, 不影响胎儿体重。即使给予最高剂量, 大鼠仍可继续发育。曾有一孕妇怀孕三月时使用万古霉素, 胎儿出现传导性听力减弱, 可能与万古霉素无关。但动物的生殖研究不能完全代替人的反应, 因此孕妇不宜应用。

哺乳期妇女: 万古霉素可排于母乳中, 故使用本品于哺乳期妇女应谨慎。鉴于潜在的不良反应, 应考虑到该药对母亲的重要性来决定是停止哺乳还是停药。

【儿童用药】 未成熟的新生儿及婴幼儿, 最好确定所需万古霉素血清浓度。并用万古霉素及麻醉剂于儿童, 会引起红斑及类似组织胺反应的面红(见不良反应)。

【老年用药】 老年病人的万古霉素剂量应根据肾功能作调整。

【药物相互作用】 ①要注意与各种药物的相互作用。与氨基糖苷类、两性霉素B、阿司匹林及其他水杨酸盐类、注射用杆菌肽及布美他尼、卷曲霉素、卡氮芥、顺铂、环孢素、依他尼酸、巴龙霉素及多粘菌素类药物等合用或先后应用, 可增加耳毒性及肾毒性。如必须合用, 应监测听力及肾功能并给于剂量调整。抗组胺药、布克利啉、赛克利啉、吩噻嗪类、唑啉类及曲美苄胺等与本品合用时, 可能掩盖耳鸣、头昏、眩晕等耳毒性症状。②有报道称同时使用万古霉素和麻醉药可能出现红斑、类组织胺样潮红和过敏反应。③本品与碱性溶液有配伍禁忌, 遇重金属可发生沉淀。

【药物过量】 多次给药, 药物间相互作用和异常药物动力学可导致用药过量, 可引起不良反应增加, 特别是耳毒性和肾毒性。万古霉素不易用透析法除去, 采用聚砜树脂离子交换可提高万古霉素的清除率。

【药理毒理】 万古霉素是由东方链霉菌(*Streptomyces Orientalis*)菌株产生的一种糖肽类窄谱抗生素。主要对革兰氏阳性菌有效, 如金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌(包括耐甲氧西林菌株)以及链球菌(包括化脓性链球菌、肺炎链球菌、无乳链球菌、草绿色链球菌)、棒状杆菌、梭状芽孢杆菌(对难辨梭状芽孢杆菌高度敏感)、放线菌、链球菌属、牛链球菌、肠球菌、类白喉菌等。在体外试验中对本品敏感的菌株有单核细胞增多性李斯特氏菌、乳杆菌属、放线菌属、梭状杆菌属及杆菌属。对多数敏感菌的MIC为0.1~2 μ g/ml。对革兰氏阴性杆菌、分支杆菌或真菌无效。体外试验显示本品与氨基糖苷类抗生素合用对肠球菌有协同抗菌作用。万古霉素通过抑制细菌细胞壁的合成而发挥速效杀菌作用。但其作用部位与青霉素类及头孢菌素类不同, 主要为抑制细胞壁糖肽的合成, 也可能改变细菌细胞膜的渗透性, 并选择性地抑制RNA的生物合成。本品不与青霉素类竞争结合部位。细菌对其不易产生耐药性, 和其它抗生素之间不会发生交叉耐药性, 但最近肠球菌中由质粒介导的获得性耐药菌已引起关注。

毒理作用: 尽管尚无长期动物试验来论证致癌的可能性, 但在正规实验室检测中未发现万古霉素有致突变的可能性, 未进行确切的生殖毒性研究。小鼠静脉注射的LD₅₀为400mg/kg, 小鼠腹腔的LD₅₀为1734mg/kg, 皮下注射的LD₅₀为5600mg/kg, 大鼠静脉注射的LD₅₀为319mg/kg。

【药代动力学】 本品口服不吸收, 肌肉注射可引起局部疼痛, 静脉注射后可广泛分布至全身大多数组织和体液内, 在血清、胸腔液、心包液、腹水、滑膜液、尿液、腹膜透析液和心房组织中可达到有效杀菌浓度, 但在胆汁中不能达到有效浓度。不易穿过正常血脑屏障进入脑脊液中, 当脑膜炎症时可渗入脑脊液并达到有效治疗浓度。本品也可通过胎盘。1次静脉注射0.5g和1g后, C_{max}分别为10~30 μ g/ml和25~50 μ g/ml。t_{1/2}成人约6小时(4~11小时), 小儿2~3小时。给药量的80%~90%在24小时内由肾小球滤过经尿以原形排出, 少量经胆汁排泄。肾功能不全时半衰期可延长。分布容积为0.43~1.25L/kg, 蛋白结合率约55%。

【贮藏】 密闭, 在30 $^{\circ}$ C以下保存。

【包装】 西林瓶装, 1瓶/盒。

【有效期】 24个月

【执行标准】 《中国药典》2015年版二部

【批准文号】 国药准字H20033366



持有人: **浙江医药股份有限公司**

持有人地址: 浙江省绍兴滨海新城致远中大道168号

生产企业: 浙江医药股份有限公司新昌制药厂

生产地址: 浙江省新昌县城关镇新昌大道东路98号

网址: www.zmc-china.com 邮编: 312366

电话: 0575-86026388

传真: 0575-86026388