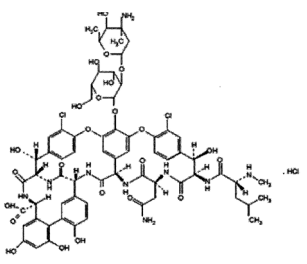
衛署藥輸字第025967號

萬克黴“山德士”凍晶注射劑
Vancomycin Sandoz powder for solution for injection

[成分] Each vial contains:

Van comycin hydrochloride 500mg, 1g

概說：Vancomycin HCL（無菌Vancomycin Hydrochloride USP）靜脈注射劑是由土壤絲菌屬*Amycolatopsis orientalis*（昔稱*Nocardia oricntalis*）菌株衍化而成之三環糖胜陳抗生素。化學式為$C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$ · HCI；分子量為1,485.73；500 mg base相當於0.34 mmol。化學結構式如下：



小瓶內含有無菌Vancomycin Hydrochloride，相當於500 mg, 1g之vancomycin base，為白色至稍摻微黃之白色呈塊狀或粉末，加水溶解後，為澄明溶液，pH值2.5至4.5。本藥對氧氣敏感。

臨床藥理：依文獻記載

Vancomycin為靜脈注射供全身性感染治療；口服吸收差，肌肉注射有疲痛感。

腎功能正灌注後2小時，平均血中濃度約23 mg/L；灌注終了後11小時，平均血中濃度約8 mg/L。給與500 mg多次劑量。灌注三十分鐘以上，在灌注結束時，平均血中濃度可達49 mg/L；灌注之後2小時，平均血中濃度約19 mg/L；灌注後6小時，平均血中濃度約10 mg/L；多次劑量投與時之血中濃度和單劑量一次投與時相似。在腎功能正常之下，從血泵中遞減之vancomycin，半衰期為4到6小時，在最初24小時，約有75%之vancomycin由腎絲球濾過自尿中排泄。平均血漿清除率為0.058 L/kg/h，平均腎清除率為0.048 L/kg/h。腎功能障礙患者，會減緩vancomycin之排泄。腎不全患者，平均半衰期為7.5天，分佈係數為0.3~0.43 K/kg，此藥在體內不易被代謝，腹膜透析時，在6小時內，腔內投與劑量約有60%可吸收分佈至全身，腹腔內注射30 mg/kg vancomycin，血清濃度約可達10 mg/L。雖然利用血液透析或腹膜透析均不能有效地將vancomycin排除，目前已有用血液灌流和血液過濾可增加vancomycin肅清力之報告。

Vancomycin的全身性總清除率和腎清除率在老年期可能會低。

在vancomycin血中濃度10至100 mg/L時，利用超濾法測得，有近乎55%之vancomycin與血清蛋白結合，靜脈注射vancomycin hydrochloride後，在胸腹，心包膜，腹水、關節液；尿液，腹膜透析液和心房組織均顯示達到抑菌濃度。Vancomycin hydrochloride不易經腦脊髓膜擴散至脊髓中，但是，當頭脊髓膜發生感染時，vancomycin hydrochloride能穿入脊髓液。

微生物學－Vancomycin之殺菌作用，主要是抑制細菌細胞壁的合成，除此之外，Vancomycin還會改變細菌細胞膜之通透性和RNA的合成。Vancomycin和其他抗生素之間，不會產生交叉抗藥性。Vancomycin能有效地對抗葡萄球菌，包括金黃色葡萄球菌*Staphylococcus aurecus*和白色表皮葡萄球菌*Staphylococcus cpidcrmidis*（包括對methicillin具抗藥性之異種菌株），鏈球菌，包括化膿性鏈球菌*Staphylococcus pyogenes*，肺炎鏈球*Staphylococcus pocumoniac*（包括對penicillin具抗藥性菌株），缺乳鏈球菌*Staphylococcus agalactise*，草綠色鏈球菌群*Viridans group*，牛鏈球菌*Staphylococcus bovis*和腸球菌（如糞腸球菌*Enterococcus faccalis*昔稱*Staphylococcus faccalis*）；難治梭狀桿菌（*Clostridium difficile*）（如假膜性結腸炎關連之產毒菌株）；以及類白喉菌。其他體外試驗對Vancomycin具有感受性的菌株有單核球增多性李斯特氏菌（*Listerin monocytogenes*）；乳酸桿菌屬（*Lactobacillus specics*），放線菌屬（*Aetinomyces species*），梭菌屬（*Clostridium species*）及桿菌屬（*Bacillus Species*）。

Vancomycin與一些葡萄球菌及腸球菌的體外試驗結果，曾有抗藥性報告。

對於革蘭氏陰性桿菌，分枝桿菌或黴菌，體外試驗結果，Vancomycin不具活性。

協同作用－Vancomycin與氨基糖甘（aminoglycoside）併用結果，體外試驗顯示，對抗金黃色葡萄球菌*S. aurteus*，非腸球菌丁群鏈球菌，腸球菌和鏈球菌屬（草綠色鏈球菌群Vindans group）等菌株，具有協同作用。

平碟感受性試驗－依美國國家委員會之臨床試驗標準，使用disc（平碟）試驗vancomycin感受性之標定方法已被建議採用。標準30μg Vancomycin hydrochloride disk的單一劑量感受性試驗結果應根據以下標準來判定；感受性菌所產生的抑制圈直徑大於或等於12mm，則此療法對試驗菌有效。細菌所產生的抑制圈為10或11mm，則為中度感受性。此類菌若感染局限在組織或體液，則高濃度的此抗生素可達治療效果。抗藥性菌產生的抑制圈小於或等於9mm，此療法對此菌無效，須選擇他種療法。

使用稀釋法判定，如果最小抑制菌濃度（MIC）值小於或等於4 mg/L，則此分離菌為感受性菌如果最小抑菌濃度（MIC）值大於或等於16 mg/L，則此菌對vancomycin具抗藥性，如果最小抑菌濃度（MIC）值大於4mg/L而小於16mg/L，則考慮其為中度感受性菌。

標定方法須使用標準實驗室控制菌種。30μg的vancomycin hydrochloride disk對金黃色葡萄球菌*S. aureus* ATCC 25923所產生的抑制圈直徑應為15至19mm，使用稀釋法標定，稀釋方法亦必須使用實驗室控制菌種。Vancomycin粉末標準品對金黃色葡萄球菌*S. aureus* ATCC 29213之最小抑菌濃度（MIC）值，應為0.5 mg/L至2.0 mg/L。對糞鏈球菌Faccalis ATCC 29212之最小抑菌濃度（MIC）值範圍應為1.0 mg/L至4.0 mg/L。

適應症：

葡萄球菌感染所導致之心內膜炎、骨髓炎、肺炎、敗血病、軟組織感染、腸炎、梭狀桿菌感染所致之假膜性結腸炎。

說明：Vancomycin hydrochloride適用於對methieillin具有抗藥性（抗β-lactam環）之葡萄球菌所引起的嚴重或致命性感染。對penicillin過敏患者不能使用抗生素或使用其他抗生素無效，包括pencillins、cephalosporins或治療無效患者，或是對其他抗菌物質具有抗藥性，而對Vancomycin具感受性菌所引起的感染，Vancomycin hydrochloride均適用。當懷疑感染的是由對methicillin具有抗藥性之葡萄球菌所引起，Vancomycin hydrochloride可作為初期療法，但感受性試驗有了結果之後，療法應做適當調整。使用vancomycin hydrochloride治療葡萄球菌所導致之心內膜炎效果很好。對其他因葡萄球菌引起的感染包括敗血病、骨感染、下呼吸導感染、皮膚和皮膚組織感染亦有療效。當葡萄球菌感染症局部化膿，抗生素可用來做適當外科處置之輔助療法。單獨使用vancomycin hydrochloride來治療鏈球菌*S. Vindans*或*S. boris*所引起的心內膜炎，或是併用氨基糖甘（aminoglycoside）治療，效果均佳。有報告指出，由腸球菌*enterococci*（如：糞腸球菌*E. faccalis*）所引起之心內膜炎，使用vancomycin hydrochloride，則須併用氨基糖甘（aminoglycoside）方有療效。

類白喉桿菌性心內膜炎，使用vancomycin hydrochloride治療有效。Vancomycin hydrochloride與rifampin，aminoglyocside，或兩者一起併用，於植入人工瓣膜後白色表皮葡萄球菌或類白喉桿菌引起之心內膜炎初期，療效頗佳。

取樣作細菌培養時，須取到菌種，才能分離確認出致病菌，以判定其對vancomycin hydrochloride之感受性。

Vancomycin hydrochloride注射製劑可用於口服治療，由於長期服用廣效性抗生素由難治梭狀桿菌*C. difficile*引起之假膜性結腸炎。單獨注射vancomycin hydrochloride對此效能之益處尚果確定。口服vancomycin hydrochloride則對其他感染無效。患有先天性心臟病，風濕熱或後天瓣膜性心臟病，並對penicillin過敏之患者，在進行牙科手術或上呼吸道外科手術時，建議使用vancomycin hydrochloride靜脈注射，來預防細菌性心內膜炎，此為美國心臟協會及牙科醫療會所建議使用，但目前尚無足夠對照之臨床療效研究支持。

注意：選用抗生素預防細菌性心內膜炎時，醫師或牙醫師都應事先仔細閱讀美國心臟協會及牙科醫學會的共同聲明。

禁忌：依文獻記載

曾對**vancomycin hydrochloride**過敏之患者禁用。

警語：依文獻記載

快速過量投與＜如，數分鐘內＞，可能產生嚴重低血壓及罕有的心跳停。**Vancomycin hydrochloride**應與稀釋劑混合成溶液來投與，注射時間須達六十分鐘以上，以避免快速灌注引起反應發生。通常停止灌注，此反應很快會消失。投與**vancomycin hydrochloride**，曾有耳毒性發生，有可能是暫時性或是永久性。有此報告之大多數患者為投藥過量或本有失聰現象，或是與他種耳毒性藥劑如**aminoglycoside**併用。腎不全患者使用**vancomycin**時須十分注意，因腎毒性的危險性，隨長期、高血中濃度有稍微增加傾向。腎功能障礙患者，**vancomycin hydrochloride**使用劑量必須加以調整。（請參見注意事項及用法用量欄）幾乎所有抗菌劑（包含**vancomycin**），都曾有假膜性結腸炎報告，其嚴重程度由輕微到具生命威脅性。故在診斷使用抗菌劑時發生的腹瀉應特別小心。抗菌劑治療會改變正常菌群且可能造成桿菌過度生長。研究指出難治梭狀桿菌產生的毒素是引起“抗生素性腸炎”的主因，當診斷確定假膜性結腸炎時，應開始治療。輕微的假膜性結腸炎通常祇要停藥即可。中度到嚴重的病例則須考慮使用電解質、蛋白質補充及以臨床上抗難治梭狀桿菌有效的抗菌藥物治療。**Vancomycin**須小心使用在對**telcoplanin**過敏之患者，曾有過敏性交互反應於**vancomycin**和**teicoplanin**間的報告。

注意事項：依文獻記載

一般注意

1.本藥具耳毒性及腎毒性，腎衰竭患者應小心使用。長期使用或血中濃度過高可能增加毒性的危險，此類患者使用本藥，其每日劑量少於**2**公克即可達理想的血中濃度。

2.已失聰患者應避免使用本藥，若需使用則應調整劑量，並定期檢查血中濃度。耳鳴以後可能失聰，停藥後可能仍持續。尤其年老患者較易發生聽覺損害。

3.併用其他神經毒性或腎毒性抗生素如**STREPTOMYCIN, NEOMYCIN, KANAMYCIN, GENTAMICIN, CEPHALORIDINE, PAROMOMYCIN, VIOMYCIN, POLYMYXIN B. COLISTIN, TOBRMAYCIN, AMIKACIN**時，應特別小心。

4.腎衰竭和超過六十歲之患者，必須連續做聽力和血中濃度試驗。所有使用本藥之患者應定期做尿分析和血液、肝機能、腎機能檢查。

曾有報告指出在多劑量口服投與**vancomycin**治療難治梭狀桿菌***C. difficile***產生的假膜性結腸炎時，患者的血清濃度是有臨床的意義。長期使用**vancomycin hydrochloride**，可能導致非感受性菌的過度生長，小心觀察病人是很重要的。治療期間若發生重覆感染，須採取適當處置。為了使腎毒性的危險性減至最低，治療老年腎功能障礙病人或是病患同時併用**aminoglycoside**治療時必須連續監視其腎功能，並依下述劑量表給予特殊治療。（請參見用法用量欄）為了使耳毒性的危險性減至最低，連續做聽力功能試聽，也有所助益。投與**vancomycin hydrochloride**，有發生可逆性髓中性白血球減少症的報告。（請參見副作用欄）所以病患將進行**Vancomycin hydrochloride**長期療法或是併用之藥物會產生嗜中性白血球減少症，應定期監測白血球數。**Vancomycin hydrochloride**對組織有刺激性，務必採安全的靜脈注射投與途徑。肌肉注射**vancomycin hydrochloride**或是不慎溢出血管外，會發生疼痛、腸痛及壞死現象。血栓性靜脈炎可能發生，但若以稀釋溶液（**2.5~5 g/L**）徐緩注射並輪流改變灌注的部位，則此反應發生的頻率和嚴重性能減至最小。與麻醉藥同時投與，灌注相關病狀（包括高血壓、面潮紅、紅斑、蕁麻疹和搔癢症）發生的頻率，有增加的報告。在麻醉誘導之前，給與**vancomycin hydrochloride**灌注六十分鐘，則此灌注相關病狀的發生率，能減至最低。椎管內（腰椎內或腦室內）投與的安全性和有效性，尚未評估。報告顯示**vancomycin hydrochloride**經由腹膜腔內之投與途徑做腹膜透（**CAPD**），會產生化學性腹膜炎症狀，至今，此症狀程度由僅有混濁透析物，至混濁透析物外，還伴隨不同程度之腹痛和發燒。若終止腹膜腔內投與**vancomycin**，則僅有短暫的症狀。

藥物交互作用－麻醉劑和**vancomycin**併用投與，曾有紅斑和類似組織胺面潮紅（請參見注意事項欄兒童使用）和類過敏反應。（請參見副作用欄）

同時併用和或持續全身性或局部投與其他具有潛在神經毒性和或腎毒性藥物，如**amphotericin B**，**aminoglycosides**，**bacitracin**，**polymyxin B**，**viomycin**或**cisplatin**對症給與**vancomycin**時，須小心監視。

懷孕期使用－懷孕分級**C-**此藥尚未有動物生殖研究，未知是否會影響生育力。在一對照試驗，給予孕婦**vancomycin hydrochloride**治療嚴重葡萄球菌感染，並過量使用靜脈注射藥物，以評估對嬰兒潛在的耳毒性和腎毒性作用，結果在臍帶血中有發現**vancomycin hydrochloride**，但並無發生感覺神經性聽或腎毒性歸因於此藥的案例。有一嬰兒，其母親於懷孕第三期使用**vancomycin hydrochloride**，有傳導性失聰，但非由**vancomycin hydrochloride**所致，在此研究中，因病人數目有限，且只在懷孕期第二期及第三期投與**vancomycin hydrochloride**，做此藥是否會導致胎兒傷害，目前仍未得知。除非確實需要時，才給孕婦投與此藥。

授乳母親－**Vancomycin hydrochloride**會自母親的母乳中排泄。故當給一授乳婦人此藥時，須十分注意。由於有副作用發生的可能，做須斟酌藥物對母親的重要性，決定是否停止授乳或停藥。

兒童使用－對早產兒和嬰兒，使用**vancomycin hydrochloride**，確定期望之血清濃度，也是適當的。同時投與**vancomycin**和麻醉劑，兒童會伴有紅斑和類似組織胺面潮紅現象。（請參見副作用欄）

老年人使用－隨年齡增加，腎絲球濾過作用的自然衰退，如果劑量不調整，**vancomycin**的血清濃度可能會提高。

老年人使用**vancomycin**劑量須作調整。（請參見用法用量欄）

副作用：依文獻記載

可能發生噁心、發冷、發熱、蕁麻疹、紅斑、嗜酸性球增多、類過敏反應和非感受性細菌過度繁殖等。若給藥期間因其他細菌或黴菌的存在而引起其他感染時，應做適當之處理。

本藥對組織之刺激性大，肌肉注射能決壞死，必須靜脈注射。靜脈注射又能引起疼痛及導致血栓性靜脈炎，以葡萄糖溶液或生理食鹽水稀釋和變換注射部位，可降低其發生率。

灌注相關症狀－在快速灌注**vancomycin hydrochloride**時或之後，病患有可能發生類過敏反應症狀，包括高血壓、喘鳴、呼吸困難、蕁麻疹或搔癢症。快速灌注也可能發生身體上部潮紅（**Red Man Syndrome**）、或疼痛或胸部或背部肌肉痙攣。這些反應通常在二十分鐘以內消失，也有可能持續數小時。如果徐緩給藥，灌注六十分鐘以上，則罕見這些反應發生。

腎毒性－罕見腎衰竭，主要為血清肌酸酐（**serum creatinine**）或血尿素氮（**BUN**）濃度增加的報告。特別是投與大量**vancomycin hydrochloride**的病人尤甚。罕有間質性腎炎的報告，大多數的病人都是原本即有腎功能障礙或是與**aminoglycoside**併用。大多數病人在停藥時，氮血症（**azotermia**）即消失。

胃腸道－假膜性結腸炎的出現，可能發生在抗生素治療期間或之後。（請參見警語欄）

耳毒性－有產生失聰的報告，大多數病人為腎功能障礙或原本有失聰或同時和具有耳毒性的藥物併用治療。罕有頭暈、眩暈、耳鳴現象。

造血方面－**Vancomycin hydrochloride**療法開始進行一週或數週，或是總投與劑量超過**25g**時，有發生可逆性嗜中性血球減少症的報告。當停藥時，嗜中性白血球減少現象會立即恢復正常。罕見血小板減少症。罕見顆位性白血球減少症（顆粒性白血球數小於**500/mm³**），但其因果關係尚未確定。

靜脈炎－有注射部位發炎報告。

其他－偶有過敏反應（**anaphylactaxis**）、藥物熱、噁心、寒戰、嗜伊紅血球增多、皮膚疹（包括剝脫性皮膚炎）、**linear IgA bullous dematosis**、**Stevens-Johnson**徵候、毒性表皮壞死和罕見的血管炎發生的報告。

經由腹膜腔內之投與**vancomycin**，有會產生化學性腹膜炎症狀的報告。（請參見注意事項）

服藥過量：依文獻記載

需小心監督，給予適當處理，維持正常腎絲球濾過作用。

Vancomycin不易從透析中移去。用離子交換樹脂**polysulfone resin**進行血液過濾及血液灌注，據報有助於增加**vancomycin**從體內排掉。大鼠的靜脈注射半致死劑量為**319 mg/kg**，白鼠為**400 mg/kg**。在處理服藥過量時須考慮多重服藥過量的可能性，藥物與藥物間的相互作用，以及在病人體內不尋常的藥物動力學（**dring kinetics**）。

用法用量：本藥限由醫師使用。

灌注相關症狀與vancomycin投與的濃度及注射速率有關，使用於成人，建議濃度不超過5 mg/ml。速率不大於10 mg/min（亦請參見年齡－特殊建議欄）。對一些選擇性的患者，有液體需要上的限制，則使用濃度可高至10 mg/ml.；像使用如此高的濃度或許會增加灌注相關症狀的發生。然而，灌注相關症狀或許會發生在任何速率和濃度。

腎功能正常患者：

成人－通常一日劑量2g靜脈注射，分次投與，可每6小時注射500 mg或每12小時注射1 g，每次劑量注射速率不超過10 mg/min，並依患者年齡、肥胖等情況，每日劑量酌予調整。

兒童－通常靜脈投與量，每6小時注射10 mg/kg體重。每次劑量注射的時間，至少須六十分鐘以上。

嬰兒及新生兒－新生兒及嬰兒，每日靜脈總投與量可能較低。建議新生兒及嬰兒使用量，開始劑量約為15 mg/kg，接著新生兒10 mg/kg劑量，第一週內每12小時投與一次，其後至一個月大，每8小時注射一次，每次劑量注射的時間，至少須六十分鐘以上，需作嚴密vancomycin血清濃度監視。

腎功能不全患者及老年患者－腎功能不全患者劑量須作調整。早產兒及老年患者，因腎功能減低可能必須減少比預估還多的劑量。測量其vancomycin血清濃度，有助於治療的改善，尤其是對腎功能改變的重症患者。Vancomycin的血清濃度測定法有微生物測定法，尤其是對腎功能改變的重症患者。Vancomycin的血清濃度測定法有微生物測定法，放射性免疫測定，螢光極化免疫測定，螢光免疫測定，或高壓液相關析法。

大多數腎不全患者，若肌酸酐（Creatinine Clearance）可測出或正確估計出，使用量可按下表計算。Vancomycin hydrochloride每日劑量（mg），約為腎絲球濾過率（ml/min）的15倍。（請看下表）

腎功能不全患者vancomycin用量表

（取自Mocllening等）

肌酸酐清除率ml/min	Vancomycin劑量mg/24hr
100	1,545
90	1,390
80	1,235
70	1,080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

最初劑量不可少於15mg/kg，對中度至重度腎不全患者亦同。

上表不適用於機能性監組織缺乏患者，對此患者投與之初劑量應為15 mg/kg體重，才能立即達到治療血清濃度，投與劑量為1.9 mg/kg/24hr以維持穩定濃度。對於嚴重腎不全患者，數天給與一次250 mg至1,000 mg單一劑量可能較為方便，而不下以每天需求為準，無尿患者，建議使用劑量7至10日，投與1,000 mg一劑量。

當只有血清肌酸酐（Serum Creattinine）數據值，以下列公式（根據患者的性別、體重、年齡）可導出肌酸酐清除率（Creatinine Clearance）。計算出的肌酸酐清除率（Creatinine Clearance ml/min）只為約略值，此值以下列公式換算。

$$\text{男性：}\frac{\text{體重（公斤）}\times(140-\text{年齡})}{72\times\text{血清肌酸酐濃度（mg/dL）}}$$

女性：×0.85 以上數據

血清肌酸酐應代表在穩定狀況下的腎功能，否則肌酸酐清除率預測值不能採用，下述情況會對病人的清除率估計過高（1）具有腎功能減退徵候，如休克、嚴重心臟衰竭或尿量減少。（2）肌肉質量與身體體重不呈正常比例，如肥胖患者或具肝痰、水腫、腹水患者。（3）伴有衰弱，營養不良或無活動現象。

Vancomycin鞘內注射（腰椎內或腦室內）投與途徑的安全性和有效性尚未評估，建議投與方法是間歇灌注。

注射液之配製及安全性：依文獻記載

使用時，加入10 mL滅菌注射用水於500 mg無菌vancomycin乾粉之小瓶內。以此法調得50 mg/mL的溶液，須進一步稀釋。

溶液調配之後需冷藏，可於冰箱中保存14天而不會明顯降低力價。調配vancomycin 500 mg至少需要100 ml.的稀釋液來稀釋。將所需的劑量以此法調配，間歇靜脈灌注至少要六十分鐘以上。

相容的靜脈注射液－用5% Dextrose Injoction或0.9% Sodium Chloride Injection稀釋的溶液可冷藏14天，不會明顯降低力價。用下列輸注液稀釋的溶液可冷藏96小時；5% Dextrose Injection和0.9% Sodium Chloride Injection, USP.; Lactried Ringer's Injection, USP.; Lactrod Ringer's和5% Dextrose Injection;Normosol M和5% Dextrose; Isolye E; Acetated Ringer's Injection。

由於vancomycin溶液之pH值低，與其他成分配合可能造成化學性或物理性的不穩定。Vancomycin溶液與β-lactam抗生素的混合物出現物理上不相容性，沈澱物會隨vancomycin濃度增高而增加。建議在分別投與這二種抗生素，並在投與第二種抗生素之前，充分地沖洗輸注裝置。也有建議將vancomycin溶液稀釋至5 mg/ml.或更低。雖然玻璃體內注射不是核准的vancomycin投與途徑，曾有研究使用不同針筒進行玻璃體內注射vancomycin和ceftazidime治療眼內炎，發生沉澱的報告。然而這些沉澱會漸漸溶解，玻璃體腔兩個月後亦會完全清澈，且視力獲得改善。

非經消化道投與之藥物，當溶液或容器能用肉眼來檢查時，使用前都應檢視其有無顆粒物質和變色現象。

調配前，小瓶需儲存在25℃以下

包裝：500毫克、1公克玻璃小瓶裝，100支以下盒裝。

製造廠：Lek Phrmaceuticals d.d.
廠　址：Verovškova 57, S1-1526 Ljubljana, Slovenia
藥　商：台灣諾華股份有限公司
地　址：台北市中正區仁愛路二段99號11、12、13樓

TWI260413