

## РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ВАНКОБАЦИД, порошок для розчину для інфузій (Vancomycin)

### VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

**Показання:** Лікування інфекцій, спричинених грампозитивними мікроорганізмами, які є чутливими до лікарського засобу, у тому числі у пацієнтів з алергією до пеніцилінів і цефалоспоринових в анамнезі:

- ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції кісток і суглобів (у тому числі, остеомієліт);
- негоспітальна та госпітальна пневмонія (в тому числі спричинена ШВЛ);
- інфекційний ендокардит;

Інфекції шкіри і м'яких тканин (ІШМТ) – це бактеріальні інфекції шкіри та структур шкіри та є розповсюдженими захворюваннями, які у більшості випадків потребують застосування антибіотиків. За експертними оцінками, в Україні ІШМТ становлять від 480 до 700 тисяч пацієнтів на рік. Існує низка чинників, які призводять до тяжких ускладнень: старечий вік, ожиріння, діабет та інші тяжкі супутні захворювання. Так, у 2004 році у Франції, Німеччині, Італії, Іспанії, Великій Британії 1,3 мільйони пацієнтів були госпіталізовані з приводу ІШМТ, у тому числі внаслідок флегмон (52,7 %), локальної хірургічної інфекції (15,8 %), діабетичної стопи (15,3 %), пролежнів (12 %). До найтяжчих груп хворих належать пацієнти чоловічої статі з низьким соціально-економічним статусом, які більше схильні до травматизації через свої умови праці та побуту. До інших чинників ризику відносять куріння і цукровий діабет, гіпотонію, підвищений рівень лейкоцитів, знижений рівень натрію у крові. Наявність гангрени підвищує тяжкість інфекції. Критеріями тяжкої інфекції є площа ураження > 9 % поверхні тіла, з ураженням кінцівок та голови.

За даними низки авторів, пацієнти з гострим остеомієлітом становлять від 3 до 12,2 % серед усіх хворих з гнійною хірургічною патологією. У більшості випадків (75–90 %) остеомієліт розвивається у дитячому віці, що обумовлено особливостями будови та кровопостачання кісток у цьому періоді. При цьому у 15–30 % випадків відзначається перехід захворювання у хронічну форму. Зростання числа і географічна поширеність локальних військових конфліктів в сучасному світі сприяли значному збільшенню кількості постраждалих з вогнепальними, а також осколковими пораненнями, нерідко з тяжкими і великими пошкодженнями кісток, і майже в 90 % випадків подібні переломи ускладнювалися остеомієлітом. Групами із підвищеним ризиком розвитку кісткових інфекцій є пацієнти із діабетом, поганим кровообігом, нещодавніми травмами кісток та пацієнти, які проходять гемодіаліз.

Пневмонія – це запалення легень. Ця патологія займає 30–40 % від усіх захворювань легень, а у структурі загальної захворюваності – лише 0,33 %. Із кожних 100 осіб щорічно 1 хворіє на пневмонію. За останні 30 років летальність від пневмонії зросла від 1 до 9 %. Захворюваність на пневмонію у європейських країнах коливається від 2 до 15 випадків на 1000 осіб на рік. В Україні захворюваність на негоспітальну пневмонію (НП) складає близько 400 випадків на 100000 дорослого населення. Ризик розвитку пневмонії збільшується з віком. За даними National Center for Health Statistics, США, у людей літнього віку захворюваність на НП у 2 рази вища, ніж в осіб молодого віку; частота госпіталізацій при цьому захворюванні з віком збільшується більш ніж у 10 разів. Летальність при пневмонії серед хворих віком понад 60 років у 10 разів вища, ніж в інших вікових групах, і досягає 10–15 % при пневмококових пневмоніях. Серед пацієнтів літнього віку частіше спостерігається тяжкий перебіг пневмонії, тому у них потреба в госпіталізації є вищою. Показники захворюваності у країнах, що розвиваються, приблизно у 5 разів вище у порівнянні з розвиненими країнами.

Ендокардит – запалення тонкої оболонки, якою вистелена внутрішня поверхня серця. Частота виникнення інфекційного ендокардиту становить 1,35 випадки на 1000 населення на рік, вона є дещо вищою серед дітей із вадами серця (0,95–1,65 випадків на 1000 населення на рік). До епохи антибіотиків найчастіше захворювання визначалось у осіб середнього віку, в

останні десятиріччя пік захворюваності змістився до 50-річного віку, в 5 разів збільшилася кількість осіб, які захворіли у віці старше 60 років. Чоловіки хворіють у 2 рази частіше, ніж жінки. Прогноз несприятливий. Загальний рівень смертності складає 20–25 %, підвищуючись до 30–40 % при повторних захворюваннях.

### VI.2.2. Резюме результатів лікування.

Ванкоміцин традиційно застосовується в якості препарату першої лінії для лікування інфекцій, викликаних стійкими до метициліну стафілококами (MRSA) та іншими грампозитивними бактеріями, стійкими до бета-лактамів, які спричиняють тяжкі інфекції.

У мета-аналізі 53 рандомізованих клінічних випробувань (РКВ) ванкоміцину для лікування пацієнтів із інфекціями, викликаних грампозитивними мікроорганізмами, ванкоміцин порівнювався із лінезолідом, даптоміцином, тейкопланіном, тайгецикліном, цефтароліном, цефтобіпролом, телаванцином, квинупристином-дальфопристином та далбаванцином. Майже всі антибіотики були такими ж ефективними, як і ванкоміцин, за винятком лінезоліду, який був більш ефективним, ніж ванкоміцин, для лікування інфекцій шкіри і м'яких тканин (ІШМТ).

Основна частина наявних досліджень стосується порівняльної оцінки ефективності ванкоміцину та інших нових антибіотиків, зокрема лінезоліду. Для оцінки ефективності лінезоліду порівняно з ванкоміцином для лікування ІШМТ, спричинених золотистим стафілококом, [J. Yue et al., 2016] провели мета-аналіз відповідних РКВ. Аналіз було виконано на базі даних 9 РКВ, які містили результати обстеження 3144 осіб. Не встановлено суттєвої різниці в показниках смертності при застосуванні лінезоліду й ванкоміцину (СР 1,44; 95 % ДІ 0,75-2,80). Лікування хірургічної ІШМТ фокусується на контролі джерела інфекції та антимікробній терапії, яка враховує індивідуальні чинники ризику пацієнта. Препаратами вибору в подібних клінічних ситуаціях є ванкоміцин, лінезолід та інші наявні й нові антибіотики.

На сьогодні існують загальноприйняті чіткі клінічні рекомендації щодо лікування інфекції, спричиненої *C. difficile*, що викликає псевдомембранозний коліт (ПМК). Основними антибактеріальними препаратами є метронідазол і ванкоміцин. Ванкоміцин є препаратом вибору при тяжкому або ускладненому перебігу *C. difficile*-інфекції, неефективності або неможливості терапії метронідазолом, а також другому і подальших повторних епізодах захворювання.

У багатоцентровому рандомізованому відкритому порівняльному дослідженні фази III у пацієнтів із мікробіологічно підтвердженою MRSA-інфекцією, 162 пацієнти були рандомізовані у групу застосування арбекацину 200 мг 1 раз на добу та ванкоміцину 1000 мг 2 рази на добу протягом 7–14 днів. Первинним критерієм ефективності був загальний рівень виліковування (клінічний та мікробіологічний) протягом дослідження. У 153 пацієнтів були виявлені ІШМТ, а у 9 – позаликарняна пневмонія. Загальний рівень виліковування MRSA-інфекцій був аналогічним у обох групах: 97.5 % (79 із 81 осіб) у групі арбекацину та 100 % (79 із 79) у групі ванкоміцину. Як арбекацин, так і ванкоміцин добре переносилися пацієнтами.

У дослідженні «випадок-контроль» порівнювали даптоміцин та ванкоміцин у лікуванні інфекцій кісток та суглобів, викликаних MRSA. Показники клінічної ефективності були подібними у даптоміцину та ванкоміцину на 3-й (75 % порівняно із 68 % відповідно) та 6-й місяць (70 % порівняно із 58 %).

У двох ідентичних порівняльних багатоцентрових подвійних сліпих рандомізованих дослідженнях (OLO I та SOLO II) для оцінки ефективності однієї дози 1200 мг внутрішньовенного (IV) оритаванцину та 7–10 денного прийому IV ванкоміцину 2 рази на добу для лікування гострих інфекцій шкіри та її структур. Головним показником ефективності було закінчення комбінованої кінцевої точки (припинення поширення або зменшення розміру вихідного ураження, відсутність лихоманки та резервного антибіотика при ранній клінічній оцінці – 48–72 години). Ключові вторинні кінцеві точки включали клінічне виліковування, оцінене дослідником через 7–14 днів після закінчення лікування (оцінка після терапії) та 20 % або більше зниження місця ураження у 792 пацієнтів.

Показники ефективності були аналогічними (80,4 % та 77,5 % для оритаванцину і ванкоміцину, відповідно).

### VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник, на сьогоднішній день, володіє всією інформацією щодо безпеки та ефективності застосування ЛЗ **ВАНКОБАЦИД, порошок для розчину для інфузій**.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпеки та ефективності застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні засоби
<i>Нефротоксичність (підвищений ризик токсичного впливу на нирки у пацієнтів із порушеною або зниженою функцією нирок)</i>	<p>У пацієнтів, які мають ниркову недостатність або застосовують супутньо інші лікарські засоби, що мають токсичний вплив на нирки (наприклад, аміноглікозиди, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), амфотерицин, циклоспорин, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), парацетамол, інгібітори протонної помпи, рентгеноконтрастні засоби, галогеновані інгаляційні анестетики), мають значно вищий ризик розвитку нефротоксичності.</p> <p>При внутрішньовенному введенні ванкоміцину виділяється переважно із сечею. Побічними ефектами, про які повідомляли з боку нирок: підвищення рівня сечовини та креатиніну у сироватці крові, певний тип запалення нирок (інтерстиціальний нефрит) та гостра ниркова недостатність. Цей ризик підвищується при високих концентраціях ванкоміцину у крові або тривалій терапії.</p> <p>Індукована ванкоміцином нефротоксичність зазвичай має ступінь тяжкості від легкого до помірного та є оборотною. Вона визначається як підвищення вихідного рівня креатиніну сироватки крові &gt; 0.5 мг/дл (або підвищення більше ніж на 50 %).</p>	<p>Перед початком застосування препарату Вам слід повідомити свого лікаря про наявні проблеми з нирками. Лікарям слід провести відповідні тести для того, щоб переконатися, чи функціонують нирки належним чином, та періодично перевіряти рівень ванкоміцину у крові.</p> <p>Дозу препарату слід знижувати відповідно до ступеня ураження нирок.</p> <p>Оскільки доза ванкоміцину залежить від віку та загального стану здоров'я, пацієнтам літнього віку та пацієнтам із порушеннями функції нирок рекомендується перевірка функції нирок та при необхідності корекція дозування.</p>

<p><i>Ототоксичність (тимчасова або постійна втрата слуху, запаморочення, дзвін та шум у вухах)</i></p>	<p>Глухота, тимчасова або постійна, може виникати у пацієнтів із перенесеною глухотою, які отримували високі дози ванкоміцину або препарати, що мають токсичний вплив на орган слуху (наприклад, аміноглікозиди – канаміцин, гентаміцин, стрептоміцин; деякі макроліди – еритроміцин, азитроміцин, кларитроміцин; фуразолідон; хінін; протитуберкульозні засоби, похідні ПАСК; фуросемід та етакринова кислота; хінідину сульфат; гідрокортизон). Глухоті може передувати шум у вухах (дзвін у вухах). Досвід застосування інших антибіотиків показує, що глухота може прогресувати, не дивлячись на припинення лікування.</p>	<p>Перед початком застосування препарату Вам слід проінформувати лікаря, якщо раніше у Вас виникала втрата слуху. З метою зменшення цього ризику рекомендовано періодично перевіряти рівень ванкоміцину та функцію слуху. Слід уникати застосування ванкоміцину у пацієнтів із попередньою втратою слуху. Пацієнти літнього віку (65 років і старше) є особливо сприйнятливими до порушень слуху та повинні проходити тести на слухову функцію до та після лікування. Слід також уникати одночасного або послідовного застосування інших ототоксичних препаратів.</p>
<p><i>Гіперчутливість (реакції підвищеної чутливості імунної системи на препарат)</i></p>	<p>Алергічні реакції виникають у 5–10 % пацієнтів, які отримують ванкоміцин. Ванкоміцин може викликати тяжкі та загрозливі для життя реакції, що можуть вражати шкіру або інші частини тіла, такі як печінка та клітини крові. Повідомляли про рідкісні випадки тяжких гострих реакцій гіперчутливості (анафілактичних реакцій). Пацієнти, які мають алергію/гіперчутливість до іншого глікопептидного антибіотика тейкопланіну, також можуть мати алергію на ванкоміцин.</p>	<p>Пацієнт не повинен застосовувати ванкоміцин при наявній гіперчутливості до нього або тейкопланіну. Перед початком застосування препарату Вам слід повідомити лікаря, якщо в анамнезі Ви мали реакції підвищеної чутливості при застосуванні ванкоміцину. Вам слід негайно звернутися за допомогою до лікаря або медичної сестри при появі наступних симптомів: набряк обличчя та гортані, утруднене дихання, втрата свідомості, свербіж та кропив'янка. У цих випадках застосування ванкоміцину слід припинити.</p>
<p><i>Синдром почервоніння верхньої частини тулуба, індукований ванкоміцином синдром із гіпотензєю, болям та спазмами</i></p>	<p>J. Yue і співавт. у 2016 році провели мета-аналіз відповідних рандомізованих контрольованих випробувань, у якому найчастішими побічними реакціями на ванкоміцин були побічні реакції з боку шкіри, у тому числі синдром «червоної людини». При терапії глікопептидами, до яких належить ванкоміцин, може спостерігатися «синдром червоної людини» або синдром почервоніння верхньої частини тулуба: свербіж та</p>	<p>Ці реакції можуть бути більш тяжкими у молодших пацієнтів, особливо у дітей, та у пацієнтів, які застосовують супутні засоби для місцевого знеболення (анестезії). Ванкоміцин слід вводити внутрішньовенно протягом періоду тривалістю не менше 1 години для мінімізації ризику. Для вищих дозувань (наприклад, 2000 мг) тривалість інфузії слід збільшити до 1,5-2 годин.</p>

	почервоніння шкірних покривів обличчя та верхньої частини тулуба, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, падіння артеріального тиску аж до шоку та зупинки серця, біль за грудниною, прискорене серцебиття. Симптоматика зумовлена вивільненням гістаміну із тучних клітин. Виникає при швидкому введенні глікопептидів (> 500 мг протягом ≤ 30 хвилин) або при їх поєднаному застосуванні з засобами для місцевого знеболення.	
<i>Суперінфекція (надмірний ріст мікроорганізмів (бактерій та грибів), які є нечутливими до ванкоміцину)</i>	Тривале застосування ванкоміцину може призвести до надмірного росту резистентних мікроорганізмів, тобто тих, що не реагують на антибіотик.	Необхідно дотримуватися інструкцій по належному застосуванню антибіотиків. Пацієнтам слід проходити регулярний моніторинг. Якщо під час терапії розвивається суперінфекція, слід вжити відповідних заходів.
<i>Псевдомембранозний коліт (тяжке запалення кишківника, що проявляється у вигляді тяжкої діареї в результаті застосування антибіотика)</i>	Це запалення кишківника викликане специфічними бактеріями – <i>Clostridium difficile</i> . Повідомляли про інфекцію, викликану <i>C. difficile</i> , при застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи ванкоміцин, яка може варіюватися від легкої діареї до коліту із смертельним наслідком. Лікування антибактеріальними препаратами змінює нормальну мікрофлору товстої кишки, що призводить до надмірного росту <i>C. difficile</i> , яка виділяє токсини А та В, що сприяє розвитку діареї, викликаної <i>C. difficile</i> (CDAD). Гіпертоксин, який продукують штами <i>C. difficile</i> , викликає підвищену захворюваність та смертність, оскільки ці інфекції можуть тяжко піддаватися лікуванню протимікробними препаратами та потребують видалення ободової кишки. За наявності на слизовій оболонці кишківника жовтих або білих бляшок, (псевдомембран), захворювання називається псевдомембранозним колітом.	Важливо звернутися до лікаря у випадку діареї під час лікування антибіотиками або невдовзі після його закінчення. Препарати, які знижують перистальтику кишечника (наприклад, лоперамід) застосовувати не слід. Необхідним є ретельне вивчення медичного анамнезу пацієнта, оскільки CDAD, згідно з наявними даними, виникає через 2 місяці після застосування антибактеріальних препаратів. При підозрі або підтвердженні CDAD може знадобитися припинення постійного застосування антибактеріальних препаратів, не направлених проти <i>C. difficile</i> .
<i>Підвищений ризик у пацієнтів із нирковою</i>	У пацієнтів з порушеною функцією нирок виведення ванкоміцину уповільнюється.	При тривалому лікуванні ванкоміцином слід періодично контролювати показники крові, сечі, функцію нирок. Слід

<i>недостатністю</i>		відкоригувати дозування відповідно до кліренсу креатиніну, як зазначено в інструкції для медичного застосування препарату.
<i>Нейтропенія та агранулоцитоз (зниження кількості певного типу білих клітин крові (нейтрофілів) та зниження або відсутності гранулоцитів (зернистих білих клітин крові) у крові)</i>	Рідко повідомляли про оборотну нейтропенію при застосуванні ванкоміцину.	Пацієнти, які застосовують ванкоміцин, повинні регулярно здавати аналіз крові. Пацієнтам, які отримують ванкоміцин протягом тривалого часу або одночасно з іншими препаратами, що можуть мати подібний вплив на ці типи лейкоцитів (наприклад, ібупрофен, ацетилсаліцилова кислота, вальпроєва кислота, карбамазепін, фенітоїн, гідрокортизон, алопуринол, каптоприл та ін.) необхідно регулярно контролювати кількість лейкоцитів.
<i>Підвищені сироваткові концентрації ванкоміцину у недоношених новонароджених та дітей грудного віку</i>	Ця категорія педіатричних пацієнтів мають незрілі нирки, тому можливе підвищення концентрації ванкоміцину у сироватці крові.	Ванкоміцин слід застосовувати із особливою обережністю у недоношених новонароджених та дітей грудного віку, оскільки вони мають незрілі нирки та можливе підвищення концентрації ванкоміцину у сироватці крові. Тому концентрації ванкоміцину у крові слід ретельно контролювати. Таким пацієнтам даються конкретні рекомендації щодо дозування.

## ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)</b>
<i>Некроз/тромбофлебіт у місці введення при внутрішньом'язовому введенні.</i>	Флебіт є поширеним побічним ефектом ванкоміцину. Ванкоміцин вводиться шляхом інфузії (повільне введення за допомогою крапельниці). Тривалість введення зазвичай становить не менше 1 години. У місці введення можуть виникати біль, запалення венозної стінки, підвищене згортання крові. Ванкоміцин подразнює тканини та повинен вводитися безпечним внутрішньовенним шляхом для зниження ризику місцевого подразнення та флебіту. Внутрішньом'язове, інтраперитонеальне (у порожнину очеревини), інтратекальне (внутрішньопоясничне та внутрішньошлуночкове) та інтравітреальне (у скловидне тіло ока) не дозволене. Біль та некроз виникає при введенні ванкоміцину внутрішньом'язово та при ненавмисній екстравазації (витікання препарату із судин

	в тканини). Може розвиватися тромбофлебіт, частота та тяжкість якого можуть бути зведені до мінімуму шляхом повільної інфузії препарата та чередування ділянок венозного доступу.
<i>Застосування під час вагітності та у період годування груддю.</i>	Немає адекватних даних щодо застосування ванкоміцину у вагітних жінок. Ванкоміцин проникає через плаценту, тому потенційний ризик для плода не може бути виключений. Ванкоміцин потрапляє у грудне молоко та потенційно може вплинути на дитину, яку годують груддю. Слід розглянути питання про припинення годування груддю під час застосування ванкоміцину.

## ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
-	-

### VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб не має спеціальних умов та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків не застосовуються.

### VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Не застосовано.

### VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1		Змін у проблемах з безпеки не було.	Перший ПУР, змін не було.
0.2	07.06.23	Змін у проблемах з безпеки не було.	У зв'язку з оновленням тексту інструкції внесено відповідні правки у роздули ПУР, а саме: ЧАСТИНА I. Загальна інформація. Адміністративні дані. ЧАСТИНА V. Заходи з мінімізації ризиків (включно з оцінкою ефективності діяльності з мінімізації ризиків). ЧАСТИНА VI. Резюме плану управління ризиками. ЧАСТИНА VII. ДОДАТКИ <i>Додаток 2.</i> Затверджені (діючі) або пропонувані (якщо лікарський(і) засіб(оби) не зареєстровано) коротка характеристика на лікарський засіб, інструкція для медичного застосування, листок-вкладка.
0.3	11.08.23	Змін у проблемах з безпеки не було.	У зв'язку з оновленням тексту інструкції внесено відповідні правки у роздули ПУР, а

			<p>саме:</p> <p>ЧАСТИНА I. Загальна інформація. Адміністративні дані.</p> <p>ЧАСТИНА V. Заходи з мінімізації ризиків (включно з оцінкою ефективності діяльності з мінімізації ризиків).</p> <p>ЧАСТИНА VI. Резюме плану управління ризиками.</p> <p>ЧАСТИНА VII. ДОДАТКИ</p> <p><i>Додаток 2.</i> Затверджені (діючі) або пропоновані (якщо лікарський(і) засіб(оби) не зареєстровано) коротка характеристика на лікарський засіб, інструкція для медичного застосування, листок-вкладка.</p>
0.4	19.09.23	Змін у проблемах з безпеки не було.	<p>У зв'язку з оновленням тексту інструкції внесено відповідні правки у роздули ПУР, а саме:</p> <p>ЧАСТИНА I. Загальна інформація. Адміністративні дані.</p> <p>ЧАСТИНА V. Заходи з мінімізації ризиків (включно з оцінкою ефективності діяльності з мінімізації ризиків).</p> <p>ЧАСТИНА VI. Резюме плану управління ризиками.</p> <p>ЧАСТИНА VII. ДОДАТКИ</p> <p><i>Додаток 2.</i> Затверджені (діючі) або пропоновані (якщо лікарський(і) засіб(оби) не зареєстровано) коротка характеристика на лікарський засіб, інструкція для медичного застосування, листок-вкладка.</p>