

## **Anhang II**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

### Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung Vancomycin-haltiger Arzneimittel (siehe Anhang I)

Bei Vancomycin handelt es sich um ein Glykopeptid-Antibiotikum, das vor etwa sechs Jahrzehnten zugelassen wurde. Seine Wirkung ist hauptsächlich bakterizid und entsteht vor allem durch die Hemmung der Zellwandsynthese des Peptidoglycans. Das Vancomycin-Spektrum umfasst zahlreiche Erreger, einschließlich *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* und *Clostridium difficile*.

Vancomycin-haltige Arzneimittel sind im Handel wie folgt erhältlich:

- Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung (500 mg und 1 000 mg) zur intravenösen Verabreichung. Für bestimmte Vancomycin-haltige Arzneimittel sind eine intraperitoneale und orale Gabe zugelassen.
- Kapseln zum Einnehmen.

Vancomycinhydrochlorid ist definiert als das Hydrochloridsalz eines Gemischs aus verwandten Glykopeptiden, deren Merkmale in der Monographie 1058 der europäischen Pharmakopöe (derzeit in Überarbeitung) definiert sind. Der Wirkstoff wird vor allem durch Fermentation erhalten.

Die antibakterielle Wirkung von Vancomycin beschränkt sich auf grampositive Mikroorganismen. Intravenös verabreichtes Vancomycin wird hauptsächlich zur Behandlung schwerer Infektionen aufgrund von Mikroorganismen mit Resistenzmechanismen gegenüber  $\beta$ -Lactam-Antibiotika angewendet, insbesondere Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Koagulase-negative Staphylokokken* (CoNS) und *Enterokokken*. Letztere weisen oftmals eine Toleranz gegenüber  $\beta$ -Lactam-Antibiotika auf. Es wird auch bei Patienten angewendet, die auf Penicillin und Cephalosporine allergisch reagieren. Vancomycin wird zur Behandlung von *Clostridium-difficile*-Infektionen (CDI) auch oral verabreicht.

Allerdings haben Anstiege der Raten von Heteroresistenz und Toleranz gegenüber Vancomycin in Kombination mit seiner Pharmakodynamik (d. h. langsame bakterizide Wirkung, variable Gewebepenetration) und klinischen Mängeln (klinisches Versagen, das bei Patienten mit invasiven Infektionen aufgrund von *Staphylococcus aureus* mit einer MHK von mehr als 1  $\mu$ g/ml berichtet wurde) die aktuelle Rolle von Vancomycin zur Behandlung dieser Infektionen in Frage gestellt.

Das Aufkommen multiresistenter Erreger ist weltweit ein zunehmendes Problem. Angesichts der Wichtigkeit, die Verfügbarkeit wirksamer Antibiotika für Patienten in der EU sicherzustellen, wurde im Interesse der öffentlichen Gesundheit und als Beitrag dazu, der Bedrohung einer Ausbreitung von Antibiotikaresistenz zu begegnen, eine kritische Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses Vancomycin-haltiger Arzneimittel in den zugelassenen Anwendungsgebieten, einschließlich der entsprechenden Dosierung, als erforderlich erachtet. Darüber hinaus wurden deutliche Unterschiede zwischen den Produktinformationen Vancomycin-haltiger Arzneimittel in den verschiedenen EU-Mitgliedstaaten festgestellt, insbesondere im Hinblick auf die Anwendungsgebiete, die Dosierung und die Art der Anwendung, jedoch auch in anderen Abschnitten der Produktinformationen. Daher erwog die spanische Arzneimittelbehörde (AEMPS) im Interesse der Union, die Angelegenheit an den CHMP zu übergeben und ersuchte diesen, ein Gutachten gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zum Nutzen-Risiko-Verhältnis Vancomycin-haltiger Arzneimittel und zum Bedarf von regulatorischen Maßnahmen zu erstellen.

Bei seiner Beurteilung überprüfte der CHMP alle verfügbaren Daten, einschließlich der von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen während des Verfahrens eingereichten Daten, und zog den Pädiatriciausschuss (PDCO), die entsprechenden Arbeitsgruppen des CHMP, d. h. die

Arbeitsgruppe für Infektionskrankheiten (IDWP), die Arbeitsgruppe für Pharmakokinetik (PKWP), die Arbeitsgruppe Qualität (QWP) und die Arbeitsgruppe Modellierung und Simulation (MSWG), sowie externe Experten (Europäischer Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit, EUCAST) zurate. Unter anderem erörterte der CHMP den Bedarf für die Aktualisierung des Wortlautes der Produktinformationen.

Nach Überprüfung aller verfügbaren Daten und unter Berücksichtigung der aktuellen klinischen Praxis und aktueller Empfehlungen der klinischen Leitlinien war der CHMP der Auffassung, dass Vancomycin eine wichtige therapeutische Option in den folgenden Anwendungsgebieten ist:

- Zur Behandlung komplizierter Infektionen der Haut und des Weichgewebes, Infektionen der Knochen und Gelenke, ambulant erworbener Pneumonie, im Krankenhaus erworbener Pneumonie einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, infektiöser Endokarditis, Bakteriämie im Zusammenhang mit oder mit Verdacht auf einen Zusammenhang mit den vorstehend genannten Infektionen (insbesondere jene Infektionen, die durch *Methicillin-resistente Staphylococcus aureus* (MRSA) verursacht werden), zur perioperativen antibakteriellen Prophylaxe. Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten (ESCMID<sup>1,2</sup>) und der Gesellschaft für Infektionserkrankungen in den USA (IDSA<sup>3</sup>) unterstützen seine Rolle bei der Behandlung von MRSA-Infektionen ebenfalls.
- Zur Behandlung akuter bakterieller Meningitis. Der CHMP stellte fest, dass die aktuellen Leitlinien für die Behandlung akuter bakterieller Meningitis verschiedener wissenschaftlicher Gesellschaften (ESCMID<sup>4</sup>, IDSA<sup>5</sup>-Leitlinie und Leitlinien des Verbundes der Fachgesellschaften des Vereinigten Königreiches<sup>6</sup>, Europäische Föderation Neurologischer Gesellschaften (EFNS)) Vancomycin sowohl zur empirischen Behandlung als auch zur ätiologischen Behandlung von MRSA (allein) und Penicillin-resistenten *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) in Kombination mit anderen Antibiotika bei Erwachsenen und Kindern empfehlen.
- Zur Behandlung der Peritonealdialyse-assoziierten Peritonitis. Der CHMP nahm die Leitlinien zur Behandlung der Peritonealdialyse-assoziierten Peritonitis bei Erwachsenen von der Internationalen Gesellschaft für Peritonealdialyse (ISPD) (Li PK et al., 2016<sup>7</sup>) sowie die ISPD-Empfehlungen für pädiatrische Patienten (Warady BA et al., 2012<sup>8</sup>) zur Kenntnis. Darüber hinaus überprüfte der CHMP die verfügbare Evidenz, die im Rahmen des Befassungsverfahrens eingereicht wurde, einschließlich verschiedener Quellen der veröffentlichten Literatur sowie einer Meta-Analyse von insgesamt 64 Studien (32 zur Anfangsbehandlung und zu negativen Kulturen, 28 zur Behandlung grampositiver Erreger und 24 zur Behandlung gramnegativer Erreger) sowie 21 randomisierter klinischer Prüfungen (14 zur Anfangsbehandlung und zu negativen Kulturen, 8 zur Behandlung grampositiver Erreger und 8 zur Behandlung gramnegativer Erreger), die die Wirksamkeit von Vancomycin zur Behandlung von Peritonitis im Zusammenhang mit Peritonealdialyse bestätigten.

---

<sup>1</sup> ESCMID-Leitlinien [https://www.escmid.org/escmid\\_publications/medical\\_guidelines/escmid\\_guidelines/](https://www.escmid.org/escmid_publications/medical_guidelines/escmid_guidelines/)

<sup>2</sup> ESCMID-Leitlinie

[https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/4ESCMID\\_Library/2Medical\\_Guidelines/ESCMID\\_Guidelines/Eu\\_Rec\\_Antimicrobial.pdf](https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/4ESCMID_Library/2Medical_Guidelines/ESCMID_Guidelines/Eu_Rec_Antimicrobial.pdf)

<sup>3</sup> IDSA-Leitlinie

[http://www.idsociety.org/Guidelines/Patient\\_Care/IDSA\\_Practice\\_Guidelines/Antimicrobial\\_Agent\\_Use/Vancomycin/Vancomycin/](http://www.idsociety.org/Guidelines/Patient_Care/IDSA_Practice_Guidelines/Antimicrobial_Agent_Use/Vancomycin/Vancomycin/)

<sup>4</sup> Bakterielle Meningitis: ESCMID-Leitlinie für bakterielle Meningitis: [http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(16\)00020-3/abstract](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(16)00020-3/abstract)

<sup>5</sup> IDSA:

[http://www.idsociety.org/Guidelines/Patient\\_Care/IDSA\\_Practice\\_Guidelines/Infections\\_by\\_Organ\\_System/Central\\_Nervous\\_System\\_\(CNS\)/Bacterial\\_Meningitis/](http://www.idsociety.org/Guidelines/Patient_Care/IDSA_Practice_Guidelines/Infections_by_Organ_System/Central_Nervous_System_(CNS)/Bacterial_Meningitis/)

<sup>6</sup> Gemeinsame Leitlinie: [https://www.britisheinfection.org/files/5614/5674/2938/McGill\\_meningitis\\_guidelines\\_Final\\_published\\_proof.pdf](https://www.britisheinfection.org/files/5614/5674/2938/McGill_meningitis_guidelines_Final_published_proof.pdf)

<sup>7</sup> Peritonealdialyse-assoziierte Peritonitis <https://ispd.org/ispd-guidelines/>

Leitlinien zur Behandlung der Peritonealdialyse-assoziierten Peritonitis bei Erwachsenen der Internationalen Gesellschaft für Peritonealdialyse (ISPD) (Li PK et al., 2016 <http://www.pdconnect.com/content/36/5/481.full>)

<sup>8</sup> ISPD-Empfehlungen für pädiatrische Patienten (Warady BA et al., 2012) – [https://ispd.org/media/pdf/Consensus\\_Change\\_20.pdf](https://ispd.org/media/pdf/Consensus_Change_20.pdf)

- Zur Behandlung von *Clostridium-difficile*-Infektionen (CDI) bei oraler Verabreichung von Vancomycin. Der CHMP stellte fest, dass die Europäische Gesellschaft für klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten (ESCMID) 2009 ein Dokument mit Behandlungsleitlinien<sup>9,10</sup> für *Clostridium-difficile*-Infektionen herausgab, das derzeit aktualisiert wird. Die Leitlinien liefern Behandlungsempfehlungen zu erstmaligen und rezidivierenden CDI. Im Falle einer leichten CDI, die eindeutig durch die Anwendung von Antibiotika induziert wurde, ist es akzeptabel, das induzierende Antibiotikum abzusetzen und das klinische Ansprechen zu beobachten. Die Vancomycin-Behandlung wird in schweren oder rezidivierenden Fällen empfohlen. Derzeit liegt keine Evidenz vor, dass die medizinische Prophylaxe von CDI wirksam ist, und daher gibt es keine empfohlenen Antibiotika zur Prophylaxe.

Die folgenden Anwendungsgebiete von Vancomycin (zum Einnehmen) zur „Behandlung von Staphylokokken-Enterokolitis“ und „Dekontamination des Gastrointestinaltraktes bei immungeschwächten Patienten in Kombination mit einem Aminoglykosid“ wurden vom CHMP nicht unterstützt:

- In Bezug auf die „Behandlung von Staphylokokken-Enterokolitis“ kam der CHMP zu dem Schluss, dass die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen keine Daten vorgelegt haben, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Vancomycin zum Einnehmen in diesem Anwendungsgebiet nachweisen. Darüber hinaus stellte der CHMP fest, dass die aktualisierten klinischen Leitlinien für Staphylokokken-Enterokolitis (Diagnose oder Behandlung) diese Anwendung von Vancomycin nicht erwähnen. Es wurde auch festgestellt, dass Staphylokokken-Enterokolitis eine seltene Erkrankung und ihre Diagnose umstritten ist. Aufgrund der unzureichenden Nachweise für die Wirksamkeit und Sicherheit empfiehlt der CHMP dieses Anwendungsgebiet nicht.
- In Bezug auf die „Dekontamination des Gastrointestinaltraktes bei immungeschwächten Patienten in Kombination mit einem Aminoglykosid“ überprüfte der CHMP die verfügbaren Daten, die im Zuge dieses Verfahrens eingereicht wurden. Die eingereichten Daten zur Unterstützung der Anwendung von Vancomycin zur Dekontamination wurden als nicht hinreichend robust erachtet. Außerdem ist die Rolle einer selektiven intestinalen Dekontamination umstritten. Infolgedessen ist der CHMP der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Vancomycin-haltiger Arzneimittel für das Anwendungsgebiet der „Dekontamination des Gastrointestinaltraktes bei immungeschwächten Patienten in Kombination mit einem Aminoglykosid“ nicht erschlossen wurde, und daher wird dieses Anwendungsgebiet nicht empfohlen.

Der CHMP überprüfte auch das Dosisregime für Vancomycin in den verschiedenen zugelassenen Anwendungsgebieten und Patientensubpopulationen. Das am häufigsten angewendete Dosisregime (1 g alle 12 Stunden) wurde vom CHMP aus pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Perspektive für die meisten Patienten mit normaler Nierenfunktion und beruhend auf der üblichen Empfindlichkeit von Staphylokokken (minimale Hemmkonzentration (MHK)  $\leq 1$  mg/l) als angemessen erachtet. Allerdings stellte der CHMP fest, dass die Dosis von 2 g/Tag oftmals zu  $C_{\min}$ -Werten unter der Zielkonzentration von 10 bis 20 mg/l führt; daher vereinbarte der CHMP zur Erreichung der optimalen Zielkonzentration, dass die Vancomycin-Dosis individuell je nach Gewicht, Alter, Art und Schwere der zugrundeliegenden Infektion sowie dem klinischen Ansprechen angepasst werden sollte; die Anfangsdosen von Vancomycin sollten beruhend auf dem Körpergewicht berechnet werden.

<sup>9</sup>[https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/4ESCMID\\_Library/2Medical\\_Guidelines/ESCMID\\_Guidelines/fulltext\\_treatment\\_guidance\\_Clostridium\\_difficile\\_infection.pdf](https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/4ESCMID_Library/2Medical_Guidelines/ESCMID_Guidelines/fulltext_treatment_guidance_Clostridium_difficile_infection.pdf)

<sup>10</sup> Bauer MP, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1067–1079

Der CHMP erkannte an, dass die derzeitigen therapeutischen Leitlinien die Wichtigkeit einer therapeutischen Arzneimittelüberwachung und die Anwendung der Vancomycin-Tiefstkonzentration als Surrogat für die Ziel-AUC betonen. Der CHMP stellte fest, dass die Messung der Tiefstkonzentrationen im Serum im Steady-State ein akzeptiertes Surrogat ist, um zu überprüfen, ob eine wirksame Vancomycin-Exposition erreicht wurde. Allerdings berücksichtigte der CHMP nach Überprüfung der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten auch die bestehenden Beschränkungen bezüglich der Überwachung der  $C_{min}$  in bestimmten Situationen. Eine ausschließliche Überwachung der Tiefstkonzentrationen ist eventuell nicht in allen Fällen als Richtlinie für die Vancomycin-Dosierung ausreichend, da Höchstkonzentrationen ( $C_{max}$ ) vor allem durch das Verteilungsvolumen beeinflusst werden. Daher erörterte der CHMP verschiedene alternative Ansätze zur Schätzung der Vancomycin-Exposition.

Insgesamt war der CHMP der Auffassung, dass von den diskutierten die Methoden die Bayes'sche Interpolation eine angemessene Alternative zu sein scheint; sie erlaubt die Vorhersage vieler einzelner pharmakokinetischer Parameter für die Extrapolation, minimiert die Anzahl an Messungen beim einzelnen Patienten und scheint optimale Strategien für therapeutische Interventionen zu entwickeln. Darüber hinaus gelangte der CHMP in Übereinstimmung mit dem Ergebnis der Beratung mit der MSWG zu der Schlussfolgerung, dass Bayes'sche Methoden für genauere Dosisvorhersagen als Ergänzung zu routinemäßiger therapeutischer Arzneimittelüberwachung (TDM) klinisch nützlich sein könnten, insbesondere bei Patientengruppen mit verändertem pharmakokinetischem (PK) Profil (d. h. Kinder, hämodynamisch instabile Patienten, Patienten auf Intensivstationen), und erkannte an, dass dies bereits klinische Anwendung findet. Der Wortlaut in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Bezug auf die therapeutische Arzneimittelüberwachung wurde vom CHMP entsprechend geändert. Es wird derzeit deutlich gemacht, dass die Häufigkeit von TDM beruhend auf der klinischen Situation und dem Ansprechen auf die Behandlung individuell angepasst werden muss; es werden spezifische Empfehlungen für hämodynamisch stabile und instabile Patienten, Patienten mit normaler Nierenfunktion und Patienten, die sich intermittierenden Hämodialysen unterziehen, gegeben. Der potenzielle Nutzen modellbasierter Methoden bei der Vorhersage individueller Dosisanforderungen zur Erreichung einer angemessenen AUC wird ebenfalls behandelt. Der CHMP fügte in Abschnitt 4.2 eine entsprechende Formulierung ein.

Der CHMP überprüfte auch die Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche. Für Säuglinge und Kinder im Alter von einem Monat bis 18 Jahren vereinbarte der CHMP, dass die Vancomycin-Dosis wie bei Erwachsenen beruhend auf Gewicht, Alter sowie Art und Schwere der zugrundeliegenden Infektion und dem klinischen Ansprechen individuell angepasst werden sollten; die anfänglichen Vancomycin-Dosen sollten beruhend auf dem Körpergewicht berechnet werden. Der CHMP erkannte auch an, dass einige bereits zugelassene Vancomycin-haltige Arzneimittel bereits Dosierungsempfehlungen für Früh- und Neugeborene enthalten.<sup>11</sup> Für diese spezifische Gruppe empfahl der PDCO ein mögliches Dosisregime auf Grundlage des Gestationsalters (ähnlich dem empfohlenen Dosisregime des British National Formulary (BNF) für Kinder), aber insgesamt kam der CHMP überein, dass keine universellen Empfehlungen zum Dosisregime bei Früh- und Neugeborenen ausgesprochen werden können und zur Erstellung des Dosisregimes in dieser Population der Rat eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Früh- und Neugeborenen eingeholt werden sollte. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde entsprechend geändert, einschließlich des Dosisregimes bei Kindern auf Grundlage des Gestationsalters als mögliche Art der Dosierung von Vancomycin in dieser Population.

Hinsichtlich der Verabreichung von Vancomycin als Dauerinfusion bei pädiatrischen Patienten bestätigte der PDCO, dass dies in einigen Ländern bei Neugeborenen (und Kindern) mit schweren Infektionen, wie etwa Patienten mit Infektionen des Zentralnervensystems und/oder assoziierter Bakteriämie, Anwendung findet. In diesen Fällen wurden Dauerinfusionen aufgrund eines fehlenden

<sup>11</sup> <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20836>

Ansprechens auf die Behandlung oder beständiger subtherapeutischer Vancomycin-Konzentrationen trotz Optimierung der Dosis und Häufigkeit bei intermittierender Verabreichung von Vancomycin angewendet. Allerdings haben Dauerinfusionen von Vancomycin einige Nachteile, wie etwa das mögliche Bestehen von Kompatibilitätsproblemen mit anderen i.v. Arzneimitteln oder gleichzeitig zu verabreichenden Lösungen, praktische Probleme im Zusammenhang mit einer reduzierten Verfügbarkeit des Katheters bei Verabreichung von Infusionen über einen Zeitraum von 24 Stunden, ein erhöhtes Risiko der Infusion einer Bolusdosis von Vancomycin, wenn die intravenöse Lösung verändert wird oder ein anderes Arzneimittel über denselben intravenösen Schlauch infundiert wird, der 24 Std./Tag mit Vancomycin gefüllt ist usw. Darüber hinaus sind die vorliegenden Daten (einschließlich Vergleichsdaten) zur Anwendung einer Dauer- im Vergleich zu einer intermittierenden Infusion nicht schlüssig.

Infolgedessen konnte der CHMP in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Vancomycin zur i.v. Anwendung keine konkreten Dosierungsempfehlungen für Dauerinfusionen aussprechen.

Der CHMP überprüfte auch die optimale Ausdrucksweise der Stärke und der Dosis Vancomycin-haltiger Arzneimittel. Der CHMP war der Ansicht, dass es angesichts der Tatsache, dass die Verwendung von Milligramm zur Verschreibung dieses Arzneimittels in der EU etablierte klinische Praxis ist, essentiell ist, dass die Etikettierkonvention Vancomycin-haltiger Arzneimittel nach Masse, d. h. Milligramm, beibehalten wird. Allerdings sollte zur Sicherstellung der Erhaltung der ermittelten therapeutischen Dosen in IE (Stärke) und wie im Frage- und Antwort-Dokument bezüglich des Ausdrucks/der Angabe der Stärke der quantitativen und qualitativen Zusammensetzung Vancomycin-haltiger Arzneimittel (EMA/CHMP/QWP/667469/2015) dargelegt die Menge (mg) des Wirkstoffs im Arzneimittel so angepasst werden, dass die angegebene Arzneimittelstärke in IE erreicht wird. Der CHMP überprüfte auch die Grenzen für arzneimittelbedingte Stoffe und Verunreinigungen im Wirkstoff und in den Endprodukten und gelangte zu dem Schluss, dass die Grenzen für arzneimittelbedingte Bestandteile und Verunreinigungen im Wirkstoff und in bereits zugelassenen Endprodukten geeignet sind. Anhang 3 der Leitlinie des CHMP zur Festlegung von Spezifikationen für arzneimittelbedingte Verunreinigungen in Antibiotika würde für neue Wirkstoffe und für neue Quellen bestehender Wirkstoffe gelten. Sobald die Vancomycin-Monographie im Europäischen Arzneibuch in Kraft tritt, müssen die Grenzen der Verunreinigungen im Wirkstoff und in Endprodukten ggf. entsprechend überarbeitet werden.

Der CHMP überprüfte auch die vorliegenden Daten zu Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Vancomycin beobachtet wurden und bestätigen, dass die parenterale Anwendung von Vancomycin mit Nephrotoxizität und Ototoxizität, infusionsbedingten Reaktionen, wie etwa Venen- und Gewebetoxizität, sowie Überempfindlichkeitsreaktionen assoziiert ist. Der CHMP stimmte zu, dass diese Risiken durch angemessene Warnhinweise und Empfehlungen in den Produktinformationen minimiert werden können.

Schließlich wurden die Abschnitte 5.1 und 5.2 überarbeitet, um die aktuellen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten widerzuspiegeln. Die Abschnitte 1 und 2 wurden so überarbeitet, dass die Menge des Wirkstoffes im Endprodukt (beruhend auf der Stärke in IE) und die Dosis und Stärke Vancomycin-haltiger Arzneimittel (auszudrücken in Milligramm) widergespiegelt werden. Der CHMP stellte fest, dass zu diesem Zeitpunkt keine Aktualisierung der EUCAST-Breakpoints erforderlich ist.

Schlussfolgernd ist der CHMP der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der im Umfang dieses Verfahrens enthaltenen Vancomycin-haltigen Arzneimittel unter normalen Anwendungsbedingungen und unter Berücksichtigung der vereinbarten Änderungen der Produktinformationen, wie in Anhang III des Gutachtens festgelegt, weiterhin positiv ist.

Daher spricht der Ausschuss eine Empfehlung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen Vancomycin-haltiger Arzneimittel aus.

## Begründung für die entsprechende Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Vancomycin-haltige Arzneimittel spielen eine zunehmend wichtige Rolle bei der Behandlung von Infektionen mit grampositiven Bakterien.
- Die bestehenden Produktinformationen, einschließlich der Anwendungsgebiete, Dosierungsempfehlungen und pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Informationen für Vancomycin-haltige Arzneimittel in der EU, müssen gemäß den neuesten verfügbaren Informationen überarbeitet werden.
- Der CHMP führte eine Nutzen-Risiko-Bewertung Vancomycin-haltiger Arzneimittel gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG durch, in der alle verfügbaren Daten geprüft wurden, einschließlich der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen während des Verfahrens eingereichten Antworten sowie der Empfehlungen des Pädiatrieausschusses (PDCO), der entsprechenden Arbeitsgruppen des CHMP, d. h. der Arbeitsgruppe für Infektionskrankheiten (IDWP), der Arbeitsgruppe für Pharmakokinetik (PKWP), der Arbeitsgruppe Qualität (QWP) und der Arbeitsgruppe Modellierung und Simulation (MSWG), sowie externer Experten (Europäischer Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit, EUCAST).
- Der CHMP war der Auffassung, dass Vancomycin eine entscheidende therapeutische Option im Rahmen der Behandlung schwerer Infektionen (komplizierte Infektionen der Haut und des Weichgewebes, Infektionen der Knochen und Gelenke, ambulant erworbene Pneumonie, im Krankenhaus erworbene Pneumonie einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, infektiöse Endokarditis, akute bakterielle Meningitis, Bakteriämie im Zusammenhang mit oder mit Verdacht auf einen Zusammenhang mit den vorstehend genannten Infektionen, perioperative antibakterielle Prophylaxe, Peritonealdialyse-assoziierte Peritonitis und Infektionen mit *Clostridium difficile*) darstellt, die durch grampositive Erreger verursacht werden, insbesondere jene, die durch MRSA verursacht werden.
- Der CHMP kam zu dem Schluss, dass die verfügbaren Daten ausreichen, um Überarbeitungen der Anwendungsgebiete für Arzneimittel sowohl zum Einnehmen als auch zur parenteralen Anwendung sowie der Dosierung bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen im Einklang mit der klinischen Erfahrung und den aktuellen Therapierichtlinien zu stützen.
- Der CHMP war der Ansicht, dass die Risiken für Nephrotoxizität, Ototoxizität, infusionsbedingte Nebenwirkungen und Überempfindlichkeitsreaktionen, die im Zusammenhang mit Vancomycin zur intravenösen Anwendung beobachtet wurden, durch entsprechende Warnhinweise und Empfehlungen in den Produktinformationen minimiert werden können.
- Der CHMP war der Auffassung, dass die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten in den Produktinformationen aktualisiert werden müssen.
- Der CHMP war der Ansicht, dass die Menge des Wirkstoffes im Endprodukt bestimmt wurde und durchgehend auf der in IE ausgedrückten Stärke beruht und dass die Dosis und die Stärke Vancomycin-haltiger Arzneimittel weiterhin in Milligramm ausgedrückt werden sollte.

kam der Ausschuss infolgedessen zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der im Umfang dieses Verfahrens enthaltenen Vancomycin-haltigen Arzneimittel unter normalen Anwendungsbedingungen und unter Berücksichtigung der vereinbarten Änderungen der Produktinformationen weiterhin positiv ist.