

Приложение II

Научни заключения

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка за лекарствени продукти, съдържащи ванкомицин (вж. Приложение I)

Ванкомицин е гликопептиден антибиотик, разрешен за употреба преди около шест десетилетия. Ефектът му е главно бактерициден и се проявява основно чрез инхибиране на синтеза на пептидогликана в бактериалната клетъчна стена. Спектърът на действие на ванкомицин включва широка гама патогени, включително *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* и *Clostridium difficile*.

Продуктите, съдържащи ванкомицин, са налични в търговската мрежа под формата на:

- прах за инжекционен или инфузионен разтвор (500 mg и 1 000 mg), прилаган интравенозно. За някои лекарствени продукти, съдържащи ванкомицин, са разрешени интраперитонеалният и пероралният път на въвеждане,
- и капсули за перорално приложение.

Ванкомицин хидрохлорид е определен като хидрохлоридната сол на смес от свързани гликопептиди, за които характеристиките са дефинирани в монографията от Европейската фармакопея 1058 (в процес на преразглеждане). Активното вещество е получено главно чрез ферментация.

Антибактериалната активност на ванкомицин е ограничена до грам-положителни микроорганизми. Интравенозно ванкомицин се прилага основно за лечение на тежки инфекции, причинени от микроорганизми с механизми на резистентност към бета-лактамни антибиотици, особено спрямо метицилин-резистентни *Staphylococcus aureus* (MRSA), коагулаза-отрицателни стафилококи (CoNS) и ентерококи, като последните често са устойчиви на бета-лактамни антибиотици. Използва се също и при пациенти, които са алергични към пеницилини и цефалоспорини. Ванкомицин също се прилага перорално за лечение на инфекция, причинена от *Clostridium difficile* (CDI).

Увеличенията на честотите на хетерорезистентност и устойчивост към ванкомицин обаче, комбинирани с неговите фармакодинамични (т.е. бавно бактерицидно действие, променливо проникване в тъканите) и клинични (клинични неуспехи, съобщени при пациенти с инвазивни инфекции, предизвикани от *Staphylococcus aureus* с МИК над 1 mcg/mL) недостатъци са поставили под съмнение настоящата роля на ванкомицин за лечението на тези инфекции.

Появата на мултирезистентни патогени е нарастващ проблем в световен мащаб. Предвид важността да се гарантира наличието на ефикасни антибиотици за пациентите от ЕС, в интерес на общественото здраве и с цел да се допринесе за преодоляване на заплахата от разпространението на антимикробна резистентност, се счита за необходимо да се направи критичен преглед на съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи ванкомицин при одобрените показания, включително съответната дозировка. В допълнение бяха идентифицирани значителни разлики между информацията за лекарствените продукти, съдържащи ванкомицин в държавите — членки на ЕС, по-специално в показанията, дозировката и начина на приложение, но също и в други раздели от информацията за продукта. Следователно, в светлината на горепосоченото, Испанската агенция по лекарствата и здравните продукти (AEMPS) смята, че в интерес на Съюза е въпросът да се отнесе до CHMP и поиска той да даде становището си по силата на член 31 от Директива 2001/83/ЕО относно съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи ванкомицин и за необходимостта от това да бъдат взети регулаторни мерки.

В хода на своята оценка CHMP преразглежда всички налични данни, включително подадените от притежателите на разрешението за употреба, по време на процедурата и проведе консултация с Педиатричния комитет (PDCO), съответните работни групи/групи на CHMP: работната група по инфекциозни болести (IDWP), работната група по фармакокинетика (PKWP), работната група по качеството (QWP), работната група по моделиране и симулация (MSWG) и външни експерти (Европейската комисия за изследване на антимикробната чувствителност (EUCAST). Наред с другите въпроси, CHMP обсъди необходимостта от актуализиране на текста в информацията за продукта.

След като преразглежда всички налични данни и като взема предвид настоящата клинична практика и настоящите препоръки за клиничните насоки, CHMP счита, че ванкомицин е важна терапевтична възможност при следните показания:

- Лечение на: усложнени инфекции на кожата и меките тъкани, инфекции на костите и ставите, пневмония, придобита в обществото, пневмония, придобита в болница, включително пневмония, асоциирана с апаратна вентилация, инфекциозен ендокардит, бактериемия, която възниква във връзка със, или се подозира, че е свързана с някое от горните (особено тези, причинени от *метицилин-резистентни Staphylococcus aureus* (MRSA), периоперативна антибактериална профилактика. Настоящите насоки от Европейското дружество по клинична микробиология и инфекциозни заболявания (ESCMID^{1,2}) и Американското дружество по инфекциозни заболявания (IDSA³) също подкрепят неговата роля в лечението на MRSA инфекции.
- Лечение на остър бактериален менингит. CHMP отбеляза, че за лечение на остър бактериален менингит съществуващите насоки от няколко научни общества (ESCMID⁴, насока на IDSA⁵ и насоки на британските обединени дружества на специалистите (UK joint specialist societies guidelines)⁶, Европейската федерация на неврологичните дружества (European Federation Neurological Societies, (EFNS) препоръчват ванкомицин както за емпирично лечение, така и за етиологично лечение на MRSA (само) и пеницилин-резистентни *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), в комбинация с други антибактериални средства при възрастни и деца.
- Лечение на перитонит, асоцииран с перитонеална диализа. CHMP отбеляза насоките за лечение на перитонит, асоцииран с перитонеална диализа, при възрастни от международното дружество по перитонеална диализа (ISPD) (Li PK et al., 2016⁷ г.), препоръките на ISPD за педиатрични пациенти (Warady BA et al., 2012 г.⁸). В допълнение, CHMP преразглежда наличните данни, подадени в рамките на процедурата по сезиране, включително няколко позовавания на публикувана литература и мета-анализ на общо 64 проучвания (32 за първоначално лечение и отрицателен резултат от културелно изследване, при 28 се съобщава за лечение на грам-положителни, а при 24 се съобщава за лечение на грам-отрицателни) и 21 рандомизирани клинични изпитвания (14 за първоначално лечение и отрицателен резултат от културелно изследване, при 8 се

¹ Насоки на ESCMID: https://www.escmid.org/escmid_publications/medical_guidelines/escmid_guidelines/

² Насока на ESCMID

https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/4ESCMID_Library/2Medical_Guidelines/ESCMID_Guidelines/Eu_Rec_Antimicrobial.pdf

³ Насока на IDSA

http://www.idsociety.org/Guidelines/Patient_Care/IDSA_Practice_Guidelines/Antimicrobial_Agent_Use/Vancomycin/Vancomycin/

⁴ Бактериален менингит: Насока на ESCMID за бактериален менингит: [http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(16\)00020-3/abstract](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(16)00020-3/abstract)

⁵ 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/)

⁶ Съвместни насоки: https://www.britisheinfection.org/files/5614/5674/2938/McGill_meningitis_guidelines_Final_published_proof.pdf

⁷ Перитонит, свързан с ПД <https://ispd.org/ispd-guidelines/>

Насоки за управлението на перитонит, свързан с ПД при възрастни, от международното дружество по перитонеална диализа (ISPD) (Li PK et al., 2016 <http://www.pdconnect.com/content/36/5/481.full>)

⁸ Препоръки на ISPD за педиатрични пациенти (Warady BA et al., 2012) — https://ispd.org/media/pdf/Consensus_Change_20_.pdf

съобщава за лечение на грам-положителни, а при 8 — лечение на грам-отрицателни), потвърждавайки ефикасността на ванкомицин за лечение на перитонит при перитонеална диализа.

- Лечение на инфекция, причинена от *Clostridium difficile* (CDI), за ванкомицин, прилаган чрез перорален път на въвеждане. CHMP отбеляза, че през 2009 г. Европейското дружество по клинична микробиология и инфекциозни болести (ESCMID) е издало документ с насоки за лечение на^{9,10} инфекция, причинена от *Clostridium difficile*, който в момента се актуализира. Насоките предоставят препоръки за лечение за първоначална и рецидивираща CDI. В случай на лека CDI, ясно индуцирана от употребата на антибиотици, е приемливо антибиотикът, който я индуцира, да се преустанови и да се наблюдава клиничният отговор. Лечение с ванкомицин се препоръчва при тежки или рецидивиращи случаи. Понастоящем няма данни, че лекарствената профилактика за CDI е ефикасна и поради това не се препоръчват профилактични антибиотици.

Следните показания на ванкомицин (перорален път) за „лечение на стафилококов ентероколит“ и „деконтаминация на стомашно-чревния (GI) тракт при имунокомпрометирани пациенти, когато се комбинира с аминогликозид“ не са били подкрепени от CHMP:

- По отношение на „лечението на стафилококов ентероколит“ CHMP заключи, че притежателите на разрешение за употреба не са предоставили данни за установяване на ефикасността и безопасността на ванкомицин за перорално приложение при това показание. Освен това, CHMP отбеляза, че в актуализираните клинични насоки за стафилококов ентероколит (диагностика или лечение) това приложение на ванкомицин не се споменава. Отбеляза се също, че стафилококовият ентероколит е рядко заболяване и неговата диагностика е спорна. CHMP не препоръчва това показание поради недостатъчни елементи за установяване на ефикасността и безопасността.
- Относно „деконтаминацията на СЧ тракт при имунокомпрометирани пациенти, когато се комбинира с аминогликозид“, CHMP преразглежда наличните данни, представени по време на тази процедура. Данните, подадени в подкрепа на приложението на ванкомицин за деконтаминация, не са счетени за достатъчно надеждни. Освен това ролята на селективната интестинална деконтаминация е спорна. Вследствие на това становището на CHMP е, че съотношението полза/риск за продукти, съдържащи ванкомицин, при показанието „деконтаминация на стомашно-чревния тракт при имунокомпрометирани пациенти, когато се комбинират с аминогликозид“ не е установено и следователно това показание не се препоръчва.

CHMP също така преразглежда дозовия режим за ванкомицин за различните одобрени показания и субпопулации пациенти. От фармакокинетична и фармакодинамична гледна точка най-често прилаганият дозов режим (1 g на всеки 12 часа) е счетен за подходящ от CHMP за повечето пациенти с нормална бъбречна функция и въз основа на обичайната чувствителност към стафилококи (минимална инхибираща концентрация (МИК) ≤ 1 mg/L). CHMP обаче отбеляза, че дозата 2 g/ден често води до $C_{\text{най-ниски}}$ стойности под целевите от 10 до 20 mg/l; следователно, за да се постигне оптималната прицелна концентрация CHMP се съгласи, че дозата ванкомицин трябва да бъде индивидуално адаптирана според теглото, възрастта и основния тип и тежест на инфекцията, и клиничния отговор, първоначалните дози ванкомицин следва да се изчисляват на базата на телесното тегло.

⁹https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/4ESCMID_Library/2Medical_Guidelines/ESCMID_Guidelines/fulltext_treatment_guidance_Clostridium_difficile_infection.pdf

¹⁰ Bauer MP, et al. Европейското дружество по клинична микробиология и инфекциозни болести (ESCMID): документ с насоки за лечение на инфекция, причинена от *Clostridium difficile* (CDI). Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1067–1079

CHMP потвърди, че настоящите терапевтични насоки подчертават важноста на терапевтичния лекарствен мониторинг и прилагането на най-ниските концентрации на ванкомицин като заместител на прицелната AUC. CHMP отбеляза, че измерването на най-ниските серумни концентрации в стационарно състояние е приемлив заместител, за да се провери дали е постигната ефективна експозиция на ванкомицин. Въпреки това, след като преразгледа данните, представени от притежателите на разрешение за употреба, CHMP също така взе под внимание съществуващите ограничения на мониторинга на $C_{\text{най-ниски}}$ в определени ситуации. Проследяването само на най-ниските стойности може да не е достатъчно, за да насочва дозирането на ванкомицин във всички случаи, защото пиковите нива (C_{max}) са основно повлияни от обема на разпределение. Следователно, CHMP обсъди различни алтернативни подходи за оценка на експозицията на ванкомицин.

Като цяло, CHMP счита, че от обсъдените методи интерполацията на Байес изглежда подходяща алтернатива. Тя позволява прогнозиране на множество индивидуални фармакокинетични параметри за екстраполация, свежда до минимум броя на измерванията върху един пациент и изглежда разработва оптимални стратегии за терапевтична интервенция. В допълнение, в съответствие с резултата от MSWG консултацията, CHMP заключи, че методите на Байес могат да бъдат клинично полезни за по-точни прогнози на дозата като допълваща част от рутинния терапевтичен лекарствен мониторинг (TDM), особено за групи пациенти с променен фармакокинетичен (PK) профил (т.е. деца, хемодинамично нестабилни пациенти, интензивна грижа) и потвърди, че това е вече в клинична употреба. Текстът на терапевтичния лекарствен мониторинг в точка 4.2 на КХП е изменен съответно от CHMP. В момента е ясно, че честотата на TDM трябва да бъде индивидуализирана въз основа на клиничната ситуация и повлияването от лечението. Правят се специфични препоръки за хемодинамично стабилни и нестабилни пациенти, пациенти с нормална бъбречна функция и пациенти на интермитентна хемодиализа. Представена е също така потенциалната полза на методите, базирани на модели, за прогнозиране на индивидуалните изисквания за дозиране, за да се достигне подходяща AUC. В раздел 4.2 е включено съответно становище на CHMP.

CHMP също така преразгледа препоръката за дозата при педиатричната популация. За кърмачета, деца на възраст от един месец до 18 години CHMP се съгласи, че както за възрастни, дозата ванкомицин трябва да се адаптира индивидуално според теглото, възрастта и основния тип и тежест на инфекцията и клиничното повлияване. Началните дози ванкомицин следва да се изчисляват на базата на телесното тегло. CHMP също призна, че някои вече одобрени лекарствени продукти, съдържащи ванкомицин, включват някои препоръки за дозиране както за родените на термина бебета, така и за недоносените новородени¹¹. За тази конкретна група PDCO препоръчва един възможен режим на дозиране на базата на постменструалната възраст (подобно на препоръчания режим от Британския национален педиатричен формуляр (BNF), но като цяло CHMP се съгласи, че не може да се направи универсална препоръка за дозовия режим при новородени и че за установяването на дозовия режим в тази популация трябва да се търси съвет на лекар с опит в лечението на новородени. Кратката характеристика на продукта е съответно изменена, включително дозовия режим при деца, на базата на постменструалната възраст като възможен начин за дозиране на ванкомицин при тази популация.

По отношение на прилагането на ванкомицин като непрекъсната инфузия при педиатрични пациенти, PDCO потвърди, че тя се прилага в някои страни за новородени (и деца) с тежки инфекции, например пациенти с инфекции на централната нервна система и/или свързана бактериемия. В тези случаи се прилагат продължителни инфузии поради липса на повлияване от лечението или запазване на субтерапевтичните нива на ванкомицин, въпреки оптимизирането на дозирането и честотата при интермитентно приложение на ванкомицин. Продължителните

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

инфузии на ванкомицин обаче имат няколко недостатъка, например съществува вероятност от поява на проблеми със съвместимостта с други IV медикаменти или разтвори, които се прилагат едновременно; практически проблеми, свързани с недостатъчна наличност на линиите, когато продължителността на инфузиите е за период от 24 часа; повишен риск от вливане на болус доза ванкомицин при промяна на интравенозния разтвор или при въвеждане на друго лекарство в един и същи интравенозен път, пълен с ванкомицин 24 часа/ден и т.н. Освен това съществуващите данни (включително сравнителни) за прилагането на непрекъсната в сравнение с интермитентна инфузия не са убедителни.

Вследствие на това в кратката характеристика на продукта на ванкомицин за IV приложение CHMP не може да даде никакви конкретни препоръки за дозиране за продължителна инфузия.

CHMP преразглежда също оптималния начин на изразяване на количеството на активното вещество в дозова единица и дозата на лекарствения продукт, съдържащи ванкомицин. Становището на CHMP е, че предвид факта, че в клиничната практика на ЕС е установено използването на милиграм за предписване на този продукт, то от съществено значение е, че конвенцията относно етикетирания на продуктите, съдържащи ванкомицин по масата, т.е. милиграми, е запазена. Въпреки това, за да се гарантира, че установената терапевтична доза от гледна точка на IU (сила на действие) се поддържа и както е указано във „Въпроси и отговори“ относно изразяване на/деклариране на силата на действие в количествен и качествен състав на продуктите, съдържащи ванкомицин (EMA/CHMP/QWP/667469/2015), количеството (mg) на активното вещество в лекарствения продукт трябва да се регулира, за да се постигне декларираното съдържание на продукта по отношение на IU. CHMP също така преразглежда ограниченията за свързаните вещества и примесите в активното вещество и в крайните продукти и заключи, че ограниченията за свързаните компоненти и примеси в лекарствения продукт и във вече разрешените крайни лекарствени продукти отговарят на изискванията. Приложение 3 на насоката на CHMP за определяне на спецификации за свързаните примеси в антибиотиците ще се прилага за нови активни вещества и за нови източници на съществуващи активни вещества. След влизането в сила на монографията за ванкомицин във Ph.Eur. ограниченията на примесите в лекарствения продукт и в крайните лекарствени продукти следва да се актуализират, когато е приложимо.

CHMP също така преразглежда съществуващите данни за нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при прилагането на ванкомицин, които потвърждават, че използването на ванкомицин за парентерално приложение е свързано с нефротоксичност и ототоксичност, нежелани лекарствени реакции, свързани с инфузията като венозна и тъканна токсичност, както и реакции на свръхчувствителност. CHMP се съгласи, че тези рискове могат да бъдат сведени до минимум чрез подходящи предупреждения и препоръки в информацията за продукта.

Накрая, преразгледани са точки 5.1 и 5.2, за да отразят актуалните фармакокинетични и фармакодинамични данни, както и точки 1 и 2, за да отразят количеството на активното вещество в крайния продукт (въз основа на силата на действие, изразена в IU), както и дозата и количеството на активното вещество в дозова единица на продуктите, съдържащи ванкомицин (изразени в милиграми). CHMP отбеляза, че понастоящем не се оправдава актуализацията на точките на прекъсване на EUCAST.

В заключение, становището на CHMP е, че съотношението полза/риск на лекарствения продукт, съдържащи ванкомицин, включени в обхвата на тази процедура, остава положително при нормални условия на употреба, като се вземат предвид договорените промени на информацията за продукта, както е посочено в Приложение III към становището.

В резултат на това Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба за продукти, съдържащи ванкомицин.

Основания за изменение на условията на разрешението за употреба, както е приложимо

Като се има предвид, че:

- Лекарствените продукти, съдържащи ванкомицин, изпълняват все по-важна роля при лечението на грам-положителни бактериални инфекции,
- съществуващата информация за продукта, включително показанията, препоръките за дозиране и фармакокинетичната и фармакодинамичната информация за лекарствените продукти, съдържащи ванкомицин, в ЕС трябва да бъдат преразгледани в съответствие с най-новата налична информация,
- CHMP извърши оценка на съотношението полза/риск на лекарствени продукти, съдържащи ванкомицин, съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО, като преразгледа всички налични данни, включително отговорите, подадени от притежателите на разрешението за употреба по време на процедурата и препоръки на педиатричния комитет (PDCO), съответните работни групи/групи на CHMP: работната група по инфекциозни болести (IDWP), работната група по фармакокинетика (PKWP), работната група по качеството (QWP), работната група по моделиране и симулация (MSWG)) и външни експерти (Европейската комисия за изследване на антимикробната чувствителност (EUCAST),
- CHMP счита, че ванкомицин представлява жизненоважна терапевтична възможност в контекста на лечението на тежки инфекции (усложнени инфекции на кожата и меките тъкани, инфекции на костите и ставите, пневмония, придобита в обществото, пневмония, придобита в болницата, включително пневмония, асоциирана с апаратна вентилация, инфекциозен ендокардит, остър бактериален менингит, бактериемия, която възниква във връзка със или има съмнение, че е свързана с някое от горните, периперативна антибактериална профилактика, перитонит, свързан с перитонеална диализа и лечение на инфекция, причинена от *Clostridium difficile*), причинена от грам-положителни патогени, особено тези причинени от MRSA,
- CHMP счита, че наличните данни са достатъчни, за да подкрепят преразглеждането на показанията за перорална и за парентерална употреба, както и дозировката при възрастни и педиатрични популации в съответствие с клиничния опит и настоящите терапевтични насоки,
- CHMP счита, че рисковете от нефротоксичност, ототоксичност, нежелани лекарствени реакции, свързани с инфузията, и реакции на свръхчувствителност, наблюдавани с ванкомицин за интравенозна употреба, могат да бъдат сведени до минимум чрез подходящи предупреждения и препоръки в информацията за продукта,
- CHMP счита, че фармакокинетичните и фармакодинамичните данни в информацията за продукта, трябва да бъдат актуализирани,
- CHMP счита, че количеството на активното вещество в крайния продукт се определя и последователно се основава на силата на действие, изразена в IU, и че дозата и концентрацията на продуктите, съдържащи ванкомицин, трябва да продължи да се изразява в милиграми,

В резултат на това Комитетът заключи, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи ванкомицин, включени в обхвата на тази процедура, остава положително при нормални условия на употреба, като се вземат предвид договорените промени на информацията за продукта.