

Příloha II

Vědecké závěry

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravků obsahujících vankomycin (viz příloha I)

Vankomycin je glykopeptidové antibiotikum, které bylo registrováno přibližně před šedesáti lety. Jeho účinek je především baktericidní, který je zprostředkován hlavně inhibicí syntézy peptidoglykanové buněčné stěny. Vankomycinové spektrum zahrnuje širokou škálu patogenů včetně *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* a *Clostridium difficile*.

Přípravky obsahující vankomycin jsou komerčně dostupné ve formě:

- prášku pro injekční nebo infuzní roztok (500 mg a 1 000 mg), který se podává intravenózní cestou. U některých léčivých přípravků obsahujících vankomycin je schválena intraperitoneální a perorální cesta podání,
- a tobolek pro perorální podání.

Vankomycin-hydrochlorid je definován jako hydrochloridová sůl směsi příbuzných glykopeptidů, jejichž vlastnosti jsou definovány v monografii Evropský lékopis 1058 (v současné době probíhá jeho revize). Léčivá látka se získává především fermentací.

Antibakteriální účinnost vankomycinu se omezuje na grampozitivní mikroorganismy. Intravenózní vankomycin se používá hlavně k léčbě závažných infekcí způsobených mikroorganismy s mechanismy rezistence na beta-laktamová antibiotika, zejména meticillin-rezistentní *Staphylococcus aureus* (MRSA), *koaguláza-negativní stafylokoky* (CoNS) a *enterokoky*, přičemž tyto jsou často tolerantní vůči β -laktamovým antibiotikům. Používá se také u pacientů s alergií na peniciliny a cefalosporiny. K léčbě infekce způsobené *Clostridium difficile* (CDI) se vankomycin podává rovněž perorální cestou.

Zvýšení míry heterorezistence a tolerance k vankomycinu v kombinaci s jeho farmakodynamickými (tj. pomalý baktericidní účinek, variabilní tkáňová penetrace) a klinickými (klinická selhání hlášená u pacientů s invazivními infekcemi, jejichž původcem byl *Staphylococcus aureus* s minimální inhibiční koncentrací (MIK) nad 1 $\mu\text{g/ml}$) nedostatky však zpochybnilo současnou úlohu vankomycinu v léčbě těchto infekcí.

Výskyt multirezistentních patogenů je rostoucím problémem po celém světě. Vzhledem k významu zajištění dostupnosti účinných antibiotik pro pacienty v EU, v zájmu veřejného zdraví a s cílem přispět k řešení hrozby šíření antimikrobiální rezistence bylo považováno za nezbytné kriticky přezkoumat poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících vankomycin ve schválených indikacích včetně příslušného dávkování. Navíc v jednotlivých členských státech EU byly zjištěny významné rozdíly mezi informacemi o přípravku pro léčivé přípravky obsahující vankomycin, a to zejména u indikací, dávkování a způsobu podání, ale rovněž v jiných bodech informací o přípravku. Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem španělská agentura pro léčivé přípravky (AEMPS) dospěla k závěru, že je v zájmu Unie, aby záležitost předložila Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) a požádala jej o vydání stanoviska podle článku 31 směrnice 2001/83/ES o poměru přínosů a rizik přípravků obsahujících vankomycin a nutnosti přijmout regulační opatření.

Výbor CHMP ve svém hodnocení přezkoumal všechny dostupné údaje včetně návrhů předložených držiteli rozhodnutí o registraci během postupu a obrátil se na Pediatrický výbor (PDCO), příslušné pracovní skupiny výboru CHMP (Pracovní skupina pro infekční choroby (IDWP), Pracovní skupina pro farmakokinetiku (PKWP), Pracovní skupina pro kvalitu (QWP), Pracovní skupina pro modelování a simulaci (MSWG)) a na externí odborníky (Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST)). Výbor CHMP pak mezi dalšími záležitostmi projednával nutnost aktualizovat znění informací o přípravku.

Po přezkoumání všech dostupných údajů a s ohledem na současnou klinickou praxi a současná doporučení v klinických pokynech dospěl výbor CHMP k závěru, že vankomycin je důležitou terapeutickou možností v následujících indikacích:

- Léčba: komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání, infekcí kostí a kloubů, komunitní pneumonie, nosokominální pneumonie včetně ventilátorové pneumonie, infekční endokarditidy, bakteriémie, která se vyskytuje v souvislosti s některým z výše uvedených onemocnění nebo na tuto souvislost existuje podezření (zejména s onemocněními, která jsou způsobena *meticillin-rezistentním Staphylococcus aureus* (MRSA)), k perioperační antibakteriální profylaxi. Současné pokyny Evropské společnosti pro klinickou mikrobiologii a infekční nemoci (ESCMID^{1,2}) a Americké společnosti pro infekční nemoci (IDSA³) rovněž podporují jeho úlohu v léčbě infekcí způsobených MRSA.
- Léčba akutní bakteriální meningitidy. Výbor CHMP poznamenal, že současné pokyny pro léčbu akutní bakteriální meningitidy od několika učených společností (pokyny společností ESCMID⁴ či IDSA⁵ a společné pokyny britských odborných společností⁶, Evropské federace neurologických společností (EFNS)) doporučují vankomycin jak pro empirickou léčbu, tak pro etiologickou léčbu MRSA (samostatně) a penicilin-rezistentního *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) v kombinaci s jinými antibakteriálními přípravky u dospělých a dětí.
- Léčba peritonitidy v souvislosti s peritoneální dialýzou. Výbor CHMP vzal na vědomí pokyny pro léčbu peritonitidy v souvislosti s peritoneální dialýzou u dospělých, které vypracovala Mezinárodní společnost pro peritoneální dialýzu (ISPD) (Li P.K. a kol., 2016⁷) a doporučení ISPD pro pediatrické pacienty (Warady B.A. a kol., 2012⁸). Kromě toho výbor CHMP přezkoumal dostupné důkazy předložené v rámci postupu přezkoumání včetně několika odkazů na zveřejněnou literaturu a metaanalýzy zahrnující celkem 64 studií (32 studií počáteční léčby a negativní kultivace, 28 studií hlášení léčby u grampozitivních bakterií a 24 studií hlášení léčby u gramnegativních bakterií) a 21 randomizovaných klinických studií (14 studií počáteční léčby a negativní kultivace, 8 studií hlášení léčby u grampozitivních bakterií a 8 studií hlášení léčby u gramnegativních bakterií), které potvrzují účinnost vankomycinu v léčbě peritonitidy v souvislosti s peritoneální dialýzou.
- Léčba infekce *Clostridium difficile* (CDI) pro vankomycin podávaný perorální cestou. Výbor CHMP poznamenal, že Evropská společnost pro klinickou mikrobiologii a infekční nemoci (ESCMID) vydala v roce 2009 dokument s pokyny^{9,10} pro léčbu infekce *Clostridium difficile*, který se v současné době aktualizuje. Pokyny předkládají doporučení pro léčbu počáteční a opakované CDI. V případě mírné CDI zcela jasně způsobené použitím antibiotik je přijatelné přerušit podávání indukčního antibiotika a sledovat klinickou odpověď. Léčba vankomycinem

¹ Pokyny společnosti ESCMID: https://www.escmid.org/escmid_publications/medical_guidelines/escmid_guidelines/.

² Pokyny společnosti ESCMID

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

³ Pokyny společnosti IDSA

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

⁴ Bakteriální meningitida: pokyny ESCMID pro bakteriální meningitidu: [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 Společné pokyny: https://www.britisheinfection.org/files/5614/5674/2938/McGill_meningitis_guidelines_Final_published_proof.pdf.

⁷ Peritonitida v souvislosti s peritoneální dialýzou <https://ispd.org/ispd-guidelines/>.

pokyny pro léčbu peritonitidy v souvislosti s peritoneální dialýzou u dospělých od Mezinárodní společnosti pro peritoneální dialýzu (ISPD) (Li P.K. a kol., 2016) – <http://www.pdicconnect.com/content/36/5/481.full>.

⁸ Doporučení společnosti ISPD pro pediatrické pacienty (Warady B.A. a kol., 2012) –

https://ispd.org/media/pdf/Consensus_Change_20_pdf.

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

¹⁰ Bauer M.P. a kol. Evropská společnost pro klinickou mikrobiologii a infekční nemoci (ESCMID): dokument s pokyny pro léčbu infekce způsobené *Clostridium difficile* (CDI). Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1067–1079.

se doporučuje v závažných nebo opakovaných případech. V současné době neexistují žádné důkazy o tom, že by léčebná profylaxe CDI byla účinná, a proto se profylaktické podávání antibiotik nedoporučuje.

Následující indikace vankomycinu (podávaného perorální cestou) v „*léčbě stafylokokové enterokolitidy*“ a „*dekontaminace gastrointestinálního (GI) traktu u pacientů s poruchou imunitního systému v kombinaci s aminoglykosidem*“ nebyly výborem CHMP podpořeny:

- Pokud jde o „*léčbu stafylokokové enterokolitidy*“, výbor CHMP dospěl k závěru, že držitelé rozhodnutí o registraci neposkytli údaje o účinnosti a bezpečnosti perorálně podávaného vankomycinu v této indikaci. Výbor CHMP dále poznamenal, že aktualizované klinické pokyny pro stafylokokovou enterokolitidu (diagnózu nebo léčbu) toto použití vankomycinu neuvádějí. Je také třeba poznamenat, že stafylokoková enterokolitida je vzácným onemocněním a její diagnóza je kontroverzní. Vzhledem k nedostatečným údajům, které prokazují jeho účinnost a bezpečnost, výbor CHMP tuto indikaci nedoporučuje.
- Pokud jde o „*dekontaminaci GI traktu u pacientů s poruchou imunitního systému v kombinaci s aminoglykosidem*“, výbor CHMP přezkoumal dostupné údaje předložené během tohoto postupu. Údaje předložené na podporu použití vankomycinu pro dekontaminaci nebyly považovány za dostatečně robustní. Role selektivní střevní dekontaminace je navíc kontroverzní. V důsledku toho dospěl výbor CHMP k názoru, že poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících vankomycin v indikaci „*dekontaminace gastrointestinálního traktu u pacientů s poruchou imunitního systému v kombinaci s aminoglykosidem*“ není stanoven, a proto není tato indikace doporučena.

Výbor CHMP rovněž přezkoumal režim dávkování pro vankomycin v různých schválených indikacích a subpopulacích pacientů. Nejčastěji používaný režim dávkování (1 g každých 12 hodin) byl z farmakokinetického a farmakodynamického hlediska výborem CHMP považován za adekvátní u většiny pacientů s normální funkcí ledvin a na základě běžné citlivosti stafylokoků (minimální inhibiční koncentrace (MIK) ≤ 1 mg/l). Výbor CHMP však poznamenal, že dávka 2 g/den často vede k poklesu hodnot C_{trough} pod cílovou hodnotu 10 až 20 mg/l, proto výbor CHMP pro účely dosažení optimální cílové koncentrace souhlasil s tím, že dávka vankomycinu by měla být individuálně přizpůsobena podle tělesné hmotnosti, věku a příslušného typu a závažnosti infekce a klinické odpovědi. Počáteční dávky vankomycinu by měly být vypočteny na základě tělesné hmotnosti.

Výbor CHMP uznal, že současné terapeutické pokyny zdůrazňují význam terapeutického sledování léčiva a použití nejnižší koncentrace vankomycinu jako náhradu cílové hodnoty plochy pod křivkou (AUC). Výbor CHMP poznamenal, že měření nejnižších sérových koncentrací v ustáleném stavu je přijatelnou náhradou pro ověření, zda byla dosažena účinná expozice vankomycinu. Po přezkoumání údajů předložených držiteli rozhodnutí o registraci však výbor CHMP rovněž zvážil stávající omezení monitorování hodnoty C_{trough} v určitých situacích. Monitorování pouze nejnižší koncentrace nemusí být ve všech případech dostatečné pro řízení dávkování vankomycinu, protože maximální hodnoty (C_{max}) jsou primárně ovlivněny distribučním objemem. Proto výbor CHMP projednal různé alternativní přístupy k odhadu expozice vankomycinu.

Výbor CHMP celkově usoudil, že z projednávaných metod se zdá být vhodnou alternativou Bayesiánská interpolace. Umožňuje předpovídat mnoho individuálních farmakokinetických parametrů pro extrapolaci, minimalizuje počet měření u jednoho pacienta a zdá se, že vyvíjí optimální strategie pro terapeutické intervence. Kromě toho v souladu s výsledkem konzultace s MSWG výbor CHMP dospěl k závěru, že by Bayesiánské metody mohly být klinicky užitečné pro přesnější předpovědi dávky jako doplňková část běžného terapeutického monitorování léčiva (TDM), a to zejména u skupin pacientů se změněným farmakokinetickým profilem (tj. děti, hemodynamicky nestabilní pacienti, intenzivní péče), a uvedl, že tato metoda je již zavedena do klinické praxe. Znění týkající se terapeutického

monitorování léčivého přípravku v bodu 4.2 souhrnu údajů o přípravku bylo výborem CHMP odpovídajícím způsobem pozměněno. V současné době je jasné, že frekvence TDM musí být individualizována na základě klinické situace a odpovědi na léčbu. Specifická doporučení se vypracovávají zvláště pro hemodynamicky stabilní a nestabilní pacienty, pacienty s normální funkcí ledvin a pacienty na intermitentní hemodialýze. Z hlediska predikce individuálních požadavků na dávku pro dosažení odpovídající AUC je rovněž zohledněna možná užitečnost metod vycházejících z modelu. Výbor CHMP zařadil do bodu 4.2 odpovídající znění.

Výbor CHMP také přezkoumal doporučené dávkování u pediatrické populace. S ohledem na kojence a děti ve věku od jednoho měsíce do 18 let se výbor CHMP shodl na tom, že stejně jako u dospělých by měla být dávka vankomycinu individuálně přizpůsobena podle tělesné hmotnosti, věku a příslušného typu a závažnosti infekce a klinické odpovědi. Počáteční dávky vankomycinu by měly být vypočteny na základě tělesné hmotnosti. Výbor CHMP rovněž uznal, že některé dosud registrované přípravky obsahující vankomycin již zahrnují některá doporučení týkající se dávkování jak pro novorozence narozené v termínu, tak pro předčasně narozené novorozence¹¹. Pro tuto specifickou skupinu doporučil výbor PDCO jeden možný režim dávkování na základě postmenstruačního stáří (podobný doporučenému dávkovacímu režimu pro děti podle Britského národního lékopisu (BNF)), avšak celkově se výbor CHMP shodl na tom, že nelze vypracovat žádná všeobecná doporučení týkající se režimu dávkování u novorozenců a že pro stanovení dávkovacího režimu u této populace je třeba řídit se radou lékaře se zkušenostmi s léčbou novorozenců. Souhrn údajů o přípravku byl odpovídajícím způsobem pozměněn včetně režimu dávkování u dětí založeného na postmenstruačním stáří jako možného způsobu dávkování vankomycinu u této populace.

Pokud jde o podávání vankomycinu v kontinuální infuzi u pediatrických pacientů, výbor PDCO potvrdil, že se v některých zemích vankomycin používá u novorozenců (a dětí) se závažnými infekcemi, jako jsou pacienti s infekcemi centrálního nervového systému a/nebo sdruženou bakteriemií. V těchto případech byly používány kontinuální infuze z důvodu selhání odpovědi na léčbu nebo přetrvávání subterapeutických hladin vankomycinu navzdory optimalizaci dávkování a četnosti během intermitentního podávání vankomycinu. Avšak kontinuální infuze vankomycinu mají několik nevýhod, jako jsou možné potíže s kompatibilitou s dalšími i.v. přípravky nebo roztoky, které jsou podávány současně, praktické potíže v souvislosti se sníženou dostupností infuzních linek při podávání infuzí během 24 hodin, zvýšené riziko infuze bolusové dávky vankomycinu při změně intravenózního roztoku nebo při podání jiného přípravku do stejné intravenózní hadičky, která je naplněna vankomycinem 24 h/den atd. Navíc stávající údaje (včetně komparativních) o použití kontinuální versus intermitentní infuze nejsou přesvědčivé.

V důsledku toho výbor CHMP nemohl v souhrnu údajů o přípravku vypracovat žádná konkrétní doporučení pro dávkování pro vankomycin pro i.v. použití v kontinuální infuzi.

Výbor CHMP také přezkoumal optimální způsob vyjádření síly a dávky přípravků obsahujících vankomycin. Výbor CHMP dospěl k názoru, že vzhledem k tomu, že použití miligramu k předepisování tohoto přípravku bylo stanoveno v klinické praxi EU, je důležité, aby byla zachována konvence označování přípravků obsahujících vankomycin v hmotnostním měřítku, tj. v miligramech. Aby se však zajistilo, že stanovená terapeutická dávka s ohledem na IU (účinnost) zůstane zachována, a jak je uvedeno v Otázkách a odpovědích ohledně vyjádření/deklarace účinnosti v kvantitativním a kvalitativním složení pro přípravky obsahující vankomycin (EMA/CHMP/QWP/667469/2015), mělo by být upraveno množství (mg) léčivé látky v léčivém přípravku tak, aby se dosáhlo deklarované síly přípravku vyjádřené v jednotkách IU. Výbor CHMP rovněž přezkoumal limity pro související látky a nečistoty v léčivé látce a v hotových přípravcích a dospěl k závěru, že limity pro související složky a nečistoty v látce obsažené v přípravku a v již schválených konečných léčivých přípravcích splňují

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

podmínky. Příloha 3 pokynů výboru CHMP pro určení specifikací pro související nečistoty v antibiotikách by se vztahovala na nové léčivé látky a nové zdroje stávajících léčivých látek. Jakmile monografie o vankomycinu v Evropském lékopisu vstoupí v platnost, bude nutné podle potřeby náležitě zrevidovat limity nečistot v léčivé látce a konečném léčivém přípravku.

Výbor CHMP také přezkoumal stávající údaje o nežádoucích účincích pozorovaných v souvislosti s používáním vankomycinu, které potvrzují, že parenterální podání vankomycinu je spojeno s nefrotoxicitou a ototoxicitou, nežádoucími účinky spojenými s podáním infuze, jako je toxicita pro žíly a tkáň a reakce přecitlivělosti. Výbor CHMP se shodl na tom, že tato rizika mohou být minimalizována vhodnými upozorněními a doporučeními v informacích o přípravku.

Nakonec byly zrevidovány body 5.1 a 5.2 tak, aby odrážely současné farmakokinetické a farmakodynamické údaje, a body 1 a 2 tak, aby zohledňovaly množství léčivé látky v konečném přípravku (na základě účinnosti vyjádřené v IU) a dávku a sílu přípravků obsahujících vankomycin (vyjádřeno v miligramech). Výbor CHMP poznamenal, že v tuto chvíli není zaručena žádná aktualizace hraničních hodnot výboru EUCAST.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících vankomycin, které jsou součástí tohoto postupu, zůstává za normálních podmínek použití příznivý, přičemž se zohledňují schválené změny v informacích o přípravku, jak je uvedeno v příloze III tohoto stanoviska.

Výbor proto doporučil pro přípravky obsahující vankomycin změnu podmínek rozhodnutí o registraci.

Zdůvodnění případné změny podmínek registrace

Vzhledem k tomu, že

- léčivé přípravky obsahující vankomycin hrají stále důležitější roli v léčbě gram pozitivních bakteriálních infekcí,
- stávající informace o přípravku včetně indikací, doporučení týkající se dávkování a farmakokinetických a farmakodynamických informací pro přípravky obsahující vankomycin v EU je nutné zrevidovat v souladu s nejnovějšími dostupnými informacemi,
- výbor CHMP provedl pro přípravky obsahující vankomycin hodnocení poměru přínosů a rizik podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a přezkoumal všechny dostupné údaje včetně odpovědí předložených držiteli rozhodnutí o registraci během postupu a doporučení Pediatrického výboru (PDCO), příslušných pracovních skupiny výboru CHMP (Pracovní skupina pro infekční choroby (IDWP), Pracovní skupina pro farmakokinetiku (PKWP), Pracovní skupina pro kvalitu (QWP), Pracovní skupina pro modelování a simulaci (MSWG)) a externích odborníků (Evropský výbor pro testování citlivosti na antimikrobiální přípravky (EUCAST)),
- výbor CHMP usoudil, že vankomycin představuje klíčovou terapeutickou možnost v souvislosti s léčbou závažných infekcí (komplikované infekce kůže a měkkých tkání, infekce kostí a kloubů, komunitní pneumonie, nosokominální pneumonie včetně ventilátorové pneumonie, infekční endokarditida, akutní bakteriální meningitida, bakteriemie, která se vyskytuje v souvislosti s některým z výše uvedených onemocnění nebo na tuto souvislost existuje podezření, perioperační antibakteriální profylaxe, peritonitida v souvislosti s peritoneální dialýzou nebo léčba infekce *Clostridium difficile*) způsobených gram pozitivními patogeny, a to zejména infekcí způsobenými MRSA,
- výbor CHMP usoudil, že dostupné údaje jsou dostatečné na podporu revizí indikace pro perorální i parenterální podání a dávkování u dospělých a pediatrické populace v souladu s klinickými zkušenostmi a současnými léčebnými pokyny,
- výbor CHMP usoudil, že rizika nefrotoxicity, ototoxicity, nežádoucích účinků spojených s podáním infuze a reakcí přecitlivělosti pozorovaných u vankomycinu pro intravenózní podání lze minimalizovat vhodnými upozorněními a doporučeními v informacích o přípravku,
- výbor CHMP usoudil, že farmakokinetické a farmakodynamické údaje v informacích o přípravku musí být aktualizovány,
- výbor CHMP usoudil, že množství léčivé látky v konečném přípravku se stanovuje a důsledně vychází z účinnosti vyjádřené v IU a že dávka a síla přípravků obsahujících vankomycin by měla být i nadále vyjádřena v miligramech,

výbor v důsledku toho dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících vankomycin, které jsou součástí tohoto postupu, při zohlednění schválených změn informací o přípravku zůstává za normálních podmínek použití příznivý.