

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των προϊόντων που περιέχουν βανκομυκίνη (βλέπε Παράρτημα Ι)

Η βανκομυκίνη είναι ένα γλυκοπεπτιδικό αντιβιοτικό που έλαβε έγκριση πριν από περίπου έξι δεκαετίες. Η δράση της είναι κυρίως βακτηριοκτόνος και ασκείται κατά κύριο λόγο μέσω αναστολής της σύνθεσης της πεπτιδογλυκάνης του κυτταρικού τοιχώματος. Το φάσμα της βανκομυκίνης καλύπτει μια μεγάλη σειρά παθογόνων μικροοργανισμών, όπως *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* και *Clostridium difficile*.

Τα προϊόντα που περιέχουν βανκομυκίνη κυκλοφορούν στην αγορά ως:

- κόπες για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα προς έγχυση (500 mg και 1000 mg), που χρησιμοποιείται για ενδοφλέβια χορήγηση. Για ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βανκομυκίνη, η έγκριση αφορά την ενδοπεριτοναϊκή οδό και την από του στόματος οδό χορήγησης,
- και καψάκια, για από του στόματος χορήγηση.

Η υδροχλωρική βανκομυκίνη ορίζεται ως το υδροχλωρικό άλας ενός μίγματος συναφών γλυκοπεπτιδίων, των οποίων τα χαρακτηριστικά ορίζονται στη μονογραφία 1058 της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας (επί του παρόντος υπό αναθεώρηση). Η δραστική ουσία λαμβάνεται κυρίως μέσω ζύμωσης.

Η αντιβακτηριακή δράση της βανκομυκίνης περιορίζεται σε θετικούς κατά Gram μικροοργανισμούς. Η ενδοφλέβια βανκομυκίνη χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων που προκαλούνται από μικροοργανισμούς με μηχανισμούς αντίστασης στα β-λακταμικά αντιβιοτικά, ιδιαίτερα από ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA), αρνητικούς στην ηηκτάση σταφυλόκοκκους (CoNS) και εντερόκοκκους, με τους τελευταίους να εμφανίζουν συχνά αντοχή στα β-λακταμικά αντιβιοτικά. Χρησιμοποιείται επίσης σε ασθενείς που είναι αλλεργικοί στις πενικιλίνες και τις κεφαλοσπορίνες. Η βανκομυκίνη χορηγείται επίσης από του στόματος για τη θεραπεία λοίμωξης από *Clostridium difficile* (CDI).

Ωστόσο, οι αυξήσεις στα ποσοστά ετεροαντοχής και αντοχής στη βανκομυκίνη, σε συνδυασμό με τις φαρμακοκινητικές ανεπάρκειες που επιδεικνύει (ήτοι αργή βακτηριοκτόνος δράση, ποικίλη διείσδυση στους ιστούς) και κλινικές (κλινικές αποτυχίες αναφερθείσες σε ασθενείς με διηθητικές λοιμώξεις από *Staphylococcus aureus* με MIC άνω του 1 mcg/mL), έχουν θέσει υπό αμφισβήτηση τον τρέχοντα ρόλο της βανκομυκίνης για τη θεραπεία των συγκεκριμένων λοιμώξεων.

Η εμφάνιση πολυανθεκτικών παθογόνων μικροοργανισμών αποτελεί ένα αυξανόμενο πρόβλημα παγκοσμίως. Εν όψει της σημασίας της διασφάλισης της διαθεσιμότητας αποτελεσματικών αντιβιοτικών για τους ασθενείς στην ΕΕ, προς όφελος της δημόσιας υγείας και προκειμένου να αντιμετωπιστεί η απειλή που ανακύπτει από την εξάπλωση της αντιμικροβιακής ανθεκτικότητας, θεωρήθηκε απαραίτητη μια κριτική επανεξέταση της σχέσης οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν βανκομυκίνη για τις εγκεκριμένες ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένης της σχετικής δοσολογίας. Επιπλέον, εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των πληροφοριών προϊόντος των φαρμάκων που περιέχουν βανκομυκίνη μεταξύ των κρατών μελών της ΕΕ, ιδιαίτερα ως προς τις ενδείξεις, τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης, αλλά και σε άλλες παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος. Συνεπώς, εν όψει των ανωτέρω, ο Ισπανικός Οργανισμός Φαρμάκων (AEMPS) έκρινε ότι είναι προς το συμφέρον της Ένωσης να παραπέμψει το ζήτημα στην CHMP και ζητά τη γνωμοδότησή της δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν βανκομυκίνη και την ανάγκη λήψης κανονιστικών μέτρων.

Στην αξιολόγησή της, η CHMP επανεξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των υποβολών από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας κατά τη διάρκεια της διαδικασίας και συμβουλευτήκε

την παιδιατρική επιτροπή (PDCO), τις σχετικές ομάδες εργασίας της CHMP, την ομάδα εργασίας για τις λοιμώξεις νόσους (IDWP), την ομάδα εργασίας φαρμακοκινητικής (PKWP), την ομάδα εργασίας για την ποιότητα (QWP), την ομάδα εργασίας μοντελοποίησης και προσομοίωσης (MSWG), καθώς και εξωτερικούς εμπειρογνώμονες [την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Δοκιμών της Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες (EUCAST)]. Μεταξύ άλλων ζητημάτων, η CHMP συζήτησε την ανάγκη επικαιροποίησης της διατύπωσης των πληροφοριών προϊόντος.

Αφού επανεξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και λαμβάνοντας υπόψη την τρέχουσα κλινική πρακτική και τις τρέχουσες συστάσεις των κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών, η CHMP έκρινε ότι η βανκομυκίνη είναι μια σημαντική θεραπευτική επιλογή στις ακόλουθες ενδείξεις:

- Θεραπεία επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων, λοιμώξεων των οστών και των αρθρώσεων, πνευμονίας της κοινότητας, ενδονοσοκομειακής πνευμονίας συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας, λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας, βακτηριαμίας που προκύπτει σε σχέση με, ή πιθανολογείται ότι σχετίζεται με, οποιοδήποτε από τα ανωτέρω [ιδιαίτερα αυτά που προκαλούνται από ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA)], καθώς και περιεχειρητική αντιβακτηριακή προφύλαξη. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμωδών Νόσων (ESCMID^{1,2}) και την Αμερικανική Εταιρεία Λοιμωδών Νόσων (IDSA³) υποστηρίζουν επίσης τον ρόλο της στη θεραπεία των λοιμώξεων από MRSA.
- Θεραπεία οξείας βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Η CHMP επεσήμανε ότι οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της οξείας βακτηριακής μηνιγγίτιδας από πολλές επιστημονικές οργανώσεις [κατευθυντήριες οδηγίες ESCMID⁴/IDSA⁵ και κοινές κατευθυντήριες οδηγίες ειδικών του Ηνωμένου Βασιλείου⁶, Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Νευρολογικών Εταιρειών (EFNS)] συνιστούν τη βανκομυκίνη τόσο για εμπειρική όσο και για αιτιολογική θεραπεία της λοίμωξης από MRSA (μονοθεραπεία) καθώς και της λοίμωξης από ανθεκτικό στην πενικιλίνη *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) σε συνδυασμό με άλλα αντιβακτηριακά σε ενήλικες και παιδιά.
- Θεραπεία περιτονίτιδας που σχετίζεται με περιτοναιοδιύλιση. Η CHMP επεσήμανε τις κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την αντιμετώπιση της περιτονίτιδας που σχετίζεται με περιτοναιοδιύλιση σε ενήλικες από τη Διεθνή Εταιρεία Περιτοναιοδιύλισης (ISPD) (Li PK et al., 2016⁷) και τις συστάσεις της ISPD για παιδιατρικούς ασθενείς (Warady BA et al., 2012⁸). Επιπλέον, η CHMP επανεξέτασε τα διαθέσιμα στοιχεία που υποβλήθηκαν στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής, συμπεριλαμβανομένων πολλών παραπομπών σε δημοσιευμένη βιβλιογραφία και μιας μετα-ανάλυσης συνολικά 64 μελετών (32 για αρχική θεραπεία και αρνητική καλλιέργεια, 28 με αναφορά θεραπείας για θετικούς κατά Gram μικροοργανισμούς και 24 με αναφορά θεραπείας για αρνητικούς κατά Gram μικροοργανισμούς) και 21 τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές (14 για αρχική θεραπεία και αρνητική καλλιέργεια, 8 με αναφορά θεραπείας για θετικούς κατά Gram μικροοργανισμούς και 8 με αναφορά θεραπείας για

¹ Κατευθυντήριες οδηγίες της ESCMID: https://www.escmid.org/escmid_publications/medical_guidelines/escmid_guidelines/

² Κατευθυντήριες οδηγίες της ESCMID

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

³ Κατευθυντήριες οδηγίες της IDSA

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

⁴ Βακτηριακή μηνιγγίτιδα: Κατευθυντήριες οδηγίες της ESCMID για τη βακτηριακή μηνιγγίτιδα:

[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 Κοινές κατευθυντήριες οδηγίες:

https://www.britishtinfection.org/files/5614/5674/2938/McGill_meningitis_guidelines_Final_published_proof.pdf

⁷ Συστάσεις για την περιτονίτιδα που σχετίζεται με περιτοναιοδιύλιση <https://ispd.org/ispd-guidelines/> KCI

κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της περιτονίτιδας που σχετίζεται με περιτοναιοδιύλιση σε ενήλικες από τη Διεθνή Εταιρεία Περιτοναιοδιύλισης (ISPD) (Li PK et al., 2016 <http://www.pdicconnect.com/content/36/5/481.full>)

⁸ Συστάσεις της ISPD για παιδιατρικούς ασθενείς (Warady BA et al., 2012) - https://ispd.org/media/pdf/Consensus_Change_20_.pdf

αρνητικούς κατά Gram μικροοργανισμούς), επιβεβαιώνοντας την αποτελεσματικότητα της βανκομυκίνης για τη θεραπεία της περιτονίτιδας που σχετίζεται με περιτοναιοδιύλιση.

- Θεραπεία λοίμωξης από *Clostridium difficile* (CDI), για τη βανκομυκίνη που χορηγείται από του στόματος. Η CHMP επεσήμανε ότι η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμωδών Νόσων (ESCMID) εξέδωσε το 2009 ένα έγγραφο καθοδήγησης θεραπείας^{9,10} για τη λοίμωξη από *Clostridium difficile*, το οποίο επί του παρόντος επικαιροποιείται. Το έγγραφο καθοδήγησης παρέχει συστάσεις θεραπείας για αρχική και υποτροπιάζουσα CDI. Στην περίπτωση ήπιας CDI που προκλήθηκε σαφώς από τη χρήση αντιβιοτικών, είναι αποδεκτή η διακοπή του εν λόγω υπεύθυνου αντιβιοτικού και η παρατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης. Η θεραπεία με βανκομυκίνη συνιστάται σε σοβαρές ή υποτροπιάζουσες περιπτώσεις. Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η ιατρική προφύλαξη για τη CDI είναι αποτελεσματική, συνεπώς δεν υπάρχουν συνιστώμενα προφυλακτικά αντιβιοτικά.

Οι ακόλουθες ενδείξεις της βανκομυκίνης (χορήγηση από του στόματος) για «*θεραπεία της σταφυλοκοκκικής εντεροκολίτιδας*» και «*απολύμανση της γαστρεντερικής (ΓΕ) οδού σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς σε συνδυασμό με μια αμινογλυκοσίδη*» δεν υποστηρίχθηκαν από την CHMP:

- Όσον αφορά τη «*θεραπεία της σταφυλοκοκκικής εντεροκολίτιδας*», η CHMP έκρινε ότι οι ΚΑΚ δεν παρείχαν δεδομένα που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της από του στόματος βανκομυκίνης σε αυτήν την ένδειξη. Περαιτέρω, η CHMP επεσήμανε ότι οι επικαιροποιημένες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη σταφυλοκοκκική εντεροκολίτιδα (διάγνωση ή θεραπεία) δεν αναφέρουν αυτήν τη χρήση της βανκομυκίνης. Επισημαίνεται επίσης ότι η σταφυλοκοκκική εντεροκολίτιδα είναι μια σπάνια οντότητα και ότι η διάγνωσή της είναι αμφιλεγόμενη. Λόγω ανεπαρκών στοιχείων που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αυτής της ένδειξης, η CHMP εισηγείται να μη συμπεριληφθεί.
- Ως προς την «*απολύμανση της γαστρεντερικής (ΓΕ) οδού σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς σε συνδυασμό με μια αμινογλυκοσίδη*», η CHMP επανεξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας. Τα δεδομένα που υποβλήθηκαν προς υποστήριξη της χρήσης της βανκομυκίνης για απολύμανση δεν θεωρήθηκαν αρκετά ισχυρά. Περαιτέρω, ο ρόλος της επιλεκτικής εντερικής απολύμανσης είναι αμφιλεγόμενος. Συνεπώς, η CHMP είναι της άποψης ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για τα προϊόντα που περιέχουν βανκομυκίνη στην ένδειξη «*απολύμανση της γαστρεντερικής οδού σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς σε συνδυασμό με μια αμινογλυκοσίδη*» δεν έχει τεκμηριωθεί, και κατά συνέπεια δεν εισηγείται αυτήν την ένδειξη.

Η CHMP επανεξέτασε επίσης το δοσολογικό σχήμα της βανκομυκίνης για τις διάφορες εγκεκριμένες ενδείξεις και για υποπληθυσμούς ασθενών. Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο δοσολογικό σχήμα (1 g κάθε 12 ώρες) θεωρήθηκε επαρκές από την CHMP από φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής άποψης για την πλειονότητα των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και βάσει της συνήθους ευαισθησίας των σταφυλόκοκκων [ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) ≤ 1 mg/l]. Ωστόσο, η CHMP επεσήμανε ότι η δόση των 2 g/ημέρα συχνά οδηγεί σε τιμές C_{trough} κάτω του στόχου των 10 έως 20 mg/l και, συνεπώς, προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη συγκέντρωση-στόχος, η CHMP συμφώνησε ότι η δόση της βανκομυκίνης θα πρέπει να προσαρμόζεται εξατομικευμένα ανάλογα με το βάρος, την ηλικία και τον υποκείμενο τύπο και τη βαρύτητα της λοίμωξης, καθώς και την κλινική ανταπόκριση. Οι αρχικές δόσεις βανκομυκίνης θα πρέπει να υπολογίζονται βάσει του σωματικού βάρους.

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. Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμωδών Νόσων (ESCMID): έγγραφο καθοδήγησης θεραπείας για λοίμωξη από *Clostridium difficile* (CDI). Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1067-1079

Η CHMP αναγνώρισε ότι στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας υπογραμμίζεται η σημασία της θεραπευτικής παρακολούθησης του φαρμάκου και η χρήση της κατώτατης συγκέντρωσης βανκομυκίνης ως υποκατάστατο δείκτη για την τιμή AUC-στόχο. Η CHMP επεσήμανε ότι η μέτρηση των κατώτατων συγκεντρώσεων βανκομυκίνης στον ορό, σε σταθερή κατάσταση, αποτελεί έναν αποδεκτό υποκατάστατο δείκτη για τον έλεγχο της επίτευξης αποτελεσματικής έκθεσης στη βανκομυκίνη. Ωστόσο, έχοντας επανεξετάσει τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν από τους ΚΑΚ, η CHMP έλαβε επίσης υπόψη τους υπάρχοντες περιορισμούς της παρακολούθησης της τιμής C_{trough} σε ορισμένες καταστάσεις. Η παρακολούθηση μόνο της κατώτατης τιμής μπορεί να μην επαρκεί για την καθοδήγηση της δοσολογίας της βανκομυκίνης σε όλες τις περιπτώσεις, γιατί τα ανώτατα επίπεδα (C_{max}) επηρεάζονται κυρίως από τον όγκο κατανομής. Ως εκ τούτου, η CHMP εξέτασε διαφορετικές εναλλακτικές προσεγγίσεις για την εκτίμηση της έκθεσης στη βανκομυκίνη.

Συνολικά, η CHMP έκρινε ότι, από τις μεθόδους που αναλύθηκαν, η μπεϋζιανή παρεμβολή φαίνεται κατάλληλη εναλλακτική, καθώς επιτρέπει την πρόβλεψη πολλών επιμέρους φαρμακοκινητικών παραμέτρων για παρεκβολή, ελαχιστοποιεί τον αριθμό μετρήσεων σε έναν μεμονωμένο ασθενή και φαίνεται να αναπτύσσει βέλτιστες στρατηγικές θεραπευτικής παρέμβασης. Επιπλέον, σύμφωνα με την έκβαση της διαβούλευσης με την MSWG, η CHMP συμπέρανε ότι οι μπεϋζιανές μέθοδοι θα μπορούσαν να είναι κλινικά χρήσιμες για πιο ακριβείς προβλέψεις δόσης ως συμπληρωματικό μέρος της τακτικής θεραπευτικής παρακολούθησης του φαρμάκου (TDM), ειδικά για τις ομάδες ασθενών με τροποποιημένη φαρμακοκινητική (ΦΚ) εικόνα (π.χ. παιδιά, αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς, εντατική θεραπεία) και αναγνώρισε ότι βρίσκονται ήδη σε κλινική χρήση. Η διατύπωση περί θεραπευτικής παρακολούθησης του φαρμάκου στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ έχει τροποποιηθεί ανάλογα από την CHMP. Είναι επί του παρόντος σαφές ότι η συχνότητα της TDM πρέπει να εξατομικεύεται βάσει της κλινικής κατάστασης και της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Γίνονται ειδικές συστάσεις για αιμοδυναμικά σταθερούς και ασταθείς ασθενείς, για ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και για ασθενείς υπό διαλείπουσα αιμοδιύλιση. Καλύπτεται επίσης η δυναμική χρησιμότητα μεθόδων βάσει μοντέλου στην πρόβλεψη των εξατομικευμένων δοσολογικών απαιτήσεων για την επίτευξη μιας κατάλληλης τιμής AUC. Στην παράγραφο 4.2, έχει συμπεριληφθεί ανάλογα από την CHMP μια σχετική δήλωση.

Η CHMP επανεξέτασε επίσης τη δοσολογική σύσταση στον παιδιατρικό πληθυσμό. Για αμφότερες τις παιδιατρικές κατηγορίες, βρέφη και παιδιά ηλικίας από ενός μηνός έως 18 ετών, η CHMP συμφώνησε ότι, όπως και για τους ενήλικες, η δόση της βανκομυκίνης θα πρέπει να προσαρμόζεται εξατομικευμένα ανάλογα με το βάρος, την ηλικία και τον υποκείμενο τύπο και τη βαρύτητα της λοίμωξης, καθώς και την κλινική ανταπόκριση. Οι αρχικές δόσεις βανκομυκίνης θα πρέπει να υπολογίζονται βάσει του σωματικού βάρους. Η CHMP αναγνώρισε επίσης ότι κάποια ήδη εγκεκριμένα φάρμακα που περιέχουν βανκομυκίνη περιλαμβάνουν ήδη ορισμένες δοσολογικές συστάσεις για τελειόμηνα και πρόωρα νεογνά¹¹. Για τη συγκεκριμένη ομάδα, η PDCO συνέστησε ένα πιθανό δοσολογικό σχήμα βάσει της διορθωμένης ηλικίας [παρόμοιο με το δοσολογικό σχήμα που συνιστάται στο Βρετανικό Εθνικό Συνταγολόγιο (BNF) για τα παιδιά], αλλά συνολικά η CHMP συμφώνησε ότι δεν θα μπορούσαν να γίνουν καθολικές συστάσεις επί του δοσολογικού σχήματος στα νεογνά και ότι για τον καθορισμό του δοσολογικού σχήματος στον συγκεκριμένο πληθυσμό θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή ιατρού πεπειραμένου στην αντιμετώπιση νεογνών. Η ΠΧΠ έχει τροποποιηθεί ανάλογα, με συμπερίληψη του δοσολογικού σχήματος στα παιδιά βάσει της διορθωμένης ηλικίας ως πιθανού τρόπου προσδιορισμού της δόσης της βανκομυκίνης στον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Όσον αφορά τη χορήγηση βανκομυκίνης ως συνεχούς έγχυσης στους παιδιατρικούς ασθενείς, η PDCO επιβεβαίωσε ότι χρησιμοποιείται σε ορισμένες χώρες για νεογνά (και παιδιά) με σοβαρές λοιμώξεις, όπως σε ασθενείς με λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος ή/και συνοδό βακτηριαιμία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι συνεχείς εγχύσεις χρησιμοποιήθηκαν λόγω μη ανταπόκρισης στη θεραπεία ή εμμόνης υποθεραπευτικών επιπέδων βανκομυκίνης παρά τη βελτιστοποίηση της δοσολογίας και της συχνότητας

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

κατά τη διάρκεια της διαλείπουσας χορήγησης βανκομυκίνης. Ωστόσο, οι συνεχείς εγχύσεις βανκομυκίνης έχουν λίγα μειονεκτήματα, όπως ενδεχόμενα ζητήματα συμβατότητας με άλλα συγχωρηγούμενα ενδοφλέβια φάρμακα ή διαλύματα, πρακτικά προβλήματα που σχετίζονται με τη μειωμένη διαθεσιμότητα ενδοφλέβιων γραμμών όταν οι εγχύσεις πραγματοποιούνται για περίοδο 24 ωρών, αυξημένος κίνδυνος έγχυσης εφάπαξ δόσης βανκομυκίνης κατά την αλλαγή του ενδοφλέβιου διαλύματος ή κατά την έγχυση άλλου φαρμάκου στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή, η οποία είναι γεμάτη με βανκομυκίνη 24 ώρες/ημέρα κ.λπ. Επιπλέον, τα υπάρχοντα δεδομένα (συμπεριλαμβανομένων συγκριτικών) σχετικά με τη χρήση συνεχούς έναντι διαλείπουσας έγχυσης δεν είναι οριστικά.

Συνεπώς, η CHMP δεν θα μπορούσε να διατυπώσει συγκεκριμένες δοσολογικές συστάσεις για συνεχή έγχυση στην ΠΧΠ της βανκομυκίνης για ενδοφλέβια χρήση.

Η CHMP επανεξέτασε επίσης τον βέλτιστο τρόπο έκφρασης της περιεκτικότητας και της δόσης των προϊόντων που περιέχουν βανκομυκίνη. Η CHMP ήταν της άποψης ότι, δεδομένου του γεγονότος ότι η χρήση χιλιοστόγραμμα για τη συνταγογράφηση αυτού του προϊόντος είναι καθιερωμένη στην κλινική πρακτική της ΕΕ, είναι σημαντικό να διατηρηθεί η σύμβαση της επισήμανσης των προϊόντων βανκομυκίνης κατά μάζα, δηλ. σε χιλιοστόγραμμα. Ωστόσο, προκειμένου να διασφαλιστεί η καθιερωμένη θεραπευτική δόση ως προς τις μονάδες IU (δραστικότητα) και όπως υποδεικνύεται στο έγγραφο ερωτήσεων και απαντήσεων σχετικά με την έκφραση/δήλωση δραστηριότητας στην ποσοτική και ποιοτική σύνθεση των προϊόντων βανκομυκίνης (EMA/CHMP/QWP/667469/2015), η ποσότητα (mg) δραστικής ουσίας στο φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να προσαρμοστεί ώστε να επιτευχθεί η δηλούμενη περιεκτικότητα προϊόντος σε IU. Η CHMP επανεξέτασε επίσης τα όρια για τις συναφείς ουσίες και τις προσμείξεις στη δραστική ουσία και στα τελικά προϊόντα και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα όρια για τα συναφή συστατικά και τις προσμείξεις στη φαρμακευτική ουσία και στα ήδη εγκεκριμένα τελικά προϊόντα είναι κατάλληλα. Το παράρτημα 3 των κατευθυντήριων οδηγιών της CHMP σχετικά με τον ορισμό προδιαγραφών για τις συναφείς προσμείξεις στα αντιβιοτικά θα ίσχυε για τις νέες δραστικές ουσίες και για νέες πηγές υφιστάμενων δραστικών ουσιών. Όταν η μονογραφία για τη βανκομυκίνη στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία τεθεί σε ισχύ, τα όρια των προσμείξεων στη φαρμακευτική ουσία και τα τελικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να αναθεωρηθούν ανάλογα, κατά περίπτωση.

Η CHMP επανεξέτασε επίσης τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη χρήση βανκομυκίνης και τα οποία επιβεβαιώνουν ότι η χρήση βανκομυκίνης για παρεντερική χορήγηση συνδέεται με νεφροτοξικότητα και ωτοτοξικότητα, ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση, όπως φλεβική και ιστική τοξικότητα, καθώς και αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Η CHMP συμφώνησε ότι αυτοί οι κίνδυνοι μπορούν να ελαχιστοποιηθούν με κατάλληλες προειδοποιήσεις και συστάσεις στις πληροφορίες προϊόντος.

Τέλος, έγιναν αναθεωρήσεις στις παραγράφους 5.1 και 5.2, ώστε να αντικατοπτρίζουν τα τρέχοντα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά δεδομένα, και στις παραγράφους 1 και 2, ώστε να αντικατοπτρίζουν την ποσότητα δραστικής ουσίας στο τελικό προϊόν (βάσει της δραστηριότητας εκπεφρασμένης σε IU), καθώς και τη δόση και περιεκτικότητα των προϊόντων που περιέχουν βανκομυκίνη (ώστε να εκφράζεται σε χιλιοστόγραμμα). Η CHMP επισήμανε ότι δεν κρίνεται σκόπιμη στην παρούσα φάση η επικαιροποίηση των ορίων ευαισθησίας της EUCAST.

Συμπερασματικά, η CHMP είναι της άποψης ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν βανκομυκίνη, η οποία περιλαμβάνεται στο πεδίο εφαρμογής αυτής της διαδικασίας παραμένει θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, λαμβανομένων υπόψη των συμπεφωνημένων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος όπως ορίζονται στο παράρτημα III της γνωμοδότησης.

Η επιτροπή, κατά συνέπεια, εισηγείται την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας των προϊόντων που περιέχουν βανκομυκίνη.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας, κατά περίπτωση

Εκτιμώντας ότι,

- Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βανκομυκίνη κατέχουν έναν ολοένα πιο σημαντικό ρόλο στη θεραπεία των λοιμώξεων από θετικά κατά Gram βακτήρια,
- οι υπάρχουσες πληροφορίες προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων των ενδείξεων, των δοσολογικών συστάσεων και των φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών πληροφοριών, για τα προϊόντα που περιέχουν βανκομυκίνη στην ΕΕ πρέπει να αναθεωρηθούν σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες διαθέσιμες πληροφορίες,
- η CHMP πραγματοποίησε μια εκτίμηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν βανκομυκίνη δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, με επανεξέταση όλων των διαθέσιμων δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των απαντήσεων που υποβλήθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας κατά τη διάρκεια της διαδικασίας και των συστάσεων από την παιδιατρική επιτροπή (PDCO), τις σχετικές ομάδες εργασίας της CHMP, την ομάδα εργασίας για τις λοιμώδεις νόσους (IDWP), την ομάδα εργασίας φαρμακοκινητικής (PKWP), την ομάδα εργασίας για την ποιότητα (QWP), την ομάδα εργασίας μοντελοποίησης και προσομοίωσης (MSWG), καθώς και εξωτερικούς εμπειρογνώμονες [την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Δοκιμών της Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες (EUCAST)],
- η CHMP έκρινε ότι η βανκομυκίνη αποτελεί μια κρίσιμης σημασίας θεραπευτική επιλογή στο πλαίσιο της αντιμετώπισης σοβαρών λοιμώξεων (επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων, λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων, πνευμονία της κοινότητας, ενδονοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας, λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα, βακτηριαίμια που προκύπτει σε σχέση με, ή πιθανολογείται ότι σχετίζεται με, οποιοδήποτε από τα ανωτέρω, περιεχειρητική αντιβακτηριακή προφύλαξη, περιτονίτιδα που σχετίζεται με περιτοναιοδιύλιση και θεραπεία λοίμωξης από *Clostridium difficile*) που προκαλούνται από θετικούς κατά Gram παθογόνους μικροοργανισμούς, ιδιαίτερα αυτών που προκαλούνται από MRSA,
- η CHMP έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα επαρκούν για την υποστήριξη αναθεωρήσεων της ένδειξης για αμφότερες την από του στόματος και την παρεντερική χρήση, καθώς και της δοσολογίας σε ενήλικες και παιδιατρικούς πληθυσμούς, σύμφωνα με την κλινική εμπειρία και τις τρέχουσες θεραπευτικές κατευθυντήριες οδηγίες,
- η CHMP έκρινε ότι οι κίνδυνοι νεφροτοξικότητας, ωτοτοξικότητας, ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την έγχυση και αντιδράσεων υπερευαισθησίας που παρατηρήθηκαν με τη βανκομυκίνη για ενδοφλέβια χρήση μπορούν να ελαχιστοποιηθούν με κατάλληλες προειδοποιήσεις και συστάσεις στις πληροφορίες προϊόντος,
- η CHMP έκρινε ότι τα φαρμακοκινητικά και τα φαρμακοδυναμικά δεδομένα στις πληροφορίες προϊόντος πρέπει να επικαιροποιηθούν,
- η CHMP έκρινε ότι η ποσότητα της δραστικής ουσίας στο τελικό προϊόν καθορίζεται και βασίζεται σταθερά στη δραστηριότητα εκπεφρασμένη σε IU, και ότι η δόση και η περιεκτικότητα των προϊόντων που περιέχουν βανκομυκίνη θα πρέπει να συνεχίζει να εκφράζεται σε χιλιοστόγραμμα,

Συμπερασματικά, η επιτροπή, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν βανκομυκίνη και περιλαμβάνεται στο πεδίο εφαρμογής αυτής της διαδικασίας παραμένει θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, λαμβανομένων υπόψη των συμπεφωνημένων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.