

## **Anexo II**

### **Conclusiones científicas**

## Conclusiones científicas

### Resumen general de la evaluación científica de los productos que contienen vancomicina (ver Anexo I)

La vancomicina es un antibiótico glucopeptídico que se aprobó hace alrededor de sesenta años. Tiene un efecto principalmente bactericida que se ejerce fundamentalmente mediante la inhibición de la síntesis de peptidoglucanos en la pared celular. El espectro de la vancomicina engloba una amplia variedad de patógenos, como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* y *Clostridium difficile*.

Los productos que contienen vancomicina se comercializan en estas presentaciones:

- Polvo para solución inyectable o para perfusión (500 mg y 1 000 mg) que se administra por vía intravenosa. Para determinados medicamentos que contienen vancomicina, están autorizadas las vías de administración intraperitoneal y oral.
- Cápsulas para administración oral.

El hidrocloreto de vancomicina se define como la sal de hidrocloreto de una mezcla de glucopeptidos relacionados cuyas características están definidas en la monografía 1 058 de la Farmacopea Europea (actualmente en revisión). El principio activo se obtiene principalmente por fermentación.

La actividad antibacteriana de la vancomicina se limita a los microorganismos grampositivos. La vancomicina intravenosa se utiliza principalmente para el tratamiento de las infecciones graves causadas por microorganismos que tienen mecanismos de resistencia a los antibióticos betalactámicos, en concreto, el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), los estafilococos coagulasa negativos (ECoN) y los enterococos. Estos últimos suelen ser resistentes a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. También se utiliza en pacientes alérgicos a las penicilinas y las cefalosporinas. La vancomicina se administra además por vía oral para el tratamiento de las infecciones por *Clostridium difficile* (ICD).

No obstante, el aumento de las tasas de heteroresistencia y tolerancia a la vancomicina, junto con sus deficiencias farmacodinámicas (es decir, actividad bactericida lenta, penetración tisular variable) y clínicas (fracasos clínicos en pacientes con infecciones invasivas producidas por *Staphylococcus aureus* con una CIM superior a 1  $\mu\text{g/ml}$ ) han puesto en duda la utilidad actual de la vancomicina para el tratamiento de estas infecciones.

La aparición de patógenos multirresistentes es un problema creciente en todo el mundo. A la vista de la importancia que tiene garantizar la disponibilidad de antibióticos eficaces para los pacientes de la UE, en interés de la salud pública y para contribuir a hacer frente a la amenaza que supone la propagación de la resistencia a los antimicrobianos, se consideró necesaria una evaluación crítica de los beneficios y los riesgos de los productos que contienen vancomicina en las indicaciones aprobadas, incluida la posología relevante. Asimismo, se identificaron diferencias significativas en la información sobre el producto de los medicamentos que contienen vancomicina de unos Estados miembros de la UE a otros, concretamente en las indicaciones, la posología y la vía de administración, pero también en otras secciones. Por consiguiente, y teniendo todo esto en cuenta, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) consideró en interés de la Unión remitir el asunto al CHMP y solicitar que emitiese un dictamen, de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, sobre los beneficios y los riesgos de los productos que contienen vancomicina y sobre la necesidad de adoptar medidas reglamentarias.

En su evaluación, el CHMP examinó todos los datos disponibles, incluida la documentación presentada por los titulares de las autorizaciones de comercialización durante el procedimiento, y consultó al Comité Pediátrico (PDCO), a los grupos de trabajo pertinentes del CHMP: Grupo de Trabajo de

Enfermedades Infecciosas (IDWP), Grupo de Trabajo de Farmacocinética (PKWP), Grupo de Trabajo de Calidad (QWP), Grupo de Trabajo de Modelización y Simulación (MSWG) y a expertos externos (Comité Europeo de Antibiogramas (EUCAST)). Entre otras cuestiones, el CHMP debatió sobre la necesidad de actualizar el texto de la información sobre el producto.

Tras examinar todos los datos disponibles, y teniendo en cuenta la práctica clínica actual y las recomendaciones recogidas en las directrices clínicas actuales, el CHMP consideró que la vancomicina es una importante opción terapéutica en las indicaciones siguientes:

- Tratamiento de: infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos, infecciones óseas y articulares, neumonía extrahospitalaria, neumonía intrahospitalaria (incluida la neumonía asociada al respirador), endocarditis infecciosa, bacteriemia asociada, o presuntamente asociada, a cualquiera de las anteriores (en especial, la causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM)) y profilaxis antibacteriana perioperatoria. Las directrices actuales de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID<sup>1,2</sup>) y de la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA<sup>3</sup>) también respaldan su utilidad en el tratamiento de las infecciones por SARM.
- Tratamiento de la meningitis bacteriana aguda El CHMP observó que las directrices actuales para el tratamiento de la meningitis bacteriana aguda propuestas por diversas sociedades científicas (directrices de la ESCMID<sup>4</sup> y la IDSA<sup>5</sup>, directrices conjuntas de sociedades especializadas del Reino Unido<sup>6</sup> y Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS)) recomiendan la vancomicina para el tratamiento empírico y etiológico de las infecciones causadas por SARM (en monoterapia) y por *Streptococcus pneumoniae* resistente a las penicilinas (SPRP) en combinación con otros antibacterianos en adultos y niños.
- Tratamiento de la peritonitis asociada a diálisis peritoneal. El CHMP tuvo en cuenta las directrices sobre el tratamiento de la peritonitis asociada a diálisis peritoneal en adultos emitidas por la Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal (ISPD) (Li PK et al., 2016<sup>7</sup>) y las recomendaciones de la ISPD para pacientes pediátricos (Warady BA et al., 2012<sup>8</sup>). Asimismo, el CHMP examinó las pruebas científicas disponibles presentadas durante el procedimiento de arbitraje, incluidas varias referencias a publicaciones y un metanálisis de un total de 64 estudios (32 con datos sobre tratamiento inicial y cultivo negativo, 28 sobre tratamiento de bacterias grampositivas y 24 sobre tratamiento de bacterias gramnegativas) y 21 ensayos clínicos aleatorizados (14 con datos sobre tratamiento inicial y cultivo negativo, 8 sobre tratamiento de bacterias grampositivas y 8 sobre tratamiento de bacterias gramnegativas), que confirmaban la eficacia de la vancomicina para el tratamiento de la peritonitis asociada a diálisis peritoneal.
- Tratamiento de las infecciones por *Clostridium difficile* (ICD) con vancomicina administrada por vía oral. El CHMP tomó nota de que la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) publicó en 2009 un documento de orientación sobre el

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

<sup>2</sup> Directrices de la ESCMID

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

<sup>3</sup> Directrices de la IDSA

[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> Meningitis bacteriana: directrices de la ESCMID sobre la meningitis bacteriana:

[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> Directrices conjuntas: [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> Peritonitis asociada a DP <https://ispd.org/ispd-guidelines/>

Directrices sobre el tratamiento de la peritonitis asociada a DP en adultos de la Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal (ISPD) (Li PK et al., 2016 <http://www.pdiconnect.com/content/36/5/481.full>)

<sup>8</sup> Recomendaciones de la ISPD para pacientes pediátricos (Warady BA et al., 2012) - [https://ispd.org/media/pdf/Consensus\\_Change\\_20\\_.pdf](https://ispd.org/media/pdf/Consensus_Change_20_.pdf)

tratamiento<sup>9,10</sup> de las infecciones por *Clostridium difficile* que actualmente se está actualizando. Dicho documento de orientación contiene recomendaciones terapéuticas para la ICD inicial y recurrente. En el caso de la ICD leve claramente inducida por el uso de antibióticos, es aceptable suspender el antibiótico causante y observar la respuesta clínica. En los casos graves o recurrentes se recomienda el tratamiento con vancomicina. Por el momento no hay pruebas de que la profilaxis médica contra la ICD sea eficaz, por lo que no se recomienda el uso profiláctico de antibióticos.

El CHMP no respaldó las siguientes indicaciones de vancomicina (vía oral) para el «*tratamiento de la enterocolitis estafilocócica*» y la «*descontaminación del tracto gastrointestinal en pacientes inmunodeprimidos en combinación con un aminoglucósido*»:

- Con respecto al «*tratamiento de la enterocolitis estafilocócica*», el CHMP concluyó que los TAC no habían presentado datos que demostrasen la eficacia y la seguridad de la vancomicina oral en esta indicación. Además, el CHMP observó que las directrices clínicas actualizadas sobre la enterocolitis estafilocócica (diagnóstico o tratamiento) no mencionan este uso de la vancomicina. Señaló, asimismo, que la enterocolitis estafilocócica es una entidad rara y que su diagnóstico es conflictivo. Al no disponerse de elementos suficientes que demuestren eficacia y seguridad, el CHMP no recomienda esta indicación.
- En cuanto a la «*descontaminación del tracto gastrointestinal en pacientes inmunodeprimidos en combinación con un aminoglucósido*», el CHMP examinó los datos disponibles que se presentaron a lo largo del procedimiento. Los datos presentados en apoyo del uso de vancomicina para la descontaminación no se consideraron suficientemente sólidos. Además, la utilidad de la descontaminación intestinal selectiva es discutible. Por consiguiente, el CHMP opina que no se ha establecido la relación beneficio/riesgo en los productos que contienen vancomicina en la indicación «*descontaminación del tracto gastrointestinal en pacientes inmunodeprimidos en combinación con un aminoglucósido*», por lo que no se recomienda esta indicación.

El CHMP también examinó la pauta posológica de la vancomicina en las diferentes indicaciones aprobadas y subpoblaciones de pacientes. El CHMP consideró que la pauta posológica más utilizada (1 g cada 12 horas) era adecuada desde una perspectiva farmacocinética y farmacodinámica para la mayoría de los pacientes con una función renal normal y basándose en la sensibilidad habitual de los estafilococos (concentración inhibidora mínima (CIM)  $\leq 1$  mg/l). No obstante, el CHMP señaló que la dosis de 2 g/día produce a menudo valores de  $C_{\min}$  por debajo del objetivo de 10 a 20 mg/l; por tanto, para alcanzar la concentración óptima deseada, el CHMP acordó que la dosis de vancomicina debe adaptarse individualmente en función del peso, la edad, el tipo y la gravedad de la infección subyacente y la respuesta clínica; las dosis iniciales de vancomicina deben calcularse teniendo en cuenta el peso corporal.

El CHMP reconoció que las directrices de tratamiento actuales subrayan la importancia de la vigilancia terapéutica del fármaco y el uso de la concentración mínima de vancomicina como marcador indirecto del AUC objetivo. El CHMP indicó que la determinación de las concentraciones séricas mínimas en situación de equilibrio es un marcador indirecto aceptable para comprobar si se ha alcanzado una exposición eficaz a la vancomicina. Sin embargo, tras examinar los datos presentados por los TAC, el CHMP tuvo en cuenta también las limitaciones existentes de la vigilancia de la  $C_{\min}$  en determinadas situaciones. La vigilancia solo de la concentración mínima no siempre es suficiente para orientar la posología de la vancomicina en todos los casos, ya que los niveles máximos ( $C_{\max}$ ) se ven influidos

<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

principalmente por el volumen de distribución. Por consiguiente, el CHMP estudió diferentes enfoques alternativos para calcular la exposición a la vancomicina.

En general, el CHMP consideraba que, entre los métodos examinados, la interpolación bayesiana parecía una alternativa adecuada; ya que permite predecir muchos parámetros farmacocinéticos individuales con fines de extrapolación, reduce al mínimo el número de determinaciones en un mismo paciente y ayuda a desarrollar estrategias óptimas para la intervención terapéutica. Además, en consonancia con el resultado de la consulta al MSWG, el CHMP concluyó que los métodos bayesianos podrían tener utilidad clínica para hacer predicciones más exactas de la dosis como parte complementaria de la vigilancia terapéutica rutinaria del fármaco, en especial, en los grupos de pacientes con un perfil farmacocinético (FC) alterado (es decir, niños, pacientes hemodinámicamente inestables, pacientes en cuidados intensivos) y admitió que estos métodos ya se están utilizando en la práctica clínica. El CHMP ha modificado en consecuencia el texto relativo a la vigilancia terapéutica del fármaco en la sección 4.2 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto. A partir de ahora se aclara que es necesario individualizar la frecuencia de la vigilancia terapéutica del fármaco en función de la situación clínica y de la respuesta al tratamiento; se hacen recomendaciones específicas para los pacientes hemodinámicamente estables e inestables, para los pacientes con una función renal normal y para los pacientes en hemodiálisis intermitente. Se aborda además la posible utilidad de los métodos basados en modelos en la predicción de las necesidades posológicas individuales para alcanzar un valor de AUC adecuado. El CHMP ha incluido en la sección 4.2 una frase en este sentido.

El CHMP también examinó la recomendación posológica en la población pediátrica. Tanto en los lactantes como en los niños de un mes hasta los adolescentes de 18 años de edad, el CHMP acordó que, al igual que en los adultos, la dosis de vancomicina debe adaptarse individualmente en función del peso, la edad, el tipo y la gravedad de la infección subyacente y la respuesta clínica; las dosis iniciales de vancomicina deben calcularse teniendo en cuenta el peso corporal. El CHMP reconoció además que algunos medicamentos que contienen vancomicina ya aprobados incluyen ya algunas recomendaciones posológicas para los recién nacidos prematuros y a término<sup>11</sup>. Para este grupo específico, el PDCO recomendó una posible pauta posológica basada en la edad posmenstrual (parecida a la pauta posológica recomendada para los niños en el vademécum británico), pero el CHMP acordó en general que no era posible hacer recomendaciones universales sobre la pauta posológica en los recién nacidos y que para establecer la pauta posológica en esta población, se debe pedir consejo a un médico con experiencia en el tratamiento de recién nacidos. Se ha modificado en consecuencia la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, incluida la pauta posológica en los niños basada en la edad posmenstrual como una posible forma de administración de vancomicina en esta población.

En lo que se respecta a la administración de vancomicina en perfusión continua en pacientes pediátricos, el PDCO confirmó que en algunos países se está utilizando en los recién nacidos (y en los niños) con infecciones graves, por ejemplo, en pacientes con infecciones del sistema nervioso central o bacteriemia asociada. En estos casos, se utilizaron perfusiones continuas debido a la falta de respuesta al tratamiento o a la persistencia de concentraciones subterapéuticas de vancomicina a pesar de haber optimizado la dosis y la frecuencia de administración durante el tratamiento intermitente con vancomicina. Sin embargo, las perfusiones continuas de vancomicina tienen algunos inconvenientes, como posibles problemas de compatibilidad con otros medicamentos o soluciones IV que se administren al mismo tiempo; problemas prácticos asociados a una menor disponibilidad de vías IV cuando las perfusiones se administran durante un periodo de 24 horas; un mayor riesgo de perfundir una dosis en bolo de vancomicina cuando se cambia la solución intravenosa o cuando se perfunde otro medicamento por el mismo tubo intravenoso que está lleno de vancomicina las 24 horas del día, etc.

---

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

Además, los datos existentes (incluidos los comparativos) sobre el uso de una perfusión continua o una intermitente no son concluyentes.

Por consiguiente, el CHMP no pudo hacer recomendaciones posológicas concretas a favor de la perfusión continua en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de vancomicina para administración IV.

El CHMP examinó también la manera óptima de expresar la concentración y la dosis de los productos que contienen vancomicina. El CHMP opinaba que, teniendo en cuenta que en la práctica clínica en la UE se estableció el uso del miligramo para la prescripción de este producto, era fundamental mantener la convención del etiquetado de los productos con vancomicina haciendo referencia a la masa, es decir, en miligramos. No obstante, para garantizar que se mantiene la dosis terapéutica establecida expresada en UI (potencia), y como se explica en el documento de preguntas y respuestas sobre la expresión/declaración de la potencia en la composición cuantitativa y cualitativa de los productos que contienen vancomicina (EMA/CHMP/QWP/667469/2015), la cantidad (mg) del principio activo contenida en el producto terminado debe ajustarse de modo que se alcance la concentración declarada del producto expresada en UI. El CHMP también analizó los límites de sustancias relacionadas e impurezas en el principio activo y en los productos terminados, y llegó a la conclusión de que los límites de sustancias relacionadas e impurezas en el principio activo y en los productos terminados ya autorizados cumplen las especificaciones. El anexo 3 de la directriz del CHMP sobre la fijación de especificaciones para las impurezas relacionadas en los antibióticos sería aplicable a los principios activos nuevos y a los principios activos existentes que procedan de nuevas fuentes. Cuando entre en vigor la monografía de la vancomicina de la Ph.Eur., será necesario modificar en consecuencia los límites de impurezas en el principio activo y en los productos terminados cuando proceda.

El CHMP examinó asimismo los datos existentes sobre las reacciones adversas observadas con el uso de vancomicina, que confirman que la administración de vancomicina por vía parenteral se asocia a nefrotoxicidad y ototoxicidad, reacciones adversas relacionadas con la perfusión, como toxicidad venosa y tisular, así como reacciones de hipersensibilidad. El CHMP acordó que estos riesgos se pueden reducir al mínimo incluyendo las advertencias y recomendaciones pertinentes en la información sobre el producto.

Por último, se introdujeron modificaciones en las secciones 5.1 y 5.2 para reflejar los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos actuales, y en las secciones 1 y 2 para reflejar la cantidad de principio activo contenida en el producto terminado (basada en la potencia expresada en UI), y la dosis y concentración de los productos que contienen vancomicina (que se expresarán en miligramos). El CHMP señaló que por el momento no está justificado actualizar los valores críticos del EUCAST.

En definitiva, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio de los productos que contienen vancomicina incluidos en el ámbito de este procedimiento sigue siendo favorable en las condiciones normales de uso, teniendo en cuenta los cambios acordados de la información sobre el producto establecidos en el anexo III del dictamen.

En consecuencia, el Comité recomienda la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización de los productos que contienen vancomicina.

## Motivos para la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización, cuando proceda

Considerando que:

- Los medicamentos que contienen vancomicina desempeñan un papel cada vez más importante en el tratamiento de las infecciones bacterianas grampositivas,
- la información sobre el producto existente, incluidas las indicaciones, las recomendaciones posológicas y los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los productos que contienen vancomicina en la UE, tiene que modificarse en consonancia con la información más reciente.
- El CHMP llevó a cabo una evaluación de la relación beneficio/riesgo de los productos que contienen vancomicina de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, durante la que examinó todos los datos disponibles, incluidas las respuestas presentadas por los titulares de las autorizaciones de comercialización durante el procedimiento y las recomendaciones del Comité Pediátrico (PDCO), los grupos de trabajo pertinentes del CHMP: el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas (IDWP), el Grupo de Trabajo de Farmacocinética (PKWP), el Grupo de Trabajo de Calidad (QWP), el Grupo de Trabajo de Modelización y Simulación (MSWG), y los expertos externos (Comité Europeo de Antibiogramas (EUCAST).
- El CHMP consideraba que la vancomicina representa una opción terapéutica crucial en el contexto del tratamiento de las infecciones graves (infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos, infecciones óseas y articulares, neumonía extrahospitalaria, neumonía intrahospitalaria incluida la neumonía asociada al respirador, endocarditis infecciosa, meningitis bacteriana aguda, bacteriemia asociada, o presuntamente asociada, con cualquiera de las anteriores, profilaxis antibacteriana perioperatoria, peritonitis asociada a diálisis peritoneal y tratamiento de las infecciones por *Clostridium difficile*) causadas por patógenos grampositivos, en especial, por SARM.
- El CHMP consideraba que los datos disponibles eran suficientes para respaldar las modificaciones de la indicación de la administración por vía oral y parenteral, así como de la posología en las poblaciones adulta y pediátrica, en consonancia con la experiencia clínica y las directrices terapéuticas actuales.
- El CHMP consideraba que los riesgos de nefrotoxicidad, ototoxicidad, reacciones adversas relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad observados con la vancomicina por vía intravenosa se podían reducir al mínimo incluyendo advertencias y recomendaciones adecuadas en la información sobre el producto.
- El CHMP consideraba que era necesario actualizar los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos incluidos en la información sobre el producto.
- El CHMP consideraba que la cantidad de principio activo en el producto terminado se determina y se basa sistemáticamente en la potencia expresada en UI, y que la dosis y la concentración de los productos que contienen vancomicina deben seguir expresándose en miligramos.

En resumen, el Comité concluyó que la relación riesgo/beneficio de los productos que contienen vancomicina incluidos en el ámbito de este procedimiento sigue siendo favorable en las condiciones normales de uso, teniendo en cuenta los cambios acordados de la información sobre el producto.