

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe**

## Wnioski naukowe

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktów zawierających wankomycynę** (zob. aneks I)

Wankomycyna jest antybiotykiem glikopeptydowym dopuszczonym do obrotu około sześćdziesięciu lat temu. Wykazuje głównie działanie bakteriobójcze polegające przede wszystkim na hamowaniu syntezy peptydoglikanu w ścianach komórkowych. Spektrum działania wankomycyny obejmuje liczne patogeny, w tym *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* i *Clostridium difficile*.

Produkty zawierające wankomycynę są dostępne w obrocie w następujących postaciach:

- proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub wlewu (500 mg i 1000 mg) do podawania dożylnego. W przypadku określonych produktów leczniczych zawierających wankomycynę dopuszcza się podawanie drogą dootrzewnową i pokarmową;
- oraz kapsulek do podawania drogą pokarmową.

Chlorowodorek wankomycyny określa się jako sól kwasu chlorowodorowego i mieszaniny powiązanych glikopeptydów, których właściwości zostały określone w monografii 1058 Farmakopei Europejskiej (aktualnie w trakcie nowelizacji). Substancję czynną otrzymuje się głównie w procesie fermentacji.

Działanie przeciwbakteryjne wankomycyny ogranicza się do bakterii Gram-dodatnich. Podawanie wankomycyny drogą dożylną stosuje się przede wszystkim w leczeniu poważnych zakażeń powodowanych przez bakterie wykazujące mechanizm oporności na antybiotyki beta-laktamowe, w szczególności odporne na metycylinę szczepy *Staphylococcus aureus* (MRSA), *gronkowce koagulujące* i *enterokoki*, przy czym enterokoki często wykazują tolerancję na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe. Lek ten jest także stosowany u pacjentów uczulonych na penicyliny i cefalosporyny. Wankomycynę podaje się także drogą pokarmową w leczeniu zakażenia *Clostridium difficile*.

Jednak wzrost poziomu heterooporności i tolerancji na wankomycynę, w połączeniu z problemami farmakodynamicznymi (tj. powolnym działaniem bakteriobójczym, zmienną penetracją tkanek) i klinicznymi (niepowodzeniami klinicznymi zgłaszanymi u pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami powodowanymi przez *Staphylococcus aureus* o minimalnym stężeniu hamującym powyżej 1 mcg/ml) przyczyniły się do zakwestionowania obecnej roli wankomycyny w leczeniu tych zakażeń.

Pojawienie się patogenów wielolekoopornych stanowi narastający problem na całym świecie. Z uwagi na znaczenie zagwarantowania pacjentom w UE dostępności skutecznych antybiotyków, zarówno w interesie zdrowia publicznego, jak i w celu przeciwdziałania zagrożeniu stwarzanemu przez rozprzestrzenianie oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe, uznano za konieczne opracowanie dla produktów zawierających wankomycynę krytycznej opinii dotyczącej stosunku korzyści do ryzyka w zatwierdzonych wskazaniach, z uwzględnieniem odpowiedniego dawkowania. Ponadto w państwach członkowskich UE stwierdzono znaczące różnice w treści druku informacyjnego dotyczącego produktów zawierających wankomycynę, zwłaszcza w odniesieniu do wskazań, dawkowania i sposobu podawania, ale także w innych punktach tego druku. W związku z tym, w świetle wyżej wymienionych argumentów, hiszpańska agencja ds. leków uznała, że ze względu na interes Unii sprawę należy przekazać Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) z wnioskiem o wydanie opinii na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE w sprawie stosunku korzyści do ryzyka dla produktów zawierających wankomycynę i potrzeby podjęcia środków regulacyjnych.

W ramach oceny CHMP dokonał analizy wszystkich dostępnych danych, w tym przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne w trakcie realizacji procedury, oraz przeprowadził konsultacje z Komitetem Pediatrycznym i odpowiednimi grupami roboczymi CHMP: z grupą roboczą ds. chorób zakaźnych, grupą roboczą ds. farmakokinetyki, grupą roboczą ds. jakości, grupą roboczą ds. modelowania i symulacji

oraz z ekspertami zewnętrznymi [z Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST)]. CHMP omówił m.in. konieczność aktualizacji sformułowań zawartych w druku informacyjnym.

Po analizie wszystkich dostępnych danych i uwzględnieniu aktualnych zaleceń z zakresu praktyki klinicznej i aktualnych wytycznych klinicznych CHMP uznał stosowanie wankomycyny za ważny sposób leczenia w następujących wskazaniach:

- Leczenie: skomplikowanych zakażeń skóry i tkanek miękkich, zakażeń kości i stawów, pozaszpitalnego zapalenia płuc, szpitalnego zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc związanego z terapią wentylacyjną, zapalenia wsierdza wywołanego przez czynniki zakaźne, bakteriemii występującej lub podejrzewanej o występowanie w powiązaniu z którymkolwiek z powyższych zakażeń (w szczególności powodowanych przez *oporne na metycylinę szczepy Staphylococcus aureus*), a także w okołoperacyjnej profilaktyce przeciwbakteryjnej. Aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (ESCMID<sup>1,2</sup>) i Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych (IDSA<sup>3</sup>) także potwierdzają jej rolę w leczeniu zakażeń MRSA.
- Leczenie ostrego bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. CHMP zwrócił uwagę, że aktualne wytyczne kilku towarzystw akademickich dotyczące leczenia ostrego bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych [wytyczne ESCMID<sup>4</sup>, wspólne wytyczne IDSA<sup>5</sup> i brytyjskich stowarzyszeń specjalistycznych<sup>6</sup> oraz Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (EFNS)] zalecają stosowanie wankomycyny zarówno w leczeniu empirycznym, jak i przyczynowym MRSA (samodzielnie) oraz w leczeniu zakażeń penicylioopornymi szczepami *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) w połączeniu z innymi środkami przeciwbakteryjnymi u dorosłych i dzieci.
- Leczenie dializacyjnego zapalenia otrzewnej. CHMP zwrócił uwagę na wytyczne Międzynarodowego Towarzystwa Dializy Otrzewnowej (ISPD) (Li P.K. i in., 2016 r.<sup>7</sup>) dotyczące leczenia dializacyjnego zapalenia otrzewnej u dorosłych, zalecenia ISPD dla dzieci (Warady B.A. i in., 2012 r.<sup>8</sup>). Dodatkowo CHMP przeprowadził analizę dostępnych dowodów przedłożonych w ramach procedury wyjaśniającej, w tym kilku dokumentów zawierających odniesienia do opublikowanej literatury, i metaanalizę obejmującą łącznie 64 badania (32 badania dotyczące początkowego leczenia i ujemnego posiewu, 28 badań ze zgłoszeniem leczenia zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi i 24 badania ze zgłoszeniem leczenia zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi) oraz 21 randomizowanych badań klinicznych (14 badań dotyczących początkowego leczenia i ujemnego posiewu, 8 badań ze zgłoszeniem leczenia zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi i 8 badań ze zgłoszeniem leczenia zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi), które potwierdzają skuteczność wankomycyny w leczeniu dializacyjnego zapalenia otrzewnej.
- Leczenie zakażenia *Clostridium difficile* z zastosowaniem wankomycyny podawanej drogą pokarmową. CHMP zwrócił uwagę, że w 2009 r. Europejskie Towarzystwo Mikrobiologii

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

<sup>2</sup> Wytyczne 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> Wytyczne 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> Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych: Wytyczne ESCMID dotyczące bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych:

[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> Wspólne wytyczne: [https://www.britishtinfection.org/files/5614/5674/2938/McGill\\_meningitis\\_guidelines\\_Final\\_published\\_proof.pdf](https://www.britishtinfection.org/files/5614/5674/2938/McGill_meningitis_guidelines_Final_published_proof.pdf)

<sup>7</sup> Dializacyjne zapalenie otrzewnej <https://ispd.org/ispd-guidelines/>

wytyczne Międzynarodowego Towarzystwa Dializy Otrzewnowej (ISPD) (Li P.K. i in., 2016 r.) dotyczące leczenia dializacyjnego zapalenia otrzewnej u dorosłych <http://www.pdiconnect.com/content/36/5/481.full>

<sup>8</sup> zalecenia ISPD dla dzieci (Warady B.A. i in., 2012 r.) - [https://ispd.org/media/pdf/Consensus\\_Change\\_20\\_.pdf](https://ispd.org/media/pdf/Consensus_Change_20_.pdf)

Klinicznej i Chorób Zakaźnych (ESCMID) wydało wytyczne dotyczące leczenia zakażeń<sup>9,10</sup> *Clostridium difficile*, które są obecnie w trakcie aktualizacji. Wytyczne zawierają zalecenia dotyczące leczenia początkowych i nawracających zakażeń *Clostridium difficile*. W przypadku łagodnych zakażeń *Clostridium difficile* wyraźnie spowodowanych przez stosowanie antybiotyków dopuszcza się zaprzestanie podawania antybiotyku powodującego zakażenie i obserwowanie reakcji klinicznej. Leczenie wankomycyną jest zalecane w przypadkach poważnych lub nawracających zakażeń. Obecnie nie ma dowodów na skuteczność profilaktyki medycznej w zakażeniach *Clostridium difficile* i w związku z tym nie zaleca się stosowania wankomycyny w celach profilaktycznych.

Następujące wskazania dotyczące stosowania wankomycyny (podawanej drogą pokarmową) w „leczeniu gronkowcowego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy” i „odkażaniu przewodu pokarmowego u pacjentów z obniżoną odpornością w połączeniu z aminoglikozydem” nie uzyskały wsparcia CHMP:

- W odniesieniu do „leczenia gronkowcowego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy” CHMP uznał, że podmioty odpowiedzialne nie dostarczyły danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo wankomycyny podawanej drogą pokarmową w tym wskazaniu. Ponadto CHMP zwrócił uwagę, że w zaktualizowanych wytycznych klinicznych dotyczących (diagnozy lub leczenia) gronkowcowego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy nie wspomina się o tym zastosowaniu wankomycyny. Zauważono także, że gronkowcowe zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy jest jednostką rzadką, a jego diagnostyka jest przedmiotem kontrowersji. Z uwagi na niewystarczające dane potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo leku w tym przypadku CHMP nie zaleca tego wskazania.
- W odniesieniu do „odkażania przewodu pokarmowego u pacjentów z obniżoną odpornością w połączeniu z aminoglikozydem” CHMP przeprowadził analizę dostępnych danych przedłożonych w ramach przedmiotowej procedury. Uznał, że przedłożone dane uzasadniające stosowanie wankomycyny w celu odkażania nie są wystarczająco solidne. Ponadto rola selektywnego odkażania jelit jest przedmiotem kontrowersji. W rezultacie CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów zawierających wankomycynę stosowanych we wskazaniu „odkażanie przewodu pokarmowego u pacjentów z obniżoną odpornością w połączeniu z aminoglikozydem” nie został ustalony i w związku z tym wskazanie to nie jest zalecane.

CHMP przeprowadził także analizę schematu dawkowania wankomycyny w różnych zatwierdzonych zastosowaniach i podgrupach pacjentów. CHMP uznał, że z farmakokinetycznego i farmakodynamicznego punktu widzenia najpowszechniej stosowany schemat dawkowania (1 g co 12 godzin) jest odpowiedni dla większości pacjentów z prawidłową czynnością nerek, w oparciu o typową wrażliwość gronkowca (minimalne stężenie hamujące  $\leq 1$  mg/l). CHMP zauważył jednak, że dawka w wysokości 2 g na dobę często prowadzi do uzyskania wartości  $C_{trough}$  poniżej poziomu docelowego wynoszącego 10-20 mg/l; z tego względu CHMP zgodził się, że w celu uzyskania optymalnego stężenia docelowego dawka wankomycyny powinna być indywidualnie dostosowana w zależności od masy ciała, wieku oraz rodzaju i stopnia nasilenia zakażenia, które było przyczyną choroby, i reakcji klinicznej; początkowe dawki wankomycyny należy obliczyć na podstawie masy ciała.

CHMP uznał, że w aktualnych zaleceniach terapeutycznych podkreśla się znaczenie terapeutycznego monitorowania leku i stosowania minimalnego stężenia wankomycyny jako odpowiednika docelowej wartości AUC. CHMP zauważył, że pomiar minimalnych wartości stężenia w surowicy w stanie ustalonym jest przyjętym odpowiednikiem pozwalającym na sprawdzenie, czy uzyskano skuteczną

<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 M. P. i in. Europejskie Towarzystwo Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (ESCMID): wytyczne dotyczące leczenia zakażeń *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1067-1079

ekspozycję na wankomycynę. Jednak po przeprowadzeniu analizy danych przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne CHMP wziął pod uwagę także istniejące ograniczenia w monitorowaniu wartości  $C_{trough}$  w określonych sytuacjach. Nie we wszystkich przypadkach monitorowanie tylko stężenia minimalnego może okazać się wystarczającą wskazówką w zakresie dozowania wankomycyny, ponieważ na poziom stężenia maksymalnego ( $C_{max}$ ) wpływa przede wszystkim objętość dystrybucji. W związku z tym CHMP omówił różne alternatywne podejścia do kwestii oszacowania ekspozycji na wankomycynę.

W sumie CHMP uznał, że spośród omawianych metod interpolacja Bayesa wydaje się odpowiednią alternatywą; umożliwia ona przewidywanie wielu poszczególnych parametrów farmakokinetycznych do celów ekstrapolacji, ogranicza do minimum liczbę pomiarów w odniesieniu do pojedynczego pacjenta i wydaje się, że pozwala opracować optymalne strategie interwencji terapeutycznej. Dodatkowo, zgodnie z wynikiem konsultacji z grupą roboczą ds. modelowania i symulacji, CHMP stwierdził, że metody Bayesa mogą okazać się klinicznie użyteczne do celów dokładniejszego przewidywania dawek jako uzupełniająca część rutynowego terapeutycznego monitorowania leku (TDM), zwłaszcza w grupach pacjentów o zmienionym profilu farmakokinetycznym (takich jak dzieci, pacjenci niestabilni hemodynamicznie, pacjenci na oddziałach intensywnej opieki medycznej), i uznał, że metody te mają już zastosowanie kliniczne. CHMP wprowadził odpowiednie zmiany w sformułowaniu dotyczącym terapeutycznego monitorowania leku w pkt 4.2 charakterystyki produktu leczniczego. Obecnie stało się jasne, że częstość terapeutycznego monitorowania leku należy dostosować indywidualnie na podstawie stanu klinicznego i reakcji na leczenie; opracowano szczegółowe zalecenia dla pacjentów stabilnych i niestabilnych hemodynamicznie, pacjentów z prawidłową czynnością nerek i pacjentów poddawanych hemodializie przerywanej. Poruszono także kwestię potencjalnej użyteczności opartych na modelu metod przewidywania indywidualnych wymogów w zakresie dawkowania w celu uzyskania odpowiedniej wartości AUC. CHMP zamieścił odpowiednie stwierdzenie w pkt 4.2.

CHMP przeprowadził także analizę zalecenia dotyczącego dawkowania leku u dzieci. W odniesieniu zarówno do niemowląt, jak i dzieci w wieku od jednego miesiąca do 18 lat, CHMP zgodził się, że – podobnie jak w przypadku dorosłych – dawka wankomycyny powinna być indywidualnie dostosowana w zależności od masy ciała, wieku oraz rodzaju i stopnia nasilenia zakażenia, które było przyczyną choroby, i reakcji klinicznej; początkowe dawki wankomycyny należy obliczyć w zależności od masy ciała. CHMP stwierdził także, że do niektórych dopuszczonych do obrotu leków zawierających wankomycynę dołączone są już pewne zalecenia dotyczące dawkowania dla noworodków, zarówno urodzonych w terminie, jak i przedwcześnie<sup>11</sup>. Komitet Pediatryczny zalecił dla tej konkretnej grupy jeden możliwy schemat dawkowania oparty na wieku płodowym ustalonym na podstawie daty ostatniej miesiączki [podobny do schematu dawkowania zalecanego dla dzieci w „British National Formulary” (Brytyjski spis leków)], ale w sumie CHMP zgodził się, że nie można ustalić uniwersalnych zaleceń dotyczących schematu dawkowania dla noworodków i w celu ustalenia schematu dla tej grupy należy zasięgnąć porady lekarza dysponującego doświadczeniem w opiece nad noworodkami. Wprowadzono odpowiednie zmiany w charakterystyce produktu leczniczego, w tym odnoszące się do schematu dawkowania u dzieci opartego na wieku płodowym ustalonym na podstawie daty ostatniej miesiączki, jako możliwego sposobu dawkowania wankomycyny w tej grupie.

W odniesieniu do podawania wankomycyny dzieciom w postaci wlewu ciągłego Komitet Pediatryczny potwierdził, że sposób ten jest stosowany w niektórych krajach u noworodków (i dzieci) z poważnym zakażeniem, np. u pacjentów z zakażeniem ośrodkowego układu nerwowego lub powiązaną bakterią. W takich przypadkach wlewy ciągłe stosowano z uwagi na brak reakcji na leczenie lub poziom wankomycyny utrzymujący się poniżej dawek terapeutycznych pomimo optymalizacji dawkowania i częstości podczas przerywanego podawania leku. Jednak podawanie wankomycyny w drodze ciągłego wlewu wykazuje kilka niekorzystnych cech takich jak możliwe kwestie dotyczące

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

zgodności z innymi lekami lub roztworami podawanymi jednocześnie tą drogą; problemy praktyczne związane z ograniczoną dostępnością linii w przypadku podawania wlewu przez okres dłuższy niż 24 godziny; podwyższone ryzyko podania w drodze wlewu dużej dawki wankomycyny w przypadku zmiany roztworu dożylnego lub przy podawaniu innego leku przy użyciu tego samego drenu infuzyjnego wypełnionego wankomycyną przez 24 godziny na dobę itp. Ponadto istniejące dane (w tym porównawcze) dotyczące stosowania wlewu ciągłego wobec przerywanego nie są rozstrzygające.

W rezultacie w charakterystyce produktu leczniczego dotyczącej wankomycyny podawanej drogą ciągłego wlewu CHMP nie mógł wydać żadnych konkretnych zaleceń w zakresie dawkowania wankomycyny przeznaczonej do podawania dożylnego.

CHMP poddał także analizie optymalny sposób wyrażania mocy i dawki produktów zawierających wankomycynę. CHMP był zdania, że biorąc pod uwagę fakt, iż w praktyce klinicznej w UE przy przepisywaniu tych produktów przyjęto wyrażanie ich ilości w miligramach, zasadnicze znaczenie ma utrzymanie konwencji etykietowania produktów zawierających wankomycynę w oparciu o masę, tj. liczbę miligramów. Aby jednak zagwarantować zachowanie ustalonej dawki leczniczej (siły działania) wyrażonej w jednostkach międzynarodowych, a także zgodnie ze wskazaniem zamieszczonym w dokumencie „Pytania i odpowiedzi dotyczące wyrażania/deklarowania siły działania leku w ilościowym i jakościowym składzie produktów zawierających wankomycynę” (Question and Answer on expression/declaration of potency in quantitative and qualitative composition for vancomycin products) (EMA/CHMP/QWP/667469/2015), ilość substancji czynnej (w mg) w produkcie leczniczym należy dostosować tak by uzyskać deklarowaną moc produktu wyrażoną w jednostkach międzynarodowych. CHMP poddał także analizie wielkości graniczne dla powiązanych substancji i zanieczyszczeń w substancji czynnej oraz w produktach końcowych i stwierdził, że wielkości graniczne dla powiązanych składników i zanieczyszczeń w substancji leczniczej i w zatwierdzonych końcowych produktach leczniczych są odpowiednie. Aneks 3 do wytycznych CHMP dotyczących opracowania specyfikacji dla powiązanych zanieczyszczeń antybiotyków miałyby zastosowanie do nowych substancji czynnych i nowych źródeł istniejących substancji czynnych. Po wejściu w życie monografii wankomycyny w Farmakopei Europejskiej w stosownych przypadkach konieczna będzie odpowiednia zmiana wielkości granicznych zanieczyszczeń w substancji leczniczej oraz w końcowych produktach leczniczych.

Ponadto CHMP przeprowadził analizę istniejących danych dotyczących działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania wankomycyny, które potwierdzają, że stosowanie wankomycyny przeznaczonej do podawania pozajelitowego jest związane z nefrotoksycznością i ototoksycznością, działaniami niepożądanymi związanymi z wlewem, takimi jak toksyczność dla żył i tkanek, a także z reakcjami nadwrażliwości. CHMP stwierdził, że zagrożenia te można ograniczyć do minimum przez zamieszczenie odpowiednich ostrzeżeń i zaleceń w druku informacyjnym.

Na koniec wprowadzono zmiany w pkt 5.1 i 5.2 w celu odzwierciedlenia aktualnych danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, a także w pkt 1 i 2 w celu odzwierciedlenia ilości substancji czynnej w produkcie końcowym (w oparciu o siłę działania wyrażoną w jednostkach międzynarodowych) oraz dawki i mocy produktów zawierających wankomycynę (wyrażonych w miligramach). CHMP zwrócił uwagę, że w tym czasie nie jest gwarantowana żadna aktualizacja stężeń granicznych wg EUCAST.

Podsumowując, zdaniem CHMP dla zawierających wankomycynę produktów objętych zakresem przedmiotowej procedury stosunek korzyści do ryzyka pozostaje korzystny w normalnych warunkach stosowania, z uwzględnieniem uzgodnionych zmian w druku informacyjnym, określonych w aneksie III do opinii.

W rezultacie Komitet zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających wankomycynę.

## Podstawy zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w stosownych przypadkach

Zważywszy, że:

- produkty lecznicze zawierające wankomycynę odgrywają coraz ważniejszą rolę w leczeniu zakażeń powodowanych przez bakterie Gram-dodatnie,
- istniejący w UE druk informacyjny zawierający wskazania, zalecenia dotyczące dawkowania oraz dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne produktów zawierających wankomycynę wymaga zmian zgodnie z najnowszymi dostępnymi informacjami,
- CHMP przeprowadził ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla produktów zawierających wankomycynę zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, obejmującą analizę wszystkich dostępnych danych, w tym odpowiedzi przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne w ramach procedury i zaleceń Komitetu Pediatrycznego oraz odpowiednich grup roboczych CHMP: grupy roboczej ds. chorób zakaźnych, grupy roboczej ds. farmakokinetyki, grupy roboczej ds. jakości, grupy roboczej ds. modelowania i symulacji oraz ekspertów zewnętrznych [z Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST)],
- CHMP uznał, że wankomycyna zapewnia istotny wariant leczenia w kontekście leczenia poważnych zakażeń (skomplikowanych zakażeń skóry i tkanek miękkich, zakażeń kości i stawów, pozaszpitalnego zapalenia płuc, szpitalnego zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc związanego z terapią wentylacyjną, zapalenia wsierdza wywołanego przez czynniki zakaźne, ostrego bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, bakteriemii występującej lub podejrzewanej o występowanie w połączeniu z którymkolwiek z powyższych zakażeń, a także w okołooperacyjnej profilaktyce przeciwbakteryjnej, leczeniu dializacyjnego zapalenia otrzewnej i zakażenia *Clostridium difficile*) powodowanych przez patogeny Gram-dodatnie, zwłaszcza metycyloooporne szczepy *Staphylococcus aureus*,
- CHMP uznał dostępne dane za wystarczające do uzasadnienia wprowadzenia zmian we wskazaniach dotyczących zarówno podawania drogą pokarmową, jak i pozajelitowego, a także w dawkowaniu u dorosłych i dzieci zgodnie z doświadczeniem klinicznym i aktualnymi zaleceniami terapeutycznymi,
- CHMP uznał, że ryzyko wystąpienia nefrotoksyczności, ototoksyczności, działań niepożądanych związanych z wlewem i reakcji nadwrażliwości, obserwowane w przypadku wankomycyny przeznaczonej do stosowania dożylnego, można ograniczyć do minimum przez zamieszczenie odpowiednich ostrzeżeń i zaleceń w druku informacyjnym,
- CHMP uznał konieczność aktualizacji danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych w druku informacyjnym,
- CHMP uznał, że ilość substancji czynnej w produkcie końcowym jest określona i konsekwentnie oparta na sile działania leku wyrażonej w jednostkach międzynarodowych oraz że dawka i moc produktów zawierających wankomycynę powinny być nadal wyrażane w miligramach,

w rezultacie Komitet uznał, że dla zawierających wankomycynę produktów objętych zakresem przedmiotowej procedury stosunek korzyści do ryzyka pozostaje korzystny w normalnych warunkach stosowania, z uwzględnieniem uzgodnionych zmian w druku informacyjnym.