

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos que contêm vancomicina (ver Anexo I)

A vancomicina é um antibiótico glicopéptido autorizado há cerca de seis décadas. O seu efeito é essencialmente bactericida e é exercido sobretudo através da inibição da síntese da parede celular de peptidoglicano. O espetro da vancomicina inclui uma vasta gama de agentes patogénicos, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* e *Clostridium difficile*.

Os medicamentos que contêm vancomicina estão comercialmente disponíveis na forma de:

- pó para solução injetável ou para perfusão (500 mg e 1000 mg) utilizado através de administração intravenosa. Para certos medicamentos que contêm vancomicina, estão autorizadas as vias de administração intraperitoneal e oral,
- e cápsulas, para administração por via oral.

O cloridrato de vancomicina é definido como o sal cloridrato de uma mistura de glicopéptidos relacionados para os quais as características estão definidas na monografia 1058 da Farmacopeia Europeia (atualmente sob revisão). A substância ativa é obtida principalmente por fermentação.

A atividade antibacteriana da vancomicina está confinada a microrganismos Gram-positivos. A vancomicina intravenosa é utilizada sobretudo para o tratamento de infeções graves causadas por microrganismos com mecanismos de resistência aos antibióticos beta-lactâmicos, em particular *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA), *estafilococos coagulase-negativos* (CoNS) e *enterococos*, sendo estes últimos frequentemente tolerantes aos antibióticos β -lactâmicos. Além disso, é utilizada em doentes alérgicos às penicilinas e às cefalosporinas. A vancomicina também é administrada por via oral para o tratamento da infeção por *Clostridium difficile* (ICD).

No entanto, os aumentos das taxas de heteroresistência e de tolerância à vancomicina, combinados com as suas limitações farmacodinâmicas (ou seja, atividade bactericida lenta, penetração variável nos tecidos) e clínicas (falhas clínicas comunicadas em doentes com infeções invasivas produzidas por *Staphylococcus aureus* com uma CIM superior a 1 mcg/ml), colocaram em causa o papel atual da vancomicina no tratamento dessas infeções.

O surgimento de agentes patogénicos resistentes a vários fármacos é um problema crescente a nível mundial. Face à importância de garantir a disponibilidade de antibióticos eficazes para os doentes da UE, no interesse da saúde pública e para contribuir para o combate da ameaça colocada pela disseminação da resistência antimicrobiana, foi considerada necessária uma revisão crítica da relação benefício-risco dos medicamentos que contêm vancomicina nas indicações aprovadas, incluindo da posologia relevante. Além disso, foram identificadas diferenças significativas entre as informações do medicamento dos medicamentos que contêm vancomicina nos vários Estados-Membros da UE, especificamente nas indicações, posologia e modo de administração, mas também noutras secções da informação do medicamento. Por conseguinte, face ao acima exposto, a Agência Espanhola de Medicamentos (AEMPS) considerou que é do interesse da União remeter o assunto para o CHMP e solicitar que este dê o seu parecer, nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, sobre a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm vancomicina e sobre a necessidade de tomar medidas regulamentares.

Na sua avaliação, o CHMP reviu todos os dados disponíveis, incluindo as submissões pelos titulares das autorizações de introdução no mercado durante o procedimento, e consultou o Comité Pediátrico (PDCO), os grupos de trabalho relevantes do CHMP (grupo de trabalho de doenças infecciosas [IDWP], grupo de trabalho de farmacocinética [PKWP], grupo de trabalho de qualidade [QWP], grupo de trabalho de modelação e simulação [MSWG]) e peritos externos (o Comité Europeu de Avaliação de

Suscetibilidade Antimicrobiana [EUCAST]). Entre outros assuntos, o CHMP discutiu a necessidade de atualizar o texto da informação do medicamento.

Tendo revisto todos os dados disponíveis e tendo em consideração a prática clínica atual e as recomendações das diretrizes clínicas atuais, o CHMP considerou que a vancomicina é uma opção terapêutica importante nas seguintes indicações:

- Tratamento de: infeções complicadas da pele e dos tecidos moles, infeções ósseas e articulares, pneumonia adquirida na comunidade, pneumonia adquirida em meio hospitalar incluindo pneumonia associada ao ventilador, endocardite infecciosa, bacteriemia que ocorre ou se suspeita ocorrer em associação com qualquer uma das situações anteriores (em particular as causadas por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina [MRSA]), profilaxia antibacteriana perioperatória. As atuais diretrizes da Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (ESCMID^{1,2}) e da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA³) também apoiam o seu papel no tratamento de infeções por MRSA.
- Tratamento da meningite bacteriana aguda. O CHMP observou que as diretrizes atuais para o tratamento da meningite bacteriana aguda de várias sociedades eruditas (ESCMID⁴, diretriz da IDSA⁵ e diretrizes conjuntas das sociedades de especialistas do Reino Unido⁶, Federação Europeia de Sociedades Neurológicas [EFNS]) recomendam a vancomicina para o tratamento empírico e etiológico de MRSA (isoladamente) e de *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina (PRSP) em associação com outros antibacterianos em adultos e crianças.
- Tratamento da peritonite associada à diálise peritoneal. O CHMP observou as diretrizes relativas ao tratamento da peritonite relacionada com a diálise peritoneal em adultos da Sociedade Internacional de Diálise Peritoneal (ISPD) (Li PK et al., 2016⁷) e as recomendações da ISPD para doentes pediátricos (Warady BA et al., 2012⁸). Além disso, o CHMP reviu os dados disponíveis submetidos no procedimento de consulta, incluindo várias referências à literatura publicada e uma meta-análise de um total de 64 estudos (32 relativos ao tratamento inicial e cultura negativa, 28 que descreviam o tratamento de Gram-positivos e 24 referentes ao tratamento de Gram-negativos) e 21 ensaios clínicos aleatorizados (14 para o tratamento inicial e cultura negativa, 8 que descreviam o tratamento de Gram-positivos e 8 referentes ao tratamento de Gram-negativos), confirmando a eficácia da vancomicina para o tratamento da peritonite na diálise peritoneal.
- Tratamento da infeção por *Clostridium difficile* (ICD), para vancomicina administrada por via oral. O CHMP observou que a Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (ESCMID) emitiu, em 2009, um documento de orientação do tratamento^{9,10} para a infeção por *Clostridium difficile*, que está atualmente a ser atualizado. A orientação fornece recomendações de tratamento para a ICD inicial e recorrente. No caso de ICD ligeira claramente induzida pelo uso de antibióticos, é aceitável descontinuar o antibiótico indutor e

¹ Diretrizes da ESCMID: https://www.escmid.org/escmid_publications/medical_guidelines/escmid_guidelines/

² Diretriz da ESCMID

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

³ Diretriz da IDSA

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

⁴ Meningite bacteriana: diretriz da ESCMID para a meningite bacteriana: [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 Diretriz conjunta: https://www.britisheinfection.org/files/5614/5674/2938/McGill_meningitis_guidelines_Final_published_proof.pdf

⁷ Peritonite relacionada com a DP <https://ispd.org/ispd-guidelines/>

Diretrizes relativas ao tratamento da peritonite relacionada com a DP em adultos da Sociedade Internacional de Diálise Peritoneal (ISPD) (Li PK et al., 2016) <http://www.pdconnect.com/content/36/5/481.full>

⁸ Recomendações da ISPD para doentes pediátricos (Warady BA et al., 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 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

observar a resposta clínica. O tratamento com vancomicina é recomendado em casos graves ou recorrentes. Atualmente, não existem provas de que a profilaxia clínica para a ICD seja eficaz, pelo que não são recomendados antibióticos profiláticos.

As seguintes indicações da vancomicina (via oral) para o «*tratamento da enterocolite estafilocócica*» e a «*descontaminação do trato gastrointestinal (GI) em doentes imunocomprometidos quando associada a um aminoglicosídeo*» não foram corroboradas pelo CHMP:

- No que respeita ao «*tratamento da enterocolite estafilocócica*», o CHMP concluiu que os titulares das AIM não forneceram dados para estabelecimento da eficácia e segurança da vancomicina oral nesta indicação. Além disso, o CHMP observou que as diretrizes clínicas atualizadas para a enterocolite estafilocócica (diagnóstico ou tratamento) não mencionam este uso da vancomicina. Também é observado que a enterocolite estafilocócica é uma entidade rara e que o seu diagnóstico é controverso. Devido à insuficiência de elementos para o estabelecimento da sua eficácia e segurança, o CHMP não recomenda esta indicação.
- Relativamente à «*descontaminação do trato GI em doentes imunocomprometidos quando associada a um aminoglicosídeo*», o CHMP reviu os dados disponíveis submetidos ao longo deste procedimento. Os dados submetidos para apoiar o uso da vancomicina para a descontaminação não foram considerados suficientemente robustos. Além disso, o papel da descontaminação intestinal seletiva é controverso. Consequentemente, o CHMP entende que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm vancomicina na indicação «*descontaminação do trato gastrointestinal em doentes imunocomprometidos quando associada a um aminoglicosídeo*» não está estabelecida, pelo que esta indicação não é recomendada.

O CHMP também reviu o regime posológico da vancomicina para as várias indicações e subpopulações de doentes aprovadas. O regime posológico mais frequentemente utilizado (1 g de 12 em 12 horas) foi considerado adequado pelo CHMP, de uma perspetiva farmacocinética e farmacodinâmica, para a maioria dos doentes com função renal normal e com base na suscetibilidade habitual dos estafilococos (concentração inibitória mínima (CIM) ≤ 1 mg/l). No entanto, o CHMP observou que a dose de 2 g/dia resulta frequentemente em valores da C_{vale} inferiores ao alvo de 10 a 20 mg/l; portanto, para obter a concentração-alvo ideal, o CHMP concordou que a dose de vancomicina deve ser adaptada individualmente de acordo com o peso, a idade e o tipo e a gravidade subjacentes da infeção e a resposta clínica; as doses iniciais de vancomicina devem ser calculadas com base no peso corporal.

O CHMP reconheceu que as atuais diretrizes terapêuticas sublinham a importância da monitorização da terapêutica medicamentosa e do uso da concentração de vale da vancomicina como um substituto da AUC alvo. O CHMP observou que a medição das concentrações séricas de vale em estado estacionário constitui um substituto aceite para verificar se foi obtida uma exposição eficaz à vancomicina. Contudo, tendo revisto os dados apresentados pelos titulares das AIM, o CHMP também considerou as limitações existentes da monitorização da C_{vale} em certas situações. A monitorização apenas do vale poderá não ser suficiente para orientar a posologia de vancomicina em todos os casos, pois os níveis de pico ($C_{\text{máx}}$) são influenciados principalmente pelo volume de distribuição. Por conseguinte, o CHMP discutiu diferentes abordagens alternativas para estimar a exposição à vancomicina.

Globalmente, o CHMP considerou que, dos métodos discutidos, a interpolação Bayesiana parece ser uma alternativa adequada; permite prever muitos parâmetros farmacocinéticos individuais para extrapolação, minimiza o número de medições num dado doente e parece desenvolver estratégias ideais para a intervenção terapêutica. Além disso, em consonância com o resultado da consulta do MSWG, o CHMP concluiu que os métodos Bayesianos poderão ser clinicamente úteis para previsões de dose mais rigorosas como uma parte complementar da monitorização da terapêutica medicamentosa (MTM) de rotina, especialmente para os grupos de doentes com perfil farmacocinético (FC) alterado

(ou seja, crianças, doentes hemodinamicamente instáveis, cuidados intensivos), e reconheceu que já se encontram em utilização clínica. O texto sobre monitorização da terapêutica medicamentosa na secção 4.2 do RCM foi alterado em conformidade pelo CHMP. Está atualmente bem claro que é necessário individualizar a frequência da MTM com base na situação clínica e na resposta ao tratamento; são efetuadas recomendações específicas para doentes hemodinamicamente estáveis e instáveis, doentes com função renal normal e doentes sob hemodiálise intermitente. É também abordada a potencial utilidade de métodos baseados em modelos na previsão dos requisitos posológicos individuais para alcançar uma AUC adequada. O CHMP incluiu na secção 4.2 do RCM uma frase nesse sentido.

O CHMP também reviu a recomendação da dose na população pediátrica. Para bebés e crianças com idades de um mês a 18 anos, o CHMP concordou que, tal como para adultos, a dose de vancomicina deve ser adaptada individualmente de acordo com o peso, a idade e o tipo e a gravidade subjacentes da infeção e a resposta clínica; as doses iniciais de vancomicina devem ser calculadas com base no peso corporal. O CHMP também reconheceu que alguns medicamentos já aprovados que contêm vancomicina já incluem algumas recomendações posológicas para recém-nascidos de termo e pré-termo¹¹. Para este grupo específico, o PDCO recomendou um regime posológico possível baseado na idade pós-menstrual (semelhante ao regime posológico recomendado pelo Formulário Nacional Britânico [BNF] para crianças). Contudo, de um modo geral, o CHMP concordou que não era possível efetuar recomendações universais sobre o regime posológico para recém-nascidos e que, para estabelecer o regime posológico nesta população, deve ser procurado o aconselhamento de um médico com experiência no tratamento de recém-nascidos. O RCM foi alterado em conformidade, incluindo o regime posológico em crianças baseado na idade pós-menstrual como um possível modo de estabelecer a dose de vancomicina nesta população.

Relativamente à administração de vancomicina na forma de uma perfusão contínua em doentes pediátricos, o PDCO confirmou que está a ser utilizada em alguns países para recém-nascidos (e crianças) com infeções graves, tais como doentes com infeções a nível do sistema nervoso central e/ou bacteriemia associada. Nestes casos, foram utilizadas perfusões contínuas devido a uma falta de resposta ao tratamento ou a uma persistência de níveis subterapêuticos de vancomicina apesar da otimização da posologia e da frequência durante a administração intermitente de vancomicina. Contudo, as perfusões contínuas de vancomicina têm algumas desvantagens, nomeadamente o facto de poderem existir problemas de compatibilidade com outros medicamentos ou soluções IV que são administrados concomitantemente; problemas práticos associados à disponibilidade reduzida da linha quando as perfusões são administradas ao longo de um período de 24 horas; risco aumentado de perfusão de uma dose bólus de vancomicina quando a solução intravenosa é alterada ou quando se efetua a perfusão de outro medicamento na mesma tubagem intravenosa que é cheia com vancomicina 24 h/dia, etc. Além disso, os dados existentes (incluindo os comparativos) sobre o uso de uma perfusão contínua vs. uma perfusão intermitente não são conclusivos.

Consequentemente, não foi possível ao CHMP efetuar quaisquer recomendações posológicas concretas relativas à perfusão contínua no RCM da vancomicina para uso IV.

O CHMP também reviu o modo ideal de expressar a dosagem e a dose dos medicamentos que contêm vancomicina. O CHMP entendeu que, dado o facto de o uso de miligramas para prescrever este medicamento estar estabelecido na prática clínica da UE, é essencial que seja mantida a convenção de rotulagem dos medicamentos que contêm vancomicina de acordo com a massa, ou seja, miligramas. No entanto, para garantir que a dose terapêutica estabelecida em termos de UI (potência) é mantida e como indicado na Pergunta e resposta sobre a expressão/declaração da potência na composição quantitativa e qualitativa para os medicamentos que contêm vancomicina

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

(EMA/CHMP/QWP/667469/2015), a quantidade (mg) de substância ativa no medicamento deve ser ajustada para obter a dosagem declarada do medicamento em termos de UI. O CHMP também reviu os limites para substâncias relacionadas e impurezas na substância ativa e nos produtos acabados, tendo concluído que os limites para os componentes relacionados e as impurezas na substância farmacológica e nos medicamentos finais já autorizados estão qualificados. O Anexo 3 da norma orientadora do CHMP relativa ao estabelecimento de especificações para impurezas relacionadas em antibióticos aplicar-se-á a novas substâncias ativas e a novas fontes de substâncias ativas existentes. Assim que a monografia da vancomicina na Ph.Eur. entre em vigor, os limites das impurezas na substância farmacológica e nos medicamentos finais terão de ser revistos em conformidade, se aplicável.

O CHMP também reviu os dados existentes relativos às reações adversas observadas com o uso de vancomicina e que confirmam que o uso de vancomicina parentérica está associado a nefrotoxicidade e ototoxicidade, a reações adversas relacionadas com a perfusão como toxicidade venosa e tecidual, bem como a reações de hipersensibilidade. O CHMP concordou que estes riscos podem ser minimizados através de advertências e recomendações apropriadas na informação do medicamento.

Por fim, foram revistas as secções 5.1 e 5.2 para refletir os dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos atuais e as secções 1 e 2 para refletir a quantidade de substância ativa no produto acabado (com base na potência expressa em UI), bem como a dose e a dosagem dos medicamentos que contêm vancomicina (para serem expressas em miligramas). O CHMP observou que, de momento, não se justifica nenhuma atualização dos *breakpoints* EUCAST.

Em conclusão, o CHMP considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm vancomicina incluídos no âmbito deste procedimento permanece positiva sob condições normais de utilização, tendo em consideração as alterações acordadas à informação do medicamento estabelecidas no Anexo III do parecer.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm vancomicina.

Fundamentos para a alteração dos termos da autorização de introdução no mercado, conforme aplicável

Considerando o seguinte:

- Os medicamentos que contêm vancomicina desempenham um papel cada vez mais importante no tratamento de infecções bacterianas Gram-positivas.
- A informação do medicamento existente, incluindo as indicações, as recomendações posológicas e a informação farmacocinética e farmacodinâmica, para os medicamentos que contêm vancomicina na UE necessita de ser revista de acordo com a informação disponível mais recente.
- O CHMP efetuou uma avaliação do benefício-risco dos medicamentos que contêm vancomicina, nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, revendo todos os dados disponíveis, incluindo as respostas submetidas pelos titulares das autorizações de introdução no mercado durante o procedimento e as recomendações do Comité Pediátrico (PDCO), dos grupos de trabalho relevantes do CHMP (grupo de trabalho de doenças infecciosas [IDWP], grupo de trabalho de farmacocinética [PKWP], grupo de trabalho de qualidade [QWP], grupo de trabalho de modelação e simulação [MSWG]) e de peritos externos (o Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana [EUCAST]).
- O CHMP considerou que a vancomicina representa uma opção terapêutica crucial no contexto do tratamento de infecções graves (infecções complicadas da pele e dos tecidos moles, infecções ósseas e articulares, pneumonia adquirida na comunidade, pneumonia adquirida em meio hospitalar incluindo pneumonia associada ao ventilador, endocardite infecciosa, meningite bacteriana aguda, bacteriemia que ocorre ou se suspeita ocorrer em associação com qualquer uma das situações anteriores, profilaxia antibacteriana perioperatória, peritonite associada a diálise peritoneal e tratamento de infecções por *Clostridium difficile*) causadas por agentes patogénicos Gram-positivos, em particular as causadas por MRSA.
- O CHMP considerou que os dados disponíveis são suficientes para sustentar revisões da indicação para o uso oral e parentérico, bem como da posologia em adultos e populações pediátricas, em consonância com a experiência clínica e as atuais diretrizes terapêuticas.
- O CHMP considerou que os riscos de nefrotoxicidade, ototoxicidade, reações adversas relacionadas com a perfusão e reações de hipersensibilidade observados com a vancomicina para administração por via intravenosa podem ser minimizados através de advertências e recomendações apropriadas na informação do medicamento.
- O CHMP considerou que os dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos na informação do medicamento necessitam de ser atualizados.
- O CHMP considerou que a quantidade de substância ativa no produto acabado é determinada e consistentemente baseada na potência expressa em UI e que a dose e a dosagem dos medicamentos que contêm vancomicina devem continuar a ser expressas em miligramas,

Consequentemente, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm vancomicina incluídos no âmbito deste procedimento permanece positiva sob condições normais de utilização, tendo em consideração as alterações acordadas à informação do medicamento.