

Anexa II

Concluzii științifice

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru medicamentele care conțin vancomicină și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Vancomicina este un antibiotic glicopeptidic autorizat în urmă cu aproximativ șaiszeci de ani. Efectul său este în principal bactericid și se exercită în principal prin inhibarea sintezei peptidoglicanului din peretele celular. Spectrul vancomicinei cuprinde o gamă largă de agenți patogeni, printre care se numără *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* și *Clostridium difficile*.

Medicamentele care conțin vancomicină sunt disponibile în comerț sub formă de:

- pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă (500 mg și 1 000 mg) cu administrare intravenoasă. Pentru anumite medicamente care conțin vancomicină sunt autorizate și căile de administrare intraperitoneală și orală;
- și capsule pentru administrare orală.

Clorhidratul de vancomicină este definit ca fiind clorhidratul unui amestec de glicopeptide înrudite ale cărui caracteristici sunt definite în monografia 1058 din Farmacopeea europeană (în prezent în curs de revizuire). Substanța activă se obține în principal prin fermentare.

Activitatea antibacteriană a vancomicinei se limitează la microorganismele gram-pozitive. Vancomicina administrată intravenos se utilizează în principal pentru tratamentul infecțiilor grave cauzate de microorganisme care prezintă mecanisme de rezistență la antibioticele beta-lactamice, în special *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (SARM), *stafilococii coagulazo-negativi* (SCN) și *enterococii*, aceștia din urmă fiind deseori toleranți la antibioticele β -lactamice. De asemenea, se utilizează la pacienții alergici la peniciline și la cefalosporine. Vancomicina se administrează și pe cale orală pentru tratamentul infecției cu *Clostridium difficile* (ICD).

Cu toate acestea, creșterea ratelor heterorezistenței și toleranței la vancomicină, asociate cu neajunsurile farmacodinamice (și anume activitatea bactericidă lentă, penetrarea variabilă a țesuturilor) și clinice (eșecurile clinice raportate la pacienții cu infecții invazive produse de *Staphylococcus aureus* cu un CMI de peste 1 mcg/ml) ale acestora au pus sub semnul întrebării rolul actual al vancomicinei în tratamentul acestor infecții.

Apariția agenților patogeni multirezistenți reprezintă o problemă din ce în ce mai mare la nivel mondial. Având în vedere importanța asigurării disponibilității unor antibiotice eficiente pentru pacienții din UE, în interesul sănătății publice și pentru a contribui la contracararea amenințării reprezentate de răspândirea rezistenței la antimicrobiene, s-a considerat necesar să se realizeze o analiză critică a raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin vancomicină în indicațiile aprobate, inclusiv în ceea ce privește dozele relevante. În plus, au fost identificate diferențe semnificative între informațiile referitoare la medicamentele care conțin vancomicină de pe întreg teritoriul UE, în special în ceea ce privește indicațiile, dozele și modul de administrare, dar și la alte puncte din informațiile referitoare la medicament. Prin urmare, având în vedere cele de mai sus, Agenția pentru medicamente din Spania (AEMPS) a considerat că este în interesul Uniunii să sesizeze CHMP cu privire la această problemă și să îi solicite să emită un aviz în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE privind raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin vancomicină și privind necesitatea adoptării unor măsuri de reglementare.

În cadrul evaluării sale, CHMP a analizat toate datele disponibile, inclusiv informațiile prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață în cursul procedurii, și s-a consultat cu Comitetul pediatric (PDCO), cu grupurile de lucru relevante ale CHMP: grupul de lucru pentru boli infecțioase (IDWP), grupul de lucru pentru farmacocinetică (PKWP), grupul de lucru pentru calitate (QWP), grupul de lucru

pentru modelare și simulare (MSWG), precum și cu experți externi [Comitetul European privind Testarea Sensibilității la Antimicrobiene (EUCAST)]. Printre alte aspecte, CHMP a discutat necesitatea actualizării formulărilor din informațiile referitoare la medicamente.

După analizarea tuturor datelor disponibile și luând în considerare practica clinică și recomandările ghidurilor clinice actuale, CHMP a considerat că vancomicina reprezintă o opțiune terapeutică importantă în următoarele indicații:

- tratamentul infecțiilor complicate ale pielii și țesuturilor moi, al infecțiilor osoase și articulare, al pneumoniei comunitare, al pneumoniei nosocomiale (inclusiv al pneumoniei asociate ventilației mecanice), al endocarditei infecțioase, al bacteriemiei care apare în asociere cu sau se suspectează a fi asociată cu oricare dintre infecțiile de mai sus [în special cele cauzate de *Staphylococcus aureus rezistent la meticilină* (SARM)], precum și în profilaxia antibacteriană perioperatorie. Ghidurile actuale ale Societății Europene de Microbiologie Clinică și Boli Infecțioase (ESCMID^{1,2}) și ale Societății Americane de Boli Infecțioase (IDSA³) susțin rolul acesteia și în tratamentul infecțiilor cauzate de SARM;
- tratamentul meningitei bacteriene acute. CHMP a remarcat că ghidurile actuale de tratament al meningitei bacteriene acute ale mai multor societăți științifice [ghidul ESCMID⁴, ghidul IDSA⁵ și ghidurile Uniunii societăților profesionale din Marea Britanie⁶, Federația Europeană a Societăților de Neurologie (EFNS)] recomandă vancomicina atât pentru tratamentul empiric și tratamentul etiologic al SARM (în monoterapie), cât și pentru tratamentul *Streptococcus pneumoniae* rezistent la penicilină (SPRP) în asociere cu alte antibiotice la adulți, copii și adolescenți;
- tratamentul peritonitei asociate cu dializa peritoneală. CHMP a luat notă de ghidurile de management al peritonitei asociate cu dializa peritoneală la adulți ale Societății Internaționale de Dializă Peritoneală (ISPD) (Li PK *et al.*, 2016⁷) și de recomandările ISPD pentru pacienții copii și adolescenți (Warady BA *et al.*, 2012⁸). În plus, CHMP a evaluat toate dovezile disponibile prezentate în cadrul procedurii de sesizare, inclusiv mai multe trimiteri la literatura de specialitate publicată și o metaanaliză a unui număr total de 64 de studii (32 pentru tratament inițial și cultură negativă, 28 care au raportat tratament pentru tulpini gram- pozitive și 24 de consemnare a tratamentului pentru tulpini gram-negative) și 21 de studii clinice randomizate (14 pentru tratament inițial și cultură negativă, 8 de consemnare a tratamentului pentru tulpini gram- pozitive și 8 de consemnare a tratamentului pentru tulpini gram-negative), confirmând eficacitatea vancomicinei în tratamentul peritonitei asociate cu dializa peritoneală;
- tratamentul infecției cu *Clostridium difficile* (ICD), pentru vancomicina administrată pe cale orală. CHMP a remarcat că Societatea Europeană de Microbiologie Clinică și Boli Infecțioase (ESCMID) a elaborat în 2009 un ghid de tratament^{9,10} pentru infecția cu *Clostridium difficile*,

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

² Ghidul ESCMID

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

³ Ghidul IDSA http://www.idsociety.org/Guidelines/Patient_Care/IDSA_Practice_Guidelines/Antimicrobial_Agent_Use/Vancomycin/Vancomycin/

⁴ Bacterial meningitis: ESCMID guideline for bacterial meningitis (Meningita bacteriană: Ghidul ESCMID pentru meningita bacteriană):

[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 Ghiduri comune: https://www.britisheinfection.org/files/5614/5674/2938/McGill_meningitis_guidelines_Final_published_proof.pdf

⁷ Peritonita asociată cu dializa peritoneală <https://ispd.org/ispd-guidelines/>

Ghidurile Societății Internaționale de Dializă Peritoneală (ISPD) privind managementul peritonitei asociate cu dializa peritoneală la adulți (Li PK *et al.*, 2016 http://www.pdconnect.com/content/36/5/481_full)

⁸ Recomandările ISPD pentru pacienții copii și adolescenți (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.* Societatea Europeană de Microbiologie și Boli Infecțioase (ESCMID): ghid de tratament pentru infecția cu *Clostridium difficile* (ICD). Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1067-1079.

care în prezent este în curs de actualizare. Ghidul oferă recomandări de tratament pentru ICD inițială și recurentă. În cazul ICD ușoare induse în mod clar de utilizarea antibioticelor, este acceptabilă întreruperea administrării antibioticului cauzator și observarea răspunsului clinic. Tratamentul cu vancomicină se recomandă în cazurile severe sau recurente. În prezent, nu există dovezi privind eficacitatea profilaxiei medicale pentru ICD și, prin urmare, nu există un tratament antibiotic profilactic recomandat.

CHMP nu a susținut următoarele indicații pentru vancomicină (administrare orală) în „*tratamentul enterocolitei stafilococice*” și în „*decontaminarea tractului gastrointestinal la pacienții imunocompromiși, în asociere cu o aminoglicozidă*”:

- În ceea ce privește „*tratamentul enterocolitei stafilococice*”, CHMP a concluzionat că deținătorii autorizațiilor de punere pe piață nu au furnizat suficiente date pentru stabilirea eficacității și a siguranței vancomicinei cu administrare orală în această indicație. În plus, CHMP a remarcat că ghidurile clinice actualizate pentru enterocolita stafilococică (diagnostic sau tratament) nu menționează utilizarea vancomicinei. De asemenea, a remarcat că enterocolita stafilococică este o entitate rară, iar diagnosticarea ei este controversată. Din cauza elementelor insuficiente pentru stabilirea eficacității și a siguranței, CHMP nu recomandă această indicație;
- În ceea ce privește „*decontaminarea tractului gastrointestinal la pacienții imunocompromiși, în asociere cu o aminoglicozidă*”, CHMP a evaluat datele disponibile prezentate pe parcursul acestei proceduri. Datele prezentate în susținerea utilizării vancomicinei pentru decontaminare nu au fost considerate suficient de solide. În plus, rolul decontaminării intestinale selective este controversat. În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin vancomicină în indicația „*decontaminarea tractului gastrointestinal la pacienții imunocompromiși, în asociere cu o aminoglicozidă*” nu este stabilit și, prin urmare, indicația nu este recomandată.

CHMP a evaluat și regimul de dozare a vancomicinei în diferitele indicații aprobate și la diferitele subgrupe de pacienți. CHMP a considerat că regimul de dozare cel mai frecvent utilizat (1 g la fiecare 12 ore) este adecvat, din punct de vedere farmacocinetic și farmacodinamic, pentru majoritatea pacienților cu funcție renală normală și în contextul sensibilității obișnuite a stafilococilor [concentrație minimă inhibitorie (CMI) ≤ 1 mg/l]. Cu toate acestea, CHMP a remarcat că doza de 2 g/zi determină deseori valori ale $C_{pre-doză}$ sub ținta de 10-20 mg/l; prin urmare, pentru a obține concentrația țintă optimă, CHMP a fost de acord că doza de vancomicină trebuie adaptată individual în funcție de greutate, de vârstă și de tipul caracteristic și de severitatea infecției, precum și de răspunsul clinic; dozele inițiale de vancomicină trebuie calculate pe baza greutății corporale.

CHMP a confirmat că ghidurile terapeutice actuale subliniază importanța monitorizării terapeutice a medicamentului și utilizarea concentrației de vancomicină înainte de administrarea dozei următoare ca înlocuitor pentru ASC țintă. CHMP a remarcat că măsurătorile concentrației serice la starea de echilibru înainte de administrarea dozei următoare reprezintă un înlocuitor acceptat pentru a verifica dacă s-a obținut o expunere eficientă la vancomicină. Însă după evaluarea datelor prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, CHMP a analizat și limitările existente privind monitorizarea $C_{pre-doză}$ în anumite situații. Este posibil ca doar monitorizarea concentrației înainte de administrarea dozei următoare să nu fie suficientă în toate cazurile, întrucât concentrațiile maxime (C_{max}) sunt influențate în principal de volumul de distribuție. Prin urmare, CHMP a discutat diferite abordări alternative pentru estimarea expunerii la vancomicină.

În general, CHMP a considerat că, pe lângă metodele discutate, interpolarea pe baza regulii lui Bayes pare a fi o alternativă adecvată; aceasta permite estimarea multor parametri farmacocinetici individuali în vederea extrapolării, reduce la minimum numărul de determinări pentru un singur pacient și pare să conducă la elaborarea unor strategii optime pentru intervenția terapeutică. În plus, în conformitate cu

rezultatul consultării cu MSWG, CHMP a concluzionat că metodele bayesiene ar putea fi utile din punct de vedere clinic pentru obținerea unor estimări mai exacte ale dozei, ca aport la monitorizarea terapeutică obișnuită a medicamentului, în special pentru grupurile de pacienți cu profil farmacocinetic modificat (copii, pacienți instabili hemodinamic, pacienți aflați în terapie intensivă) și a confirmat că acestea se utilizează deja în practica clinică. CHMP a modificat în mod corespunzător formularea privind monitorizarea terapeutică a medicamentului de la punctul 4.2 din RCP. În prezent este clar că frecvența monitorizării terapeutice a medicamentului trebuie individualizată pe baza situației clinice și a răspunsului la tratament; se fac recomandări specifice pentru pacienții stabili și instabili hemodinamic, pentru pacienții cu funcție renală normală și pentru pacienții hemodializați intermitent. De asemenea, a fost abordată utilitatea potențială a metodelor bazate pe model în estimarea dozei individuale necesare pentru atingerea unei valori ASC adecvate. CHMP a inclus o mențiune în acest sens la punctul 4.2.

De asemenea, CHMP a evaluat recomandarea privind doza la copii și adolescenți. CHMP a fost de acord că, la fel ca în cazul adulților, atât la sugari, cât și la copii și adolescenți – începând de la vârsta de o lună până la 18 ani – doza de vancomicină trebuie adaptată individual în funcție de greutate, de vârstă și de tipul caracteristic și severitatea infecției, precum și în funcție de răspunsul clinic; dozele inițiale de vancomicină trebuie calculate pe baza greutății corporale. CHMP a recunoscut și faptul că unele medicamente care conțin vancomicină deja aprobate includ anumite recomandări privind doza la nou-născuți, atât pentru cei născuți la termen, cât și pentru cei născuți prematur¹¹. Pentru acest grup specific, PDCO a recomandat un posibil regim de dozare bazat pe vârsta postmenstruală [similar regimului de dozare recomandat pentru copii de Farmacopeea britanică (BNF)], dar în general CHMP a fost de acord că nu pot fi făcute recomandări universale privind regimul de dozare la nou-născuți și că pentru stabilirea regimului de dozare la această populație trebuie solicitată opinia unui medic cu experiență în tratarea nou-născuților. RCP-ul a fost modificat în mod corespunzător, prin includerea regimului de dozare la copii pe baza vârstei postmenstruale ca posibilitate de dozare a vancomicinei la această populație.

În ceea ce privește administrarea vancomicinei sub formă de perfuzie continuă la pacienții copii și adolescenți, PDCO a confirmat că această metodă se utilizează în unele țări pentru nou-născuții (și copiii) cu infecții severe, de exemplu pentru pacienții cu infecții ale sistemului nervos central și/sau bacteriemie asociată. În aceste cazuri, perfuziile continue s-au utilizat din cauza lipsei răspunsului la tratament sau a unei persistențe a concentrațiilor subterapeutice de vancomicină în pofida optimizării dozării și a frecvenței în timpul administrării intermitente de vancomicină. Însă perfuziile continue cu vancomicină prezintă o serie de dezavantaje, cum ar fi posibilitatea existenței unor probleme de compatibilitate cu alte medicamente sau soluții i.v. care se administrează simultan; probleme de natură practică asociate cu reducerea disponibilității liniei venoase când perfuziile se administrează pe o durată de 24 de ore; creșterea riscului de perfuzare a unei doze de vancomicină în bolus la schimbarea soluției administrate intravenos sau la perfuzarea unui alt medicament în aceeași tubulatură, care este plină cu vancomicină timp de 24 h/zi etc. În plus, datele existente (inclusiv datele comparative) privind utilizarea perfuziei continue față de perfuzia intermitentă nu sunt concludente.

În consecință, CHMP nu a putut face nicio recomandare concretă privind doza pentru perfuzia continuă în RCP-ul pentru vancomicina cu administrare i.v.

CHMP a evaluat și modul optim de exprimare a concentrației și a dozei pentru medicamentele care conțin vancomicină. CHMP a considerat că, întrucât utilizarea miligramului pentru prescrierea acestui medicament este stabilită în practica clinică din UE, este esențial să se mențină convenția de etichetare a medicamentelor care conțin vancomicină în funcție de masă, adică în miligrame. Cu toate acestea, pentru a se asigura că se menține doza terapeutică stabilită în UI (potența) și, așa cum s-a menționat în documentul Întrebări și răspunsuri privind exprimarea/declararea potenței în compozițiile cantitative

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

și calitative ale medicamentelor care conțin vancomicină (EMA/CHMP/QWP/667469/2015), cantitatea (exprimată în mg) de substanță activă din medicament trebuie ajustată pentru a se obține concentrația declarată exprimată în UI. De asemenea, CHMP a evaluat limitele de substanțe înrudite și impurități din substanța activă și din medicamentele finite și a concluzionat că limitele pentru componentele înrudite și impuritățile din substanța activă și din medicamentele finite deja autorizate sunt admisibile. Anexa 3 la ghidul CHMP privind stabilirea specificațiilor pentru impuritățile înrudite din antibiotice ar trebui să se aplice substanțelor active noi și surselor noi ale substanțelor active existente. În momentul în care va intra în vigoare monografia pentru vancomicină din Farmacopeea europeană, limitele impurităților din substanța activă și din medicamentele finite vor trebui să fie revizuite în consecință, după caz.

CHMP a evaluat și datele existente privind reacțiile adverse observate în asociere cu utilizarea vancomicinei, date care confirmă că utilizarea vancomicinei cu administrare parenterală este asociată cu nefrotoxicitatea și ototoxicitatea, cu reacții adverse asociate perfuziei, cum sunt toxicitatea venoasă sau tisulară, precum și cu reacții de hipersensibilitate. CHMP a fost de acord că aceste riscuri pot fi reduse la minimum prin atenționări și recomandări adecvate în informațiile referitoare la medicamente.

În sfârșit, au fost revizuite punctele 5.1 și 5.2, pentru a reflecta datele farmacocinetice și farmacodinamice actuale, și punctele 1 și 2, pentru a reflecta cantitatea de substanță activă din medicamentul finit (pe baza potenței exprimate în UI), precum și doza și concentrația medicamentelor care conțin vancomicină (care trebuie să fie exprimate în miligrame). CHMP a precizat că în prezent nu se justifică nicio actualizare a valorilor critice EUCAST.

În concluzie, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin vancomicină care au făcut obiectul acestei proceduri rămâne pozitiv, în condiții normale de utilizare, ținând cont de modificările convenite aduse informațiilor referitoare la medicament, astfel cum sunt stabilite în Anexa III la aviz.

În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor din cadrul autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin vancomicină.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Întrucât

- medicamentele care conțin vancomicină au un rol din ce în ce mai mare în tratamentul infecțiilor cu bacterii gram-pozitive;
- informațiile referitoare la medicamentele existente, inclusiv indicațiile, recomandările de dozare și informațiile farmacocinetice și farmacodinamice pentru medicamentele care conțin vancomicină din UE trebuie să fie revizuite în conformitate cu ultimele informații disponibile;
- CHMP a realizat o evaluare a raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin vancomicină, în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, în cursul căreia a analizat toate datele disponibile, inclusiv răspunsurile prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață în cursul procedurii și recomandările Comitetului pediatric (PDCO), ale grupurilor de lucru relevante ale CHMP: grupul de lucru pentru boli infecțioase (IDWP), grupul de lucru pentru farmacocinetică (PKWP), grupul de lucru pentru calitate (QWP), grupul de lucru pentru modelare și simulare (MSWG) și ale experților externi [Comitetul European privind Testarea Sensibilității la Antimicrobiene (EUCAST)];
- CHMP a considerat că vancomicina reprezintă o opțiune terapeutică esențială în contextul tratamentului infecțiilor grave [infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi, infecții osoase și articulare, pneumonie comunitară, pneumonie nosocomială (inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice), endocardită infecțioasă, bacteriemie care apare în asociere cu sau se suspectează a fi asociată cu oricare dintre infecțiile de mai sus, profilaxie antibacteriană perioperativă, peritonită asociată cu dializa peritoneală și tratamentul infecției cu *Clostridium difficile*] cauzate de agenți patogeni gram-pozitivi, în special a celor cauzate de SARM;
- CHMP a considerat că datele disponibile sunt suficiente pentru a susține revizuirea indicațiilor atât pentru medicamentele de uz oral, cât și pentru cele de uz parenteral, precum și a dozelor pentru adulți, copii și adolescenți, în conformitate cu experiența clinică și cu ghidurile terapeutice actuale;
- CHMP a considerat că riscurile de nefrotoxicitate, de ototoxicitate, de reacții adverse asociate perfuziei și de reacții de hipersensibilitate observate în asociere cu vancomicina cu administrare intravenoasă pot fi reduse la minimum prin atenționări și recomandări adecvate în informațiile referitoare la medicament;
- CHMP a considerat că datele farmacocinetice și farmacodinamice din informațiile referitoare la medicament trebuie actualizate;
- CHMP a considerat cantitatea de substanță activă din medicamentul finit ca fiind determinată și bazată în mod consecvent pe potență, exprimată în UI, și că doza și concentrația medicamentelor care conțin vancomicină trebuie să fie exprimate în continuare în miligrame,

În consecință, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin vancomicină care au făcut obiectul acestei proceduri rămâne pozitiv în condiții normale de utilizare, ținând cont de modificările convenite aduse informațiilor referitoare la medicament.