

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel som innehåller vankomycin (se bilaga I)

Vankomycin är ett glykopeptidantibiotikum som godkändes för omkring 60 år sedan. Det har huvudsakligen en baktericid effekt som främst utövas genom hämning av peptidoglykansyntesen i cellväggarna. Spektrumet för vankomycin innefattar vitt skilda patogener såsom *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* och *Clostridium difficile*.

Vankomycin-innehållande läkemedel är kommersiellt tillgängliga som:

- pulver för injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning (500 mg och 1000 mg) för intravenös administrering. För vissa vankomycin-innehållande läkemedel har den intraperitoneala och orala administreringsvägen godkänts.
- och kapslar, för oral administrering.

Vankomycinhydroklorid definieras som hydrokloridsaltet av en blandning av relaterade glykopeptider vars kännetecken definieras i monografi 1058 i den europeiska farmakopén (för närvarande under revidering). Det den aktiva substansen erhålls främst genom fermentering.

Vankomycins antibakteriella effekt är begränsad till grampositiva mikroorganismer. Intravenöst vankomycin används främst vid behandlingen av allvarliga infektioner som orsakas av mikroorganismer med mekanismer för resistens mot betalaktam-antibiotika, i synnerhet meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA), *koagulasnegativa stafylokocker* (CoNS) och *enterokocker*, där de senare ofta är toleranta mot β -laktam-antibiotika. Det ges även till patienter som är allergiska mot penicilliner och cefalosporiner. Vankomycin ges även genom oral administrering vid behandling av *Clostridium difficile*-infektioner (CDI).

Ökningar av vankomycins heteroresistens och tolerans, kombinerat med dess farmakodynamiska (långsam baktericid effekt, varierande vävnadspenetration) och kliniska brister (rapporterad klinisk behandlingssvikt hos patienter med invasiva infektioner till följd av *Staphylococcus aureus* med ett MIC-värde över 1 $\mu\text{g/ml}$) har dock lett till att vankomycins nuvarande roll i behandlingen av dessa infektioner ifrågasatts.

Uppkomsten av multiresistenta patogener är ett växande globalt problem. Med hänsyn till vikten av att säkra tillgången till effektiva antibiotika för EU:s patienter, i folkhälsans intresse och för att förstärka hanteringen av hotet från spridningen av antimikrobiell resistens, ansåg man att nytta-riskförhållandet för vankomycin-innehållande läkemedel behöver granskas vid de godkända indikationerna, inräknat den relevanta doseringen. Dessutom fastställdes betydande skillnader mellan EU-ländernas olika produktinformation för vankomycin-innehållande läkemedel, särskilt vad gäller indikationer, dosering och administrerings sätt, men även i andra avsnitt av produktinformationen. Den spanska läkemedelsmyndigheten (AEMPS) ansåg därför att det låg i EU:s intresse att hänskjuta ärendet till CHMP och bad kommittén att den avger sitt yttrande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG om nytta-riskförhållandet för vankomycin-innehållande läkemedel och om behovet av att vidta regleringsåtgärder.

Under sin bedömning granskade CHMP alla tillgängliga data, däribland uppgifter som innehavarna av godkännandet för försäljning lämnat in under förfarandet, och konsulterade den pediatrika kommittén (PDCO), CHMP:s relevanta arbetsgrupper: IDWP (Infectious Disease working party), PKWP (Pharmacokinetics working party), QWP (Quality Working Party), MSWG (Modelling and Simulation Working Group) samt externa experter (europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST)). Bland annat diskuterade CHMP behovet av att uppdatera produktinformationens formuleringar.

Efter att ha granskat alla tillgängliga uppgifter och beaktat den aktuella kliniska praxisen och nuvarande kliniska riktlinjer, fann CHMP att vankomycin är ett betydande behandlingsalternativ vid följande indikationer:

- Behandling av komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner, ben- och ledinfektioner, samhällsförvärd pneumoni, sjukhusförvärd pneumoni inräknat ventilatorassocierad pneumoni, infektiös endokardit, bakteriemi i samband med eller som misstänks vara förknippad med något av ovanstående (särskilt orsakat av *meticillin-resistent* *Staphylococcus aureus* (MRSA)), perioperativ antibakteriell profylax. Aktuella riktlinjer från "European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases" (ESCMID^{1,2}) och "Infectious Diseases Society of America" (IDSA³) stödjer också dess roll vid behandling av MRSA-infektioner.
- Behandling av akut bakteriell meningit. CHMP noterade att de aktuella riktlinjerna för behandling av akut bakteriell meningit från flera akademiska och vetenskapliga sammanslutningar (ESCMID⁴, IDSA⁵:s riktlinje och riktlinjer från gemensamma specialistorganisationer i Storbritannien⁶, "European Federation Neurological Societies" (EFNS)) rekommenderar vankomycin för både empirisk behandling och etiologisk behandling av MRSA (ensamt) samt penicillinresistenta *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) i kombination med andra antibakteriella läkemedel till vuxna och barn.
- Behandling av peritoneal dialysassocierad peritonit. CHMP noterade riktlinjerna om behandling av peritoneal dialysrelaterad peritonit hos vuxna från "International Society for Peritoneal Dialysis" (ISPD) (Li PK et al., 2016⁷), ISPD:s rekommendationer för pediatrika patienter (Warady BA et al., 2012⁸). CHMP granskade dessutom de tillgängliga belegg som inlämnats inom hänskjutningsförfarandet, inräknat flera hänvisningar till publicerad litteratur och en metaanalys av sammanlagt 64 studier (32 avseende inledande behandling och negativ odling, 28 rapporter om behandling för grampositiva och 24 rapporter om behandling för gramnegativa patogener) samt 21 randomiserade kliniska prövningar (14 avseende inledande behandling och negativ odling, 8 rapporter om behandling för grampositiva och 8 rapporter om behandling för gramnegativa patogener), som bekräftar vankomycins effekt vid behandling av peritonit under peritonealdialys.
- Behandling av *Clostridium difficile*-infektion (CDI), för vankomycin som ges oralt. CHMP noterade att "European Society of Clinical Microbiology and Infection" (ESCMID) har utfärdat en behandlingsriktlinje^{9,10} för *Clostridium difficile*-infektion 2009 som för närvarande uppdateras. Riktlinjen ger behandlingsrekommendationer för inledande och återkommande CDI. Vid lindrig CDI som tydligt framkallas av antibiotikaanvändning är det godtagbart att fortsätta inducera antibiotika och följa det kliniska svaret. Vankomycinbehandling rekommenderas i svåra och återkommande fall. Eftersom det för närvarande saknas bevis för

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

² ESCMID-riktlinje

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

³ IDSA-riktlinjer

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

⁴ Bakteriell meningit: ESCMID-riktlinje för bakteriell meningit: [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 Gemensam riktlinje https://www.britisheinfection.org/files/5614/5674/2938/McGill_meningitis_guidelines_Final_published_proof.pdf

⁷ Peritoneal dialysassocierad peritonit <https://ispd.org/ispd-guidelines/>

riktlinjer för hantering av peritoneal dialysassocierad peritonit hos vuxna från International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) (Li PK et al., 2016 <http://www.pdconnect.com/content/36/5/481.full>)

⁸ ISPD-rekommendationer för pediatrika patienter (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

att medicinsk profylax för CDI är effektiv finns det heller inga rekommenderade profylaktiska antibiotika.

Följande indikationer för vankomycin (oral administrering) för "*behandling av stafylokockenterokolit*" och "*dekontaminering av gastrointestinalkanalerna hos patienter med nedsatt immunförsvar i kombination med en aminoglykosid*" understöddes inte av CHMP:

- För "*behandling av stafylokockenterokolit*", fann CHMP att innehavarna av godkännande för försäljning inte lämnat in data som fastställde effekten och säkerheten av oralt vankomycin vid denna indikation. Vidare noterade CHMP att denna användning av vankomycin inte nämns i de uppdaterade kliniska riktlinjerna för stafylokockenterokolit (diagnos eller behandling). Det noteras även att stafylokockenterokolit är sällsynt och att dess diagnos är kontroversiell. Till följd av otillräckliga ingående element som fastställer dess effekt och säkerhet rekommenderar inte CHMP denna indikation.
- För "*dekontaminering av magtarmkanalen hos patienter med nedsatt immunförsvar i kombination med en aminoglykosid*", granskade CHMP de tillgängliga uppgifter som inlämnats under detta förfarande. Uppgifterna som lämnats in till stöd för användningen av vankomycin för dekontaminering ansågs inte tillräckligt tillförlitliga. Vidare är rollen för selektiv intestinal dekontaminering kontroversiell. Till följd av detta finner CHMP att nytta-riskförhållandet för vankomycin-innehållande läkemedel vid indikationen "*dekontaminering av magtarmkanalen hos patienter med nedsatt immunförsvar i kombination med en aminoglykosid*" inte har fastställts, varför denna indikation inte rekommenderas.

CHMP granskade även doseringsschemat för vankomycin för de olika godkända indikationerna och underpopulationerna av patienter. Ur ett farmakokinetiskt och farmakodynamiskt perspektiv ansåg CHMP att det vanligast använda doseringsschemat (1 g var 12:e timme) var tillräckligt för de flesta patienter med normal njurfunktion och baserat på den vanliga känsligheten hos stafylokokker (minsta inhiberande koncentration (MIC) ≤ 1 mg/l). CHMP noterade dock att dosen på 2 g/dag ofta leder till C_{dal} -värden under målet på 10 till 20 mg/l. För att uppnå optimal målkoncentration enades CHMP därför om att vankomycindosen bör individanpassas efter vikt, ålder och den bakomliggande infektionens och det kliniska svarets typ och svårighetsgrad, och de inledande vankomycindoserna bör beräknas utifrån kroppsvikten.

CHMP konstaterade att de aktuella behandlingsriktlinjerna betonar vikten av terapiövervakning och användningen av vankomycins dalkoncentration som ersättning för mål-AUC. CHMP noterade att mätning av dalkoncentrationer i serum vid "steady state" är en accepterad ersättning för att kontrollera om en effektiv vankomycinexponering har uppnåtts. Efter att ha granskat de data som lades fram av innehavarna av godkännande för försäljning, övervägde dock CHMP även de befintliga begränsningarna av övervakning av C_{dal} i vissa situationer. Att enbart övervaka dalvärden kanske inte räcker för att vägleda vankomycindoseringen i samtliga fall, eftersom maximala nivåer (C_{max}) främst påverkas av distributionsvolymen. CHMP diskuterade därför olika alternativa metoder för att uppskatta vankomycinexponeringen.

Totalt sett fann CHMP att bayesiansk interpolation, av de diskuterade metoderna, var ett passande alternativ, då den gör det möjligt att förutsäga många enskilda farmakokinetiska parametrar för extrapolation, minimerar antalet mätningar på en enda patient och verkar ta fram optimala strategier för behandlingsinsatser. I linje med MSWG-samrådets slutsatser, fann CHMP dessutom att bayesianska metoder kan användas kliniskt för mer precisa dospredikteringar som komplement till rutinmässig terapiövervakning (Therapeutic Drug Monitoring (TDM)), särskilt för patientgrupperna med förändrad farmakokinetisk (PK) profil (dvs. barn, hemodynamiskt instabila patienter, intensivvård), och konstaterade att detta redan används kliniskt. CHMP har ändrat ordalydelsen om terapiövervakning i avsnitt 4.2 i produktresumén i enlighet med detta. Det har nu blivit tydligt att TDM-frekvensen måste

individualiseras utifrån den kliniska situationen och svaret på behandling; specifika rekommendationer ges för hemodynamiskt stabila och instabila patienter, patienter med normal njurfunktion och patienter på intermittent hemodialys. Den potentiella nyttan av modellbaserade metoder vid prediktionen av enskilda dosbehov för att uppnå ett lämpligt AUC-värde diskuteras också. Ett yttrande i avsnitt 4.2 hade inkluderats i enlighet med detta av CHMP.

CHMP granskade även dosrekommendationen för den pediatrika populationen. För både spädbarn och barn från en månads ålder till 18 år enades CHMP om att dosen av vankomycin, liksom för vuxna, bör individanpassas efter vikt, ålder och den bakomliggande infektionens och det kliniska svarets typ och svårighetsgrad. De inledande vankomycindoserna bör beräknas utifrån kroppsvikt. CHMP konstaterade även att det för vissa av de redan godkända vankomycin-innehållande läkemedlen redan finns en del doseringsrekommendationer för både prematura och fullgångna nyfödda barn¹¹. För denna specifika grupp rekommenderade PDCO ett möjligt doseringsschema som utgår från postmenstruell ålder (liknande BNF:s (British National Formulary) rekommenderade doseringsschema för barn), men totalt sett enades CHMP om att inga universella rekommendationer om doseringsschemat för nyfödda kunde göras och att en läkare med erfarenhet av hanteringen av nyfödda ska anlitas för råd för att upprätta doseringsschemat i denna population. Produktresumén har ändrats i enlighet med detta. Bland annat har doseringsschemat för barn utgått ifrån postmenstruell ålder som ett möjligt sätt att dosera vankomycin i denna population.

När det gäller administreringen av vankomycin som en kontinuerlig infusion till pediatrika patienter bekräftade PDCO att det för närvarande används i vissa länder för nyfödda (och barn) med allvarliga infektioner, såsom patienter med CNS-infektioner och/eller associerad bakteriemi. I dessa fall användes kontinuerliga infusioner på grund av bristande behandlingssvar eller ihållande subterapeutiska nivåer av vankomycin trots optimerad dosering och frekvens vid intermittent administrering av vankomycin. Kontinuerliga infusioner med vankomycin har dock vissa nackdelar såsom att blandbarhetsproblem kan uppstå med andra intravenösa läkemedel eller samtidigt givna lösningar, praktiska problem i samband med sänkt slangtillgänglighet när infusioner ges över en 24-timmarsperiod, ökad risk för infusion av en bolusdos av vankomycin när den intravenösa lösningen ändras eller när ett annat läkemedel infunderas i samma intravenösa slang som fylls med vankomycin dygnet runt osv. Dessutom är de befintliga uppgifterna (bland annat jämförande uppgifter) inte entydiga vad gäller användningen av en kontinuerlig mot en intermittent infusion.

CHMP kunde därför inte ge några konkreta doseringsrekommendationer för kontinuerlig infusion i produktresumén till vankomycin för intravenös användning.

CHMP kontrollerade även det optimala sättet för att ange styrka och dos av vankomycin-innehållande läkemedel. Eftersom användningen av milligram fastställdes i EU:s kliniska praxis för förskrivningen av detta läkemedel, fann CHMP det nödvändigt att behålla överenskommelsen om att märka vankomycinläkemedel efter massa, dvs. i milligram. För att den fastställda terapeutiska dosen uttryckt i IE (potens) ska behållas och såsom anges i avsnittet "Question and Answer" om "expression/declaration of potency in quantitative and qualitative composition for vancomycin products" (EMA/CHMP/QWP/667469/2015), ska dock mängden (mg) aktiv substansen i läkemedlet justeras för att nå den deklarerade läkemedelsstyrkan i IE. CHMP kontrollerade även gränserna för relaterade substanser och föroreningar i den aktiva substansen och i de färdiga läkemedlen och fann att gränserna för relaterade substanser och föroreningar i läkemedelssubstansen och i de redan godkända slutgiltiga läkemedlen är berättigade. Bilaga 3 i CHMP:s riktlinje om att fastställa specifikationer för relaterade föroreningar i antibiotika (Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics) ska gälla för nya aktiva substanser och för nya källor av befintliga aktiva substanser. Efter att den europeiska farmakopéns monografi om vankomycin väl har trätt i kraft,

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

kommer gränserna för föroreningarna i läkemedelssubstansen och de slutgiltiga läkemedlen i förekommande fall att behöva anpassas i enlighet med detta.

CHMP granskade även de befintliga uppgifterna om biverkningar som observerats vid vankomycins användning och som bekräftar att användningen av vankomycin vid parenteral användning är förknippad med nefrotoxicitet och ototoxicitet, infusionsrelaterade biverkningar såsom ven- och vävnadstoxicitet och överkänslighetsreaktioner. CHMP enades om att dessa risker kan minimeras genom lämpliga varningar och rekommendationer i produktinformationen.

Slutligen reviderades avsnitt 5.1 och 5.2 för att spegla aktuella farmakokinetiska och farmakodynamiska uppgifter, och avsnitt 1 och 2 för att spegla mängden aktiv substans i det slutgiltiga läkemedlet (baserad på potensen uttryckt i IE), samt dosen och styrkan av vankomycin-innehållande läkemedel (ska anges i milligram). CHMP noterade att ingen uppdatering av EUCAST:s brytpunkter är nödvändig denna gång.

Sammanfattningsvis finner CHMP att nytta-riskförhållandet för de vankomycin-innehållande läkemedlen i detta förfarande är fortsatt positivt under normala användningsförhållanden, med beaktande av de överenskomna ändringarna i produktinformationen som beskrivs i bilaga III till yttrandet.

Kommittén rekommenderar därför att villkoren för godkännandena för försäljning av vankomycin-innehållande läkemedel ändras.

Skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning, i förekommande fall

Eftersom

- Vankomycin-innehållande läkemedel får en allt viktigare roll inom behandlingen av grampositiva bakterieinfektioner,
- den befintliga produktinformationen inräknat indikationer, doseringsrekommendationer och farmakokinetisk och farmakodynamisk information för vankomycin-innehållande läkemedel inom EU behöver revideras i enlighet med den senast tillgängliga informationen,
- genomförde CHMP en bedömning av nytta-riskförhållandet för vankomycin-innehållande läkemedel enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG, där kommittén granskade alla tillgängliga data, däribland svar som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning under förfarandet och rekommendationer från pediatrika kommittén (PDCO), CHMP:s relevanta arbetsgrupper: IDWP (Infectious Disease working party), PKWP (Pharmacokinetics working party), QWP (Quality Working Party), MSWG (Modelling and Simulation Working Group) samt externa experter (europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST)).
- CHMP fann att vankomycin utgör ett avgörande behandlingsalternativ inom ramen för behandlingen av allvarliga infektioner (komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner, ben- och ledinfektioner, samhällsförvärd pneumoni, sjukhusförvärd pneumoni inräknat ventilatorassocierad pneumoni, infektiös endokardit, akut bakteriell meningit, bakteriemi som inträffar i samband med, eller misstänks vara associerade med något av ovanstående, perioperativ antibakteriell profylax, peritoneal dialysassocierad peritonit och behandling av *Clostridium difficile*-infektion) orsakade av grampositiva patogener, särskilt dem som orsakas av MRSA.
- CHMP ansåg att de tillgängliga uppgifterna var tillräckliga för att stödja revideringar av indikationen för läkemedel för både oral användning och parenteral användning, samt doseringen till vuxna och pediatrika populationer, i linje med klinisk erfarenhet och aktuella behandlingsriktlinjer.
- CHMP fann att de risker för nefrotoxicitet, ototoxicitet, infusionsrelaterade biverkningar och överkänslighetsreaktioner som ses med vankomycin för intravenös användning kan minimeras genom lämpliga varningar och rekommendationer i produktinformationen.
- CHMP fann att de farmakokinetiska och farmakodynamiska uppgifterna i produktinformationen behöver uppdateras.
- CHMP fann att mängden aktiv substans i det färdiga läkemedlet bestäms av och är konsekvent baserad på potensen uttryckt i IE, och att dosen och styrkan av vankomycin-innehållande läkemedel bör fortsätta anges i milligram,

Kommittén drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för vankomycin-innehållande läkemedel inom ramen för detta förfarande är fortsatt positivt under normala användningsförhållanden, med beaktande av de överenskomna ändringarna i produktinformationen.