

Liite II

Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee vankomysiinia sisältäviä valmisteita (ks. liite I)

Vankomysiini on glykopeptidiantibiootti, joka sai myyntiluvan noin kuusi vuosikymmentä sitten. Sillä on pääasiassa bakterisidinen vaikutus, ja se vaikuttaa pääasiassa estämällä soluseinämän peptidoglykaanisynteesiä. Vankomysiinin kirjo kattaa useita taudinaiheuttajia, kuten *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* ja *Clostridium difficile*.

Vankomysiinia sisältäviä valmisteita myydään

- injektio- tai infuusiokuiva-aineena, liuosta varten (500 mg ja 1000 mg) annettavaksi laskimoon; tietyillä vankomysiinia sisältävillä lääkevalmisteilla on myyntilupa vatsaonteloon tai suun kautta antoon
- suun kautta otettavina kapseleina.

Vankomysiinihydrokloridi on määritelty läheisten glykopeptidien seoksen hydrokloridisuolaksi, jonka ominaisuudet on määritelty Euroopan farmakopean monografiassa 1058 (tällä hetkellä tarkistettavana). Vaikuttavaa ainetta saadaan pääasiassa fermentoimalla.

Vankomysiini tehoaa grampositiivisiin mikrobeihin. Laskimonsisäistä vankomysiinia käytetään pääasiassa sellaisten vakavien infektioiden hoitoon, joiden aiheuttajana on beetalaktaamiantibiooteille resistentti mikrobi, etenkin metisilliiniresistentti *Staphylococcus aureus* (MRSA), koagulaasinegatiiviset stafylokokit ja enterokokit, joista jälkimmäiset ovat usein tolerantteja beetalaktaamiantibiooteille. Sitä käytetään myös potilailla, jotka ovat allergisia penisilliinille ja kefalosporiinille. Vankomysiinia annetaan myös suun kautta *Clostridium difficile* -infektion (CDI) hoitoon.

Lisääntynyt heteroresistenssin ja toleranssin esiintyvyys vankomysiinia kohtaan sekä sen farmakodynaamiset puutteet (hidas bakterisidinen vaikutus, vaihteleva kudosläpäisy) ja kliiniset puutteet (kliiniset epäonnistumiset *Staphylococcus aureus* -bakteerin aiheuttamien invasiivisten infektioiden hoidossa, kun MIC on yli 1 µg/ml) ovat kuitenkin asettaneet kyseenalaiseksi vankomysiinin nykyisen roolin tällaisten infektioiden hoidossa.

Monilääkeresistenttien taudinaiheuttajien ilmaantuminen on yhä kasvava ongelma maailmanlaajuisesti. Kun otetaan huomioon se, kuinka tärkeää on varmistaa tehokkaiden antibioottien saatavuus potilaille EU:ssa, julkisen terveyden näkökulmasta ja mikrobiresistenssin leviämisen aiheuttaman uhkan torjumiseksi katsottiin olevan tarpeen tarkastella kriittisesti vankomysiinia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhdetta hyväksytyissä käyttöaiheissa, asianmukainen annostus mukaan lukien. Lisäksi vankomysiinia sisältävien valmisteiden valmistetiedoissa havaittiin olevan eroja EU:n jäsenvaltioiden välillä, etenkin käyttöaiheissa, annostuksessa ja antotavassa, mutta myös valmistetietojen muissa kohdissa. Siksi edellä mainittujen seikkojen vuoksi Espanjan lääkevirasto (AEMPS) katsoi, että on unionin edun mukaista lähettää asia lääkevalmistekomitean käsiteltäväksi ja pyytää sen lausuntoa direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan nojalla vankomysiinia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhteesta ja tarpeesta ryhtyä asianmukaisiin toimiin.

Arvioinnissaan lääkevalmistekomitea tarkasti kaikki saatavilla olevat tiedot, mukaan lukien myyntiluvan haltijoiden menettelyn aikana toimittamat tiedot, ja konsultoi lastenlääkekomiteaa (PDCO) ja lääkevalmistekomitean asianmukaisia työryhmiä: tartuntatautien työryhmä (IDWP), farmakokinetiikan työryhmä (PKWP), laatu työryhmä (QWP), mallinnus- ja simulaatiotyöryhmä (MSWG) ja ulkopuoliset asiantuntijat (EUCAST-toimikunta (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)). Lääkevalmistekomitea keskusteli myös valmistetietojen sanamuodon päivitystarpeesta.

Tarkistettuaan kaikki saatavilla olevat tiedot ja otettuaan huomioon nykyisen kliinisen käytännön ja nykyiset hoitosuositukset lääkevalmistekomitea katsoi, että vankomysiini on tärkeä hoitovaihtoehto seuraavissa käyttöaiheissa:

- Seuraavien tilojen hoito: komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot, luu- ja nivelinfektiot, avosyntyinen keuhkokuume, sairaalakeuhkokuume, mukaan lukien hengityslaitteeseen liittyvä keuhkokuume, infektioidokardiitti, bakteremia, joka liittyy tai jonka epäillään liittyvän johonkin edellä mainituista (etenkin metisilliiniresistentin *Staphylococcus aureus* (MRSA) -bakteerin aiheuttama), perioperatiivinen bakteeriprofylaksia. ESCMID:n^{1,2} (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) ja IDSA:n³ (Infectious Diseases Society of America) nykyiset hoitosuositukset tukevat myös sen käyttöä MRSA-infektioiden hoidossa.
- Akuutin bakteerimeningiitin hoito. Lääkevalmistekomitea totesi, että useiden tieteellisten yhdistysten (ESCMID:n⁴ ja IDSA:n⁵ hoitosuositukset sekä Ison-Britannian erikoislääkäriyhdistysten yhteiset hoitosuositukset⁶ ja Euroopan neurologijärjestö (EFNS)) akuutin bakteerimeningiitin hoitoa koskevissa nykyisissä suosituksissa vankomysiinia suositeltiin aikuisten ja lasten MRSA:n (yksinään) ja penisilliiniresistentin *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) -bakteerin sekä empiiriseen hoitoon että etiologiseen hoitoon yhdessä muiden bakteerilääkkeiden kanssa.
- Peritoneaalidialyysiin liittyvän peritoniitin hoito. Lääkevalmistekomitea huomioi kansainvälisen peritoneaalidialyysiyhdistyksen (ISPD) hoitosuositukset aikuisten peritoneaalidialyysiin liittyvän peritoniitin hoitoon (Li PK ym., 2016⁷) ja ISPD:n pediatria potilaita koskevat suositukset (Warady BA ym., 2012⁸). Lääkevalmistekomitea tarkasti myös lausuntopyyntömenettelyn puitteissa toimitetun saatavilla olevan näytön, mukaan lukien useat kirjallisuusviitteet ja meta-analyysi yhteensä 64 tutkimuksesta (32:ssa tutkimuksessa aloitushoitona ja negatiivinen viljely, 28:ssa tutkimuksessa hoitoa käytettiin grampositiiviseen bakteeriin ja 24:ssä tutkimuksessa gramnegatiiviseen bakteeriin) ja 21:stä satunnaistetusta kliinisestä tutkimuksesta (14:ssa tutkimuksessa aloitushoitona ja negatiivinen viljely, 8:ssa tutkimuksessa hoitoa käytettiin grampositiiviseen bakteeriin ja 8:ssa tutkimuksessa gramnegatiiviseen bakteeriin), joka vahvisti vankomysiinin tehon peritoneaalidialyysiin liittyvän peritoniitin hoidossa.
- *Clostridium difficile* -infektion (CDI) hoito, suun kautta annettu vankomysiini. Lääkevalmistekomitea totesi, että ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) on julkaissut ohjeistuksen^{9,10} *Clostridium difficile* -infektion hoitoon vuonna 2009; sitä päivitetään tällä hetkellä. Ohjeistuksessa on hoitosuositukset ensitartuntana esiintyvän ja uusiutuneen CDI:n hoitoon. Jos lievä CDI on selvästi antibioottien aiheuttama, voidaan infektion aiheuttaneen antibiootin käyttö lopettaa ja seurata kliinistä

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

² ESCMID:n hoitosuositukset

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

³ IDSA:n hoitosuositukset

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

⁴ Bakteerimeningiitti: ESCMID:n bakteerimeningiittiä koskevat hoitosuositukset

[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 Yhteiset hoitosuositukset: https://www.britishtinfection.org/files/5614/5674/2938/McGill_meningitis_guidelines_Final_published_proof.pdf

⁷ Peritoneaalidialyysiin liittyvä peritoniitti <https://ispd.org/ispd-guidelines/>

kansainvälisen peritoneaalidialyysiyhdistyksen (ISPD) hoitosuositukset aikuisten peritoneaalidialyysiin liittyvän peritoniitin hoitoon (Li PK ym., 2016 <http://www.pdiconnect.com/content/36/5/481.full>)

⁸ ISPD:n pediatria potilaita koskevat suositukset (Warady BA ym., 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. ym. ESCMID:n (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) hoitosuositukset *Clostridium difficile* -infektion (CDI) hoitoon Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1067–1079

vastetta. Vankomysiinihoitoa suositellaan vaikeisiin tai uusiutuneisiin tapauksiin. Tällä hetkellä ei ole näyttöä siitä, että lääkeprofylaksi olisi tehokas CDI:ssä, joten suositeltavaa profylaktista antibioottia ei ole.

Lääkevalmistekomitea ei tukenut seuraavia vankomysiinin käyttöaiheita (suun kautta):

"stafylokokkienterokoliitin hoito" ja "maha-suolikanavan dekontaminaatio yhdessä aminoglykosidin kanssa immuunivajavuudesta kärsiville potilaille".

- Mitä tulee *"stafylokokkienterokoliitin hoitoon"*, lääkevalmistekomitea katsoi, että myyntiluvan haltijat eivät toimittaneet tietoja, jotka olisivat vahvistaneet suun kautta otettavan vankomysiinin tehon ja turvallisuuden tässä käyttöaiheessa. Lisäksi lääkevalmistekomitea totesi, että stafylokokkienterokoliitin päivitettyissä hoitosuosituksissa (diagnoosi tai hoito) ei mainita vankomysiinin käyttöä. Se myös totesi, että stafylokokkienterokoliitti on harvinainen tauti ja sen diagnoosi on kyseenalainen. Lääkevalmistekomitea ei suositellut tätä käyttöaihetta, koska riittäviä todisteita tehosta ja turvallisuudesta ei ollut.
- Lääkevalmistekomitea tarkasti myös tämän menettelyn aikana toimitetut saatavilla olevat tiedot, jotka koskivat käyttöaihetta *"maha-suolikanavan dekontaminaatio yhdessä aminoglykosidin kanssa immuunivajavuudesta kärsiville potilaille"*. Toimitettuja vankomysiinin dekontaminaatiokäyttöä koskevia tietoja ei pidetty riittävän vankkoina. Lisäksi ruoansulatuskanavan selektiivisen dekontaminaation roolia pidetään kyseenalaisena. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että vankomysiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhdetta käyttöaiheessa *"maha-suolikanavan dekontaminaatio yhdessä aminoglykosidin kanssa immuunivajavuudesta kärsiville potilaille"* ei ole osoitettu eikä tätä käyttöaihetta siksi suositella.

Lääkevalmistekomitea tarkasti myös vankomysiinin annostuksen hyväksytyissä käyttöaiheissa ja eri potilasryhmissä. Lääkevalmistekomitea katsoi yleisimmän annostuksen (1 g joka 12. tunti) olevan farmakokineettisestä ja farmakodynaamisesta näkökulmasta riittävä useimmille potilaille, joilla on normaali munuaistoiminta, ja perustuen tavanomaiseen stafylokokkiherkkyyteen (pienin bakteerien kasvun estävä lääkepitoisuus (MIC) ≤ 1 mg/l). Lääkevalmistekomitea kuitenkin totesi, että annoksen 2 g/vrk aikaansaamat C_{trough} -arvot ovat usein alle tavoitepitoisuuden 10–20 mg/l; siksi optimaalisten tavoitepitoisuuksien saavuttamiseksi lääkevalmistekomitea katsoi, että vankomysiiniannos on sovitettava yksilöllisesti painon, iän, infektion tyypin ja vaikeusasteen sekä kliinisen vasteen mukaan; vankomysiinin aloitusannokset on laskettava potilaan painon perusteella.

Lääkevalmistekomitea totesi, että nykyiset hoitosuosituksot painottavat lääkeainepitoisuuden seurannan tärkeyttä ja vankomysiinin minimipitoisuuden käyttöä AUC:n tavoitepitoisuuden korvikkeena. Lääkevalmistekomitea totesi, että seerumin minimipitoisuuksien mittaaminen vakaassa tilassa on hyväksyttävä korvike tarkistettaessa, onko tehokasta vankomysiinialtistusta saavutettu. Tarkastettuaan myyntiluvan haltijoiden esittämät tiedot lääkevalmistekomitea tarkasteli myös C_{trough} -pitoisuuden seurannan rajoituksia tietyissä tilanteissa. Pelkän minimipitoisuuden seuranta ei ehkä kaikissa tapauksissa ole riittävä vankomysiiniannoksen määrittämiseen, koska huippupitoisuuksiin (C_{max}) vaikuttaa ensisijaisesti jakautumistilavuus. Siksi lääkevalmistekomitea keskusteli vaihtoehtoisista lähestymistavoista vankomysiinialtistuksen arvioimiseksi.

Kaiken kaikkiaan lääkevalmistekomitea katsoi, että keskustelluista menetelmistä bayesialainen interpolointi vaikutti olevan soveltuvin vaihtoehto; se mahdollistaa monien yksittäisten farmakokineettisten ekstrapolointiparametrien ennustamisen, minimoi yksittäisen potilaan mittaustulosten määrän ja vaikuttaa mahdollistavan optimaaliset hoitointerventiostrategiat. Lisäksi lääkevalmistekomitea katsoi mallinnus- ja simulaatiotyöryhmän (MSWG) konsultoinnin tulosten mukaisesti, että bayesialaisista menetelmistä voisi olla kliinistä hyötyä annosten tarkemmassa arvioinnissa täydentämässä rutiinimaista lääkeainepitoisuuksien seurantaa, etenkin niillä

potilasryhmillä, joilla on muutoksia farmakokineettisessä (FK) profiilissa (lapsilla, hemodynaamisesti epävakailta potilailla, tehohoitopotilailla), ja totesi, että se on jo kliinisessä käytössä.

Lääkevalmistekomitea on muuttanut lääkeainepitoisuuksien seuranta koskevaa sanamuotoa valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2 vastaavasti. Siinä on tehty selväksi, että lääkeainepitoisuuksien seurantatiheys on sovittava yksilöllisesti kliinisen tilanteen ja hoitovasteen mukaan; erityiset suositukset annetaan hemodynaamisesti vakaille ja epävakaille potilaille, potilaille, joilla on normaali munuaistoiminta, ja potilaille, jotka käyvät jaksoittaisessa hemodialyysissä. Siinä käsitellään myös mallipohjaisten menetelmien mahdollista hyötyä ennustettaessa yksilöllistä annosvaatimusta riittävän AUC-pitoisuuden saavuttamiseen. Lääkevalmistekomitea on sisällyttänyt lausekkeen kohtaan 4.2 vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea tarkasti myös annossuositukset pediatrialle potilaille. Lääkevalmistekomitea katsoi, että aikuisten tavoin sekä vastasyntyneiden että lasten yhden kuukauden iästä 18 vuoteen vankomysiiniannos on sovittava yksilöllisesti painon, iän, infektion tyyppin ja vaikeusasteen sekä kliinisen vasteen mukaan; vankomysiinin aloitusannokset on laskettava potilaan painon perusteella. Lääkevalmistekomitea myös totesi, että joidenkin jo hyväksytyjen vankomysiinia sisältävien lääkkeiden valmistetiedoissa on joitakin annossuosituksia sekä täysiaikaisille että ennenaikaisille vastasyntyneille¹¹. Lastenlääkekomitea (PDCO) suositteli tälle erityisryhmälle yhtä mahdollista annostusta viimeisistä kuukautisista lasketun iän perusteella (samoin kuin Ison-Britannian lääkeluettelon (BNF) suosittama annostus lapsille), mutta kaiken kaikkiaan lääkevalmistekomitea katsoi, ettei vastasyntyneille voi antaa yleisiä annossuosituksia ja että tämän potilasryhmän annostuksen määrittämisessä on konsultoitava vastasyntyneiden hoitoon perehtynyttä lääkäriä. Valmisteyhteenvedo on muutettu vastaavasti, mukaan lukien yhtenä mahdollisuutena laskea annostus tälle potilasryhmälle viimeisistä kuukautisista lasketun iän perusteella.

Mitä tulee vankomysiinin antoon pediatrialle potilaille jatkuvana infuusiona, lastenlääkekomitea vahvisti, että sitä käytetään joissain maissa vastasyntyneille (ja lapsille), joilla on vaikeita infektoita, kuten keskushermoston infektio ja/tai siihen liittyvä bakteremia. Jatkovaa infuusiota käytettiin näissä tapauksissa hoitovasteen puuttumisen takia tai koska vankomysiinipitoisuudet pysyivät alle hoitotason jaksoittaisen vankomysiinin annon aikana huolimatta annostuksen ja antotiheyden optimoimisesta. Jatkuvilla vankomysiini-infuusioilla on kuitenkin haittoja, kuten sopimattomuus muiden samanaikaisesti annettavien laskimonsisäisten lääkkeiden tai liuosten kanssa, käytännön ongelmat liittyen heikentyneeseen infuusioletkuston käytettävyyteen, kun infuusioita annetaan 24 tunnin ajan; suurentunut vankomysiinin bolusannoksen infuusion riski, kun laskimonsisäinen liuos vaihdetaan tai kun toista lääkettä annetaan samaan infuusioletkustoon, jota täytetään vankomysiinilla 24 t/vrk. Kaiken lisäksi olemassa olevista tiedoista (myös vertailevat) jatkuvan tai jaksoittaisen infuusion käytöstä ei voi vetää varmoja johtopäätöksiä.

Näin ollen lääkevalmistekomitea ei voinut antaa valmisteyhteenvedossa mitään konkreettista jatkuvan infuusion annossuositusta vankomysiinin laskimonsisäiseen käyttöön.

Lääkevalmistekomitea tarkasti myös optimaalisen tavan ilmaista vankomysiinia sisältävien valmisteiden vahvuus ja annos. Lääkevalmistekomitea oli sitä mieltä, että myyntipäällysmerkinnöissä on tärkeää säilyttää vankomysiinipitoisuuden ilmaiseminen massana eli milligrammoina ottaen huomioon, että milligrammojen käyttö valmisteiden kuvauksessa vakiinnutettiin EU:n kliinisessä käytössä. Jotta kuitenkin varmistetaan vakiintuneen hoitoannoksen säilyttäminen IU-yksiköinä (voimakkuus) ja kuten asiakirjassa Question and Answer on expression/declaration of potency in quantitative and qualitative composition for vancomycin products (EMA/CHMP/QWP/667469/2015) osoitetaan, lääkevalmisteen vaikuttavan aineen määrä (mg) on sovittava niin, että saavutetaan valmisteiden IU-yksiköinä ilmaistu vahvuus. Lääkevalmistekomitea tarkasti myös läheisten aineiden ja

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

epäpuhtauksien rajat vaikuttavassa aineessa ja valmiissa valmisteissa, ja se katsoi, että läheisten yhdisteiden ja epäpuhtauksien rajat vaikuttavassa aineessa ja lopullisissa jo hyväksytyissä lääkevalmisteissa ovat hyväksyttäviä. Liite 3 lääkevalmistekomitean ohjeissa, jotka koskevat antibioottien epäpuhtauksien määrittelyä (CHMP guideline on setting specifications for related impurities in antibiotic), koskee uusia vaikuttavia aineita ja olemassa olevien vaikuttavien aineiden uusia lähteitä. Kun vankomysiinin monografia Euroopan farmakopeassa (Ph.Eur.) tulee voimaan, epäpuhtauksien rajat lääkeaineissa ja lopullisissa lääkevalmisteissa on tarkistettava vastaavasti soveltuvien osin.

Lääkevalmistekomitea tarkasti myös olemassa olevat tiedot vankomysiinin käytössä havaituista haittavaikutuksista, mikä vahvisti sen, että vankomysiinin parenteraaliseen käyttöön liittyy nefrotoksisuutta ja ototoksisuutta, infuusioon liittyviä reaktioita, kuten laskimo- ja kudostoksisuutta, sekä yliherkkyysoireita. Lääkevalmistekomitea katsoi, että nämä riskit voidaan minimoida valmistetietojen asianmukaisilla varoituksilla ja suosituksilla.

Lopuksi, muutoksia tehtiin kohtiin 5.1 ja 5.2 nykyisten farmakokineettisten ja farmakodynaamisten tietojen mukaisesti ja kohtiin 1 ja 2 vastaamaan vaikuttavan aineen määrää lopullisessa valmisteessa (IU-yksiköinä ilmaistun voimakkuuden perusteella) ja vankomysiinia sisältävien valmisteiden annosta ja vahvuutta (milligrammoina ilmaistuna). Lääkevalmistekomitea totesi, että EUCAST-toimikunnan raja-arvojen päivitys ei ole aiheellista tällä kertaa.

Johtopäätöksenä voidaan todeta, että lääkevalmistekomitea on sitä mieltä, että tämän menettelyn piiriin kuuluvien vankomysiinia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa normaaleissa käyttöolosuhteissa, kun otetaan huomioon lausunnon liitteessä III sovitut valmistetietojen muutokset.

Näin ollen komitea suosittelee, että vankomysiinia sisältävien valmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.

Perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle soveltuvien osien

Ottaen huomioon, että

- vankomysiinia sisältävillä valmisteilla on yhä tärkeämpi rooli grampositiivisten bakteeri-infektioiden hoidossa
- EU:n vankomysiinia sisältävien valmisteiden olemassa olevat valmistetiedot, mukaan lukien käyttöaiheet, annostussuositukset sekä farmakokineettiset ja farmakodynaamiset tiedot, on muutettava uusimpien saatavilla olevien tietojen mukaisiksi
- lääkevalmistekomitea arvioi vankomysiinia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhteen direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan nojalla; se tarkisti kaikki saatavilla olevat tiedot, mukaan lukien menettelyn aikana myyntiluvan haltijoiden toimittamat vastaukset ja suositukset lastenlääkekomitean (PDCO) ja lääkevalmistekomitean seuraavilta asianmukaisilta työryhmiltä: tartuntatautiin työryhmä (IDWP), farmakokinetiikan työryhmä (PKWP), laatutyöryhmä (QWP), mallinnus- ja simulaatiotyöryhmä (MSWG) ja ulkopuoliset asiantuntijat (EUCAST-toimikunta (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing))
- lääkevalmistekomitea katsoi, että vankomysiini on erittäin tärkeä hoitovaihtoehto vakavien grampositiivisten bakteerien aiheuttamien (etenkin MRSA:n aiheuttamien) infektioiden hoidossa (komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot, luu- ja nivelinfektiot, avosyntyinen keuhkokuume, sairaalakeuhkokuume, mukaan lukien hengityslaitteeseen liittyvä keuhkokuume, infektioendokardiitti, akuutti bakterimeningiitti, bakteremia, joka liittyy tai jonka epäillään liittyvän johonkin edellä mainituista, perioperatiivinen bakteeriprofylaksia, peritoneaalidialyysiin liittyvä peritoniitti ja *Clostridium difficile* -infektion hoito)
- lääkevalmistekomitea katsoi, että saatavilla olevat tiedot tukevat riittävästi muutoksia käyttöaiheissa sekä oraalissa että parenteraalisessa käytössä ja aikuisten ja pediatrien potilaiden annostuksessa kliinisen kokemuksen ja nykyisten hoitosuositusten mukaisesti
- lääkevalmistekomitea katsoi, että vankomysiinin laskimonsisäisessä käytössä havaitut nefrotoksisuuden, ototoksisuuden, infuusion liittyvien reaktioiden ja yliherkkyysoireiden riskit voidaan minimoida valmistetietojen asianmukaisilla varoituksilla ja suosituksilla
- lääkevalmistekomitea katsoi, että valmistetietojen farmakokineettiset ja farmakodynaamiset tiedot on päivitettävä
- lääkevalmistekomitea katsoi, että vaikuttavan aineen määrä valmiissa valmisteessa määritetään yhdenpitävästi IU-yksikkönä ilmaistun voimakkuuden perusteella ja että vankomysiinia sisältävien valmisteiden annos ja vahvuus on edelleen ilmaistava milligrammoina.

Näin ollen komitea katsoi, että tämän menettelyn piiriin kuuluvien vankomysiinia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa normaaleissa käyttöolosuhteissa, kun otetaan huomioon sovitut valmistetietojen muutokset.