

## **Prilog II.**

### **Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

### Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene lijekova koji sadržavaju vankomicin (vidi Prilog I.)

Vankomicin je glikopeptidni antibiotik koji je odobren prije otprilike šest desetljeća. Njegovo je djelovanje većinom baktericidno te se uglavnom vrši inhibicijom sinteze peptidoglikanskog sloja stanične stijenke. Vankomicin obuhvaća široki spektar patogena, uključujući *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* i *Clostridium difficile*.

Lijekovi koji sadržavaju vankomicin dostupni su na tržištu kao:

- prašak za otopinu za injekciju ili infuziju (500 mg ili 1 000 mg) za intravenoznu primjenu. Za određene lijekove koji sadržavaju vankomicin odobren je intraperitonealni ili peroralni put primjene,
- i kapsule, za peroralnu primjenu.

Vankomicin hidroklorid definiran je kao hidrokloridna sol mješavine povezanih glikopeptida čija su svojstva utvrđena u monografiji Europske farmakopeje 1058 (trenutačno se revidira). Djelatna tvar uglavnom se dobiva fermentacijom.

Antibakterijska aktivnost vankomicina ograničena je na gram-pozitivne mikroorganizme. Vankomicin primijenjen intravenozno uglavnom se upotrebljava za liječenje teških infekcija prouzročenih mikroorganizmima s mehanizmima otpornosti na beta-laktamske antibiotike, osobito onih otpornih na meticilin, kao što su *Staphylococcus aureus* (MRSA), *koagulaza negativni stafilokoki* (CoNS) i *enterokoki*, pri čemu su *enterokoki* često otporni na beta-laktamske antibiotike. Također se primjenjuje u bolesnika koji su alergični na penicilin i cefalosporine. Vankomicin se također primjenjuje peroralnim putem u liječenju infekcije bakterijom *Clostridium difficile* (CDI).

Međutim, povećanje stupnja heterorezistencije i otpornosti na vankomicin, zajedno s njegovom farmakodinamikom (tj. sporim baktericidnim djelovanjem, promjenjivim prodiranjem u tkivo) i kliničkim nedostacima (klinički neuspjesi u bolesnika s invazivnim infekcijama prouzročenima bakterijom *Staphylococcus aureus* s minimalnom inhibitornom koncentracijom (MIC) iznad 1 mcg/mL) doveli su u pitanje trenutačnu ulogu vankomicina u liječenju tih infekcija.

Pojava patogena otpornih na različite lijekove rastući je problem diljem svijeta. U pogledu važnosti osiguranja dostupnosti djelotvornih antibiotika za bolesnike u EU-u, u interesu javnog zdravlja i radi doprinosa rješavanju prijetnje koju predstavlja širenje antimikrobne otpornosti, smatralo se da je potrebno izraditi kritički pregled koristi i rizika lijekova koji sadržavaju vankomicin u odobrenim indikacijama, uključujući njihovo doziranje. Osim toga, diljem država članica EU-a utvrđene su znatne razlike u informacijama o lijekovima koji sadržavaju vankomicin, osobito u pogledu indikacija, doziranja i načina primjene, ali i u ostalim odjeljcima informacija o lijeku. Stoga, s obzirom na prethodno navedeno, Španjolska agencija za lijekove i medicinske proizvode (AEMPS) smatra da je u interesu Unije uputiti ovo pitanje Odboru za lijekove za humanu uporabu (CHMP) i zahtijeva da ono pruži svoje mišljenje o koristima i riziku lijekova koji sadržavaju vankomicin te o potrebi poduzimanja regulatornih mjera u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ.

CHMP je u svojoj ocjeni pregledao sve dostupne podatke, uključujući podatke koji su tijekom postupka podnijeli nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet te se savjetovao s Pedijatrijskim odborom (PDCO) i odgovarajućim radnim skupinama CHMP-a: Radnom skupinom za infektivne bolesti (IDWP), Radnom skupinom za farmakokinetiku (PKWP), Radnom skupinom za kakvoću lijekova (QWP), Radnom skupinom za modeliranje i simulaciju (MSWG) i vanjskim stručnjacima (Europski odbor za testiranje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST)). Među ostalim pitanjima, CHMP je raspravljao o potrebi za ažuriranjem teksta informacija o lijeku.

Nakon pregleda svih dostupnih podataka i uzevši u obzir trenutačnu kliničku praksu i trenutačne kliničke preporuke i smjernice, CHMP je zaključio da je vankomicin važna terapijska mogućnost u sljedećim indikacijama:

- Liječenje teške infekcije kože i mekog tkiva, infekcije kostiju i zglobova, izvanbolnički stečene pneumonije, bolnički stečene pneumonije, uključujući pneumoniju povezanu s ventilatorom, infektivni endokarditis, bakterijemije koja se pojavljuje ili se sumnja da se pojavljuje u vezi s prethodno navedenim (osobito bakterijemije prouzročene bakterijom *Staphylococcus aureus* otpornom na meticilin (MRSA)) i za perioperativnu antibakterijsku profilaksu. Trenutačne smjernice Europskog društva za kliničku mikrobiologiju i infektivne bolesti (ESCMID<sup>1,2</sup>) i Američkog društva za infektivne bolesti (IDSA<sup>3</sup>) također podržavaju njegovu ulogu u liječenju infekcija bakterijom MRSA.
- Liječenje akutnog bakterijskog meningitisa. CHMP je naveo da su trenutačne smjernice za liječenje akutnog bakterijskog meningitisa nekoliko znanstvenih društava (smjernice ESCMID-a<sup>4</sup>, IDSA-a<sup>5</sup> i zajedničke smjernice stručnih društava Ujedinjene Kraljevine<sup>6</sup>, Europske federacije neuroloških društava (EFNS)) preporučile vankomicin za empirijsko i etiološko liječenje MRSA-e (samostalno) i *Streptococcus pneumoniae* otporne na penicilin (PRSP) u kombinaciji s drugim antibakterijskim lijekovima u djece i odraslih.
- Liječenje peritonitisa povezanog s peritonejskom dijalizom. CHMP je naveo smjernice Međunarodnog društva za peritonejsku dijalizu (ISPD) za upravljanje peritonitisom povezanim s peritonejskom dijalizom u odraslih (Li PK et al., 2016.<sup>7</sup>) i ISPD-ove preporuke za pedijatrijske bolesnike (Warady BA et al., 2012.<sup>8</sup>). Osim toga, CHMP je pregledao dostupne dokaze podnesene u okviru postupka upućivanja, uključujući nekoliko pozivanja na objavljenu literaturu i metaanalizu ukupno 64 ispitivanja (32 za početno liječenje i negativnu kulturu, 28 izvješća o liječenju za gram-pozitivne bakterije i 24 izvješća o liječenju za gram-negativne bakterije) i 21 randomizirano kliničko ispitivanje (14 za početno liječenje i negativnu kulturu, 8 izvješća o liječenju za gram-pozitivne bakterije i 8 izvješća o liječenju za gram-negativne bakterije) koji potvrđuju djelotvornost vankomicina u liječenju peritonitisa u slučaju peritonejske dijalize.
- Liječenje infekcije bakterijom *Clostridium difficile* (CDI), za vankomicin koji se primjenjuje peroralno. CHMP je naveo da je Europsko društvo za kliničku mikrobiologiju i infekcije (ESCMID) 2009. izdalo smjernice za liječenje<sup>9,10</sup> infekcije bakterijom *Clostridium difficile* koje se trenutačno ažuriraju. U smjernicama se pružaju preporuke za liječenje početne i ponovljene infekcije bakterijom *Clostridium difficile*. U slučaju blage infekcije bakterijom *Clostridium difficile* koja je očito prouzročena primjenom antibiotika prihvatljivo je prekinuti primjenu antibiotika i promatrati klinički odgovor. Liječenje vankomicinom preporučeno je u ozbiljnim i ponovljenim slučajevima. Trenutačno nema dokaza da je medicinska profilaksa djelotvorna u

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

<sup>2</sup> Smjernica ESCMID-a

[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> Smjernica IDSA-a

[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> Bakterijski meningitis: Smjernica ESCMID- a za bakterijski meningitis: [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> Zajednička smjernica: [https://www.britisheinfection.org/files/5614/5674/2938/McGill\\_meningitis\\_guidelines\\_Final\\_published\\_proof.pdf](https://www.britisheinfection.org/files/5614/5674/2938/McGill_meningitis_guidelines_Final_published_proof.pdf)

<sup>7</sup> Peritonitis povezan s peritonejskom dijalizom <https://ispd.org/ispd-guidelines/>

smjernice Međunarodnog društva za peritonejsku dijalizu (ISPD) za upravljanje peritonitisom povezanim s peritonejskom dijalizom u odraslih (Li PK et al., 2016. [http://www.pdiconnect.com/content/36/5/481\\_full](http://www.pdiconnect.com/content/36/5/481_full))

<sup>8</sup> Preporuke ISPD-a za pedijatrijske bolesnike (Warady BA et al., 2012.) – [https://ispd.org/media/pdf/Consensus\\_Change\\_20\\_pdf](https://ispd.org/media/pdf/Consensus_Change_20_pdf)

<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 MP, et al. Europsko društvo za kliničku mikrobiologiju i infektivne bolesti (ESCMID): smjernice za liječenje infekcije bakterijom *Clostridium difficile*(CDI). Clin Microbiol Infect 2009.; 15.: 1067. – 1079.

slučaju infekcije bakterijom *Clostridium difficile* te se stoga ne preporučuju profilaktički antibiotici.

CHMP nije podržao sljedeće indikacije vankomicina (peroralna primjena) za „liječenje stafilokoknog enterokolitisa” i „dekontaminaciju gastrointestinalnog (GI) trakta u imunokompromitiranih bolesnika u kombinaciji s aminoglikozidom”:

- U pogledu liječenja *stafilokoknog enterokolitisa*, CHMP je zaključio da nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet nisu podnijeli podatke za utvrđivanje djelotvornosti i sigurnosti peroralne primjene vankomicina u ovoj indikaciji. Nadalje, CHMP je naveo da se ova primjena vankomicina ne navodi u ažuriranim kliničkim smjernicama za stafilokokni enterokolitis (dijagnoza ili liječenje). Također je navedeno da je stafilokokni enterokolitis rijetka pojava i da je njegova dijagnoza sporna. Zbog nedovoljno elemenata kojima se utvrđuje djelotvornost i sigurnost navedenog, CHMP ne preporučuje tu indikaciju.
- U pogledu „dekontaminacije GI trakta u imunokompromitiranih bolesnika u kombinaciji s aminoglikozidom”, CHMP je pregledao dostupne podatke dostavljene u okviru ovog postupka. Podatci podneseni u prilog primjeni vankomicina za dekontaminaciju nisu ocjenjeni kao dovoljno čvrsti. Nadalje, funkcija selektivne intestinalne dekontaminacije je sporna. Shodno tome, CHMP smatra da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadržavaju vankomicin u indikaciji „dekontaminacije GI trakta u imunokompromitiranih bolesnika u kombinaciji s aminoglikozidom” nije utvrđen te stoga ne preporučuje tu indikaciju.

CHMP je također pregledao režim doziranja vankomicina za različite odobrene indikacije i podpopulacije bolesnika. S farmakokinetičkog i farmakodinamičkog stajališta i na temelju uobičajene osjetljivosti stafilokoka (minimalna inhibitorna koncentracija (MIC)  $\leq 1$  mg/L), CHMP smatra primjerenim najčešće upotrebljavani režim doziranja (1 g svakih 12 sati) za većinu bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Međutim, CHMP je naveo da doza od 2 g na dan često dovodi do  $C_{\text{trough}}$  vrijednosti ispod ciljane vrijednosti od 10 do 20 mg/l te se stoga, u cilju postizanja optimalne ciljane koncentracije, CHMP složio da bi doza vankomicina trebala biti prilagođena pojedincu u skladu s njegovom težinom, dobi te vrstom i ozbiljnošću infekcije i kliničkim odgovorom, a početne doze vankomicina trebale bi se izračunati na temelju tjelesne težine.

CHMP je potvrdio da trenutačne terapijske smjernice naglašavaju važnost terapijskog praćenja koncentracije lijeka i primjene ostatne koncentracije vankomicina kao zamjene za ciljanu površinu ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC, engl. *Area Under the Curve*). CHMP je naveo da je mjerenje ostatnih serumskih koncentracija pri dinamičkoj ravnoteži prihvaćena zamjena za provjeru postignuća djelotvorne izloženosti vankomicinu. Međutim, nakon pregleda podataka koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, CHMP je također razmotrio postojeća ograničenja praćenja  $C_{\text{trough}}$  u određenim okolnostima. Praćenje isključivo ostatnih koncentracija moglo bi biti nedovoljno za upravljanje doziranjem vankomicina u svim slučajevima jer su vršne vrijednosti ( $C_{\text{max}}$ ) ponajprije pod utjecajem opsega distribucije. Stoga je CHMP je raspravio različite alternativne pristupe za procjenu izloženosti vankomicinu.

Općenito govoreći, CHMP je smatrao da se, od svih razmatranih metoda, Bayesijanska interpolacija čini prikladnom alternativom s obzirom na to da omogućuje predviđanje više pojedinačnih farmakokinetičkih parametara za ekstrapolaciju, smanjuje broj mjerenja u pojedinog bolesnika te se čini da razvija optimalne strategije za terapijsko djelovanje. Osim toga, u skladu s ishodom savjetovanja s Radnom skupinom za modeliranje i simulaciju (MSWG), CHMP je zaključio da Bayesijanske metode mogu biti klinički korisne za preciznije predviđanje doza kao nadopuna rutinskom terapijskom praćenju koncentracije lijeka (TDM), osobito u pogledu skupina bolesnika s izmijenjenim farmakokinetičkim (PK) profilom (tj. djece, hemodinamski nestabilnih bolesnika, intenzivne njege), te je potvrdio da se navedeno već primjenjuje u kliničkoj praksi. CHMP je u skladu s time izmijenio tekst

o terapijskom praćenju koncentracije lijeka u odjeljku 4.2. Sažetka opisa svojstava lijeka (SmPC). Trenutačno je jasno da učestalost terapijskog praćenja koncentracije lijeka mora biti prilagođena pojedincu na temelju kliničkog stanja i odgovora na liječenje, a izdane su i posebne preporuke za hemodinamski stabilne i nestabilne bolesnike, bolesnike s normalnom funkcijom bubrega i bolesnike na intermitentnoj hemodijalizi. Obrađena je i potencijalna korisnost metoda utemeljenih na modelima u predviđanju pojedinačnih doza za postizanje primjerenog AUC-a. CHMP je u skladu s time uvrstio odgovarajuću izjavu u odjeljak 4.2.

CHMP je također pregledao preporuku za doziranje u pedijatrijske populacije. Za dojenčad, djecu u dobi od jednog mjeseca do 18 godina, CHMP se složio da, kao i u odraslih, doza vankomicina treba biti prilagođena pojedincu s obzirom na težinu, dob te osnovnu vrstu i ozbiljnost infekcije te klinički odgovor, a početne doze vankomicina potrebno je izračunati prema tjelesnoj težini. CHMP je također potvrdio da neki već odobreni lijekovi koji sadržavaju vankomicin već obuhvaćaju neke preporuke za doziranje za novorođenčad i nedonošča<sup>11</sup>. Za ovu posebnu skupinu Pedijatrijski odbor (PDCO) preporučio je jedan mogući režim doziranja na temelju postmenstrualne dobi (slično preporučenom režimu doziranja Britanske farmakopeje (BNF) za djecu), ali u cjelini se CHMP složio da se ne mogu izdati opće preporuke za režim doziranja u novorođenčadi te da bi za utvrđivanje režima doziranja za tu populaciju trebalo potražiti savjet liječnika iskusnog u vođenju liječenja novorođenčadi. SmPC je sukladno tome izmijenjen, uključujući režim doziranja u djece na temelju postmenstrualne dobi kao mogući načina doziranja vankomicina u pripadnika ove populacije.

U pogledu primjene vankomicina kao trajne infuzije u pedijatrijskih bolesnika, PDCO je potvrdio da se u nekim zemljama upotrebljava za novorođenčad (i djecu) s ozbiljnim infekcijama kao što su bolesnici s infekcijama središnjeg živčanog sustava i/ili s time povezanim bakterijemijama. U tim slučajevima upotrebljavaju se trajne infuzije jer nema odgovora na liječenje ili zbog trajnih subterapijskih razina vankomicina unatoč prilagođavanju doze i učestalosti infuzije tijekom intermitentne primjene vankomicina. Međutim, trajne infuzije vankomicina imaju nekoliko nedostataka, kao što su potencijalne nekompatibilnosti s drugim lijekovima ili otopinama IV. puta primjene koji se primjenjuju istodobno, praktični problemi povezani sa smanjenom dostupnošću linija kad se infuzije daju tijekom 24 sata, povećani rizik infuzije bolus doze vankomicina kad se mijenja intravenozna otopina ili kad se ubrizgava drugi lijek u istu intravenoznu cijev koja je napunjena vankomicinom 24 sata na dan itd. Štoviše, postojeći podatci (uključujući komparativne) o primjeni trajne infuzije u usporedbi s intermitentnom infuzijom nisu uvjerljivi.

CHMP stoga nije mogao dati preporuku za konkretnu dozu trajne infuzije vankomicina za IV. put primjene u SmPC-u.

CHMP je također pregledao najbolji način izražavanja jačine i doze lijekova koji sadržavaju vankomicin. CHMP je bio mišljenja da je, s obzirom na činjenicu da je uporaba miligrama za propisivanje ovog lijeka utvrđena klinička praksa u EU-u, ključno da se zadrži običaj označivanja lijekova koji sadržavaju vankomicin na osnovi mase, tj. u miligramima. Međutim, da bi se osiguralo održavanje utvrđene terapijske doze u smislu IU-a (engl. *international units*) (potentnost lijeka), kako je navedeno u Pitanjima i Odgovorima o izražavanju/deklaraciji potentnosti i kvantitativnog i kvalitativnog sastava lijekova koji sadržavaju vankomicin (EMA/CHMP/QWP/667469/2015), količina (mg) djelatne tvari u lijeku treba biti prilagođena da bi se postigla deklarirana jačina lijeka u smislu IU-a. CHMP je također pregledao ograničenja za povezane tvari i nečistoće u djelatnoj tvari i u krajnjim proizvodima te je zaključio da su već odobrena ograničenja za povezane sastavnice i nečistoće u djelatnoj tvari lijeka i u konačnom proizvodu odgovarajuća. Prilog 3. Smjernicama CHMP-a o utvrđivanju zahtjeva za povezane nečistoće u antibioticima primjenjivao bi se na nove djelatne tvari i nove izvore postojećih

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

djelatnih tvari. Kad monografija vankomicina u Europskoj farmakopeji stupi na snagu, ograničenja nečistoća u djelatnoj tvari lijeka i konačnom lijeku trebat će, po potrebi, revidirati u skladu s tim.

CHMP je također pregledao postojeće podatke o nuspojavama zabilježenima u primjeni vankomicina koji potvrđuju da je parenteralna primjena vankomicina povezana s nefrotoksičnošću i ototoksičnošću, nuspojavama povezanima s infuzijom kao što su toksičnost krvnih žila i tkiva te reakcije preosjetljivosti. CHMP se složio da se ti rizici mogu umanjiti odgovarajućim upozorenjima i preporukama u informacijama o lijeku.

Naposljetku, provedena je revizija odjeljaka 5.1. i 5.2. radi uvrštavanja trenutačnih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih podataka te odjeljaka 1. i 2. da bi se navela količina djelatne tvari u krajnjem proizvodu (na temelju potentnosti izražene u IU-u) te doza i jačina lijekova koji sadržavaju vankomicin (izražava se u miligramima). CHMP je naveo da trenutačno nije potrebno ažurirati granične vrijednosti Europskog odbora za testiranje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST).

Kao zaključak navedenoga, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadržavaju vankomicin, a obuhvaćeni su ovim postupkom, i dalje povoljan u uobičajenim uvjetima uporabe, uzimajući u obzir dogovorene izmjene informacija o lijeku, kako je navedeno u Prilogu III. mišljenju.

Posljedično tome, Odbor preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadržavaju vankomicin.

## Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet, ako je primjenjivo

Budući da:

- lijekovi koji sadržavaju vankomicin imaju sve važniju ulogu u liječenju gram-pozitivnih bakterijskih infekcija;
- postojeće informacije o lijeku, uključujući indikacije, preporuke za doziranje i farmakokinetičke i farmakodinamičke informacije za lijekove koji sadržavaju vankomicin u EU-u, potrebno je revidirati u skladu s posljednjim dostupnim informacijama;
- CHMP je proveo ocjenu koristi i rizika lijekova koji sadržavaju vankomicin u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EC nakon pregleda svih dostupnih podataka, uključujući odgovore koje su tijekom postupka podnijeli nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i preporuke Pedijatrijskog odbora (PDCO) i odgovarajućih radnih skupina CHMP-a: Radne skupine za infektivne bolesti (IDWP), Radne skupine za farmakokinetiku (PKWP), Radne skupine za kakvoću lijekova (QWP), Radne skupine za modeliranje i simulaciju (MSWG) i vanjskih stručnjaka (Europski odbor za testiranje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST));
- CHMP je uzeo u obzir da vankomicin predstavlja ključnu terapijsku mogućnost u kontekstu liječenja ozbiljnih infekcija (teška infekcija kože i mekog tkiva, infekcija kostiju i zglobova, izvanbolnički stečena pneumonija, bolnički stečena pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s ventilatorom, infektivni endokarditis, akutni bakterijski meningitis, bakterijemija koja je povezana ili se sumnja da je povezana s prethodno navedenim, perioperativna antibakterijska profilaksa, peritonitis povezan s peritonejskom dijalizom i liječenje infekcije bakterijom *Clostridium difficile*) prouzročenih gram-pozitivnim patogenima, osobito onima prouzročenima MRSA-om;
- CHMP je uzeo u obzir da su dostupni podatci dovoljni za potporu revizijama indikacija za peroralnu i parenteralnu primjenu te za doziranje u odraslih i pedijatrijskih populacija u skladu s kliničkim iskustvom i trenutačnim terapijskim smjernicama,
- CHMP je razmotrio da se rizik od nefrotoksičnosti, ototoksičnosti, nuspojava povezanih s infuzijom i reakcija preosjetljivosti uočenih u vankomicina za intravenoznu primjenu može ublažiti odgovarajućim upozorenjima i preporukama u informacijama o lijeku,
- CHMP smatra da je farmakokinetičke i farmakodinamičke podatke u informacijama o lijeku potrebno ažurirati,
- CHMP je uzeo u obzir da je količina djelatne tvari u krajnjem proizvodu utvrđena i dosljedno utemeljena na potentnosti lijeka izraženoj u IU-u te da se doza i jačina lijekova koji sadržavaju vankomicin i dalje treba izražavati u miligramima.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor je zaključio da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadržavaju vankomicin koji su obuhvaćeni postupkom i dalje povoljan uobičajenim uvjetima uporabe, uzimajući u obzir dogovorene izmjene informacija o proizvodu.