

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A vankomicint tartalmazó készítmények (lásd az I. mellékletet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

A vankomicin egy glikopeptid antibiotikum, amelyet körülbelül hat évtizeddel ezelőtt hagytak jóvá. Hatása főként baktericid, amelyet leginkább a sejtfali peptidoglikán-szintézis gátlása révén fejt ki. A vankomicin spektruma kórokozók széles körét fedi le, beleértve a *Staphylococcus aureus*-t, *Enterococcus faecalis*-t, *Enterococcus faecium*-ot, *Streptococcus pneumoniae*-t, *Listeria monocytogenes*-t és a *Clostridium difficile*-t.

A vankomicin tartalmú készítmények a kereskedelemben az alábbi formákban kaphatók:

- oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz való por (500 mg és 1000 mg) intravénás alkalmazásra. Bizonyos vankomicin tartalmú készítmények esetén engedélyezett az intraperitoneális és a szájon át történő alkalmazás;
- és kapszulák, szájon át történő alkalmazásra.

A vankomicin-hidroklorid rokon glikopeptid keverékének hidroklorid sója, amelynek jellemzőit az Európai Gyógyszerkönyv 1058 monográfia (jelenleg átdolgozás alatt) határozza meg. A hatóanyagot főként fermentáció révén nyerik.

A vankomicin antibakteriális hatása Gram-pozitív mikroorganizmusokra korlátozódik. Az intravénás vankomicint főként a béta-laktám antibiotikumokkal szemben rezisztencia-mechanizmusokkal rendelkező mikroorganizmusok – különösen a meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA), a koaguláz-negatív *Staphylococcusok* (CoNS) és *Enterococcusok* (utóbbiak gyakran tolerálják a β -laktám antibiotikumokat) – által okozott, súlyos fertőzések kezelésére alkalmazzák. Alkalmazzák olyan betegeknek is, akik allergiásak a penicillinekre és cefalosporinokra. A vankomicint szájon át is alkalmazzák a *Clostridium difficile* fertőzés (CDI) kezelésére.

Azonban a vankomicinnel szembeni heterorezisztencia és tolerancia előfordulási gyakoriságának növekedése a farmakodinámiás (vagyis a lassú baktericid aktivitás, változó szöveti penetráció) és klinikai (klinikai sikertelenségről számoltak be a *Staphylococcus aureus* által kiváltott, invazív fertőzésekben szenvedő betegeknek 1 μ g/ml feletti MIC értékkel) gyenge pontokkal együttvéve megkérdőjelezték a vankomicin jelenlegi szerepét az ilyen fertőzések kezelésében.

A multirezisztens kórokozók előretörése világszerte növekvő probléma. Annak fontossága szempontjából, hogy biztosítsák az uniós betegek számára a hatásos antibiotikumok elérhetőségét, közegészségügyi érdekből, valamint hogy hozzájáruljanak az antimikrobiális rezisztencia terjedése által jelentett fenyegetés megoldásához, szükségesnek ítélték a vankomicin tartalmú készítmények előny-kockázat profiljának kritikus felülvizsgálatát a jóváhagyott javallatokban, beleértve a releváns adagolást is. Ezenfelül jelentős különbségeket azonosítottak a vankomicin tartalmú gyógyszerek terméktájékoztatóiban az EU tagállamok között, különösen a javallatok, az adagolás és alkalmazás vonatkozásában, de a terméktájékoztató egyéb pontjaiban is. Ezért a fentiek fényében a spanyol gyógyszer szabályozó hatóság (AEMPS) úgy ítélte meg, hogy az Unió érdekében áll, hogy az ügyet a CHMP elé terjesszék, és felkérjék, hogy fogalmazza meg véleményét a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint a vankomicin tartalmú készítmények előny-kockázat profiljáról és a bevezetendő szabályozási intézkedések szükségéről.

Az értékelés során a CHMP minden rendelkezésre álló adatot áttekintett, ideértve a forgalombahozatali engedély jogosultjai által az eljárás során benyújtott beadványokat is, és konzultált a gyermekgyógyászati munkacsoporttal (PDCO), a CHMP releváns munkacsoportjaival – fertőző betegségek munkacsoportja (IDWP), farmakokinetikai munkacsoport (PKWP), minőségügyi munkacsoport (QWP), modellezési és szimulációs munkacsoport (MSWG) –, valamint külső

szakértőkkel (az antibiotikum-rezisztencia vizsgálat európai bizottsága; EUCAST). Több probléma mellett a CHMP megvitatta a terméktájékoztató szövegének frissítését.

A rendelkezésre álló adatok összességének áttekintését követően, valamint figyelembe véve a jelenlegi klinikai gyakorlatot és a korszerű klinikai iránymutató ajánlásokat, a CHMP úgy vélte, hogy a vankomicin fontos terápiás lehetőség az alábbi javallatokban:

- szövődmenyes bőr- és légyszűzfertőzések, csont- és ízületi fertőzések, közösségben szerzett pneumónia, kórházban szerzett pneumónia, beleértve a lélegeztetéshez társuló pneumóniát, infektív endokarditisz, valamint az előzőekben felsoroltak bármelyikéhez társuló, illetve azokkal feltehetően összefüggő (különösen a meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) által okozott) bakteriémia kezelése, perioperatív antibakteriális profilaxis. Az Európai Klinikai Mikrobiológiai és Infektológiai Társaság (ESCMID^{1,2}) és az Amerikai Infektológiai Társaság (IDSA³) jelenlegi irányelvei szintén alátámasztják a gyógyszer szerepét az MRSA fertőzések kezelésében.
- Akut bakteriális meningitisz kezelése. A CHMP megjegyezte, hogy az akut bakteriális meningitisz kezelésére vonatkozóan számos tudományos társaság (ESCMID⁴, IDSA⁵ irányelvek és az egyesült királyságbeli közös szakmai társasági irányelvek⁶, Neurológiai Társaságok Európai Szövetsége (EFNS)) jelenlegi irányelvei vankomicint javasolnak az MRSA (önmagában) és a penicillin-rezisztens *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) empirikus és etiológiai kezelésére egyaránt, egyéb antibakteriális szerekkel kombinálva felnőtteknél és gyermekeknél.
- Peritoneális dialízishez társuló peritonitisz kezelése. A CHMP figyelembe vette a Nemzetközi Peritoneális Dialízis Társaságnak (ISPD) a peritoneális dialízishez társuló peritonitisz felnőtteknél történő kezelésére vonatkozó irányelveit (Li PK et al., 2016⁷) és az ISPD gyermekekkel kapcsolatos ajánlásait (Warady BA et al., 2012⁸). Ezenfelül a CHMP áttekintette a betérjesztési eljárás során benyújtott, rendelkezésre álló bizonyítékokat, beleértve számos hivatkozást a publikált szakirodalomra, valamint összesen 64 vizsgálat (32 esetében kezdő kezelés és negatív tenyésztési eredmény, 28-nál Gram-pozitív, 24-nél pedig Gram-negatív baktériumok kezeléséről számoltak be) és 21 randomizált klinikai vizsgálatot (14 esetében kezdő kezelés és negatív tenyésztési eredmény, 8-nál Gram-pozitív, 8-nál pedig Gram-negatív baktériumok kezeléséről számoltak be) metaanalízisét, amely megerősítette a vankomicin hatásosságát a peritoneális dialízis során jelentkező peritonitisz kezelésében.
- A *Clostridium difficile* fertőzés (CDI) kezelése, a vankomicint szájon át alkalmazva. A CHMP megjegyezte, hogy az Európai Klinikai Mikrobiológiai és Infektológiai Társaság (ESCMID) 2009-ben kiadott egy terápiás iránymutatást^{9,10} a *Clostridium difficile* fertőzés

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

² ESCMID irányelv

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

³ IDSA irányelv

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

⁴ Bakteriális meningitisz: ESCMID irányelv a bakteriális meningitisz esetében: [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 Közös irányelv: https://www.britishtinfection.org/files/5614/5674/2938/McGill_meningitis_guidelines_Final_published_proof.pdf

⁷ Peritoneális dialízishez társuló peritonitisz <https://ispd.org/ispd-guidelines/>

A Nemzetközi Peritoneális Dialízis Társaságnak a peritoneális dialízishez társuló peritonitisz felnőtteknél történő kezelésére vonatkozó irányelvei (ISPD) (Li PK et al., 2016) <http://www.pdconnect.com/content/36/5/481.full>

⁸ ISPD ajánlások gyermekekkel kapcsolatosan (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). (Európai Klinikai Mikrobiológiai és Infektológiai Társaság (ESCMID): terápiás iránymutató a *Clostridium difficile* fertőzés esetén.) Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1067-1079

vonatkozásában, amely jelenleg átdolgozás alatt áll. Az iránymutatás terápiás ajánlásokat ad a kezdeti és visszatérő CDI esetében. Egyértelműen az antibiotikumhasználat által kiváltott, enyhe CDI esetén elfogadható a kiváltó antibiotikum felfüggesztése és a klinikai válasz megfigyelése. A vankomicin kezelés súlyos vagy visszatérő esetekben ajánlott. Jelenleg nincs bizonyíték arra, hogy a gyógyszeres CDI profilaxis hatásos, és ezért a profilaktikus antibiotikum kezelés nem javasolt.

A (szájon át alkalmazott) vankomicin alábbi, a „*Staphylococcus enterokólitisz kezelése*” és a „*gasztrointesztinális (GI) traktus dekontaminációja gyengült immunrendszerű betegeknél, egy aminoglikoziddal kombinálva*” javallatait a CHMP nem támogatta:

- A „*Staphylococcus enterokólitisz kezelése*” kapcsán a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultjai nem bocsátottak rendelkezésre olyan adatokat, amelyek igazolnák a szájon át adott vankomicin hatásosságát és biztonságosságát ebben a javallatban. Továbbá a CHMP megjegyezte, hogy a *Staphylococcus* enterokólitiszre (diagnózis vagy terápia) vonatkozó, frissített klinikai irányelvek nem említik a vankomicin alkalmazását. Azt is megjegyezték, hogy a *Staphylococcus* enterokólitisz egy ritka betegség és diagnózisa ellentmondásos. A gyógyszer hatásosságát és biztonságosságát igazoló elemek elégtelensége miatt a CHMP nem javasolja ezt az indikációt.
- A „*gasztrointesztinális (GI) traktus dekontaminációja gyengült immunrendszerű betegeknél, egy aminoglikoziddal kombinálva*” javallattal kapcsolatosan a CHMP áttekintette az eljárás során benyújtott, rendelkezésre álló adatokat. A dekontamináció esetén a vankomicin alkalmazásának alátámasztására benyújtott adatokat nem tartották kellően meggyőzőnek. Ezenfelül a szelektív béldekontamináció szerepe ellentmondásos. Ennek következtében a CHMP azon a véleményen van, hogy a „*gasztrointesztinális (GI) traktus dekontaminációja gyengült immunrendszerű betegeknél, egy aminoglikoziddal kombinálva*” javallatban a vankomicin tartalmú készítmények előny-kockázat profilja nem igazolt, és ezért ez az indikáció nem ajánlott.

A CHMP felülvizsgálta a vankomicin adagolási rendjét is a különböző engedélyezett javallatokban és beteg alcsoportokban. A leggyakrabban alkalmazott adagolási rendet (1 g 12 óránként) a CHMP farmakodinámiás és farmakokinetikai szempontból a legtöbb, normális vesefunkcióval rendelkező beteg számára és a *Staphylococcusok* szokásos érzékenysége (minimális inhibitor koncentráció; MIC ≤ 1 mg/l) alapján megfelelőnek tartotta. Ugyanakkor a CHMP megjegyezte, hogy a 2 g/nap adag gyakran eredményez a 10-20 mg/l célérték alatti legalacsonyabb szérumkoncentráció (C_{trough}) értékeket; ezért az optimális célkoncentráció elérése érdekében a CHMP egyetértett abban, hogy a vankomicin dózisát egyedileg kell meghatározni a testsúly, az életkor és a háttérben álló fertőzés típusa és súlyossága, valamint a klinikai válasz alapján; a kezdő vankomicin adagot a testsúly alapján kell kiszámítani.

A CHMP elismerte, hogy a jelenlegi terápiás irányelvek hangsúlyozzák a terápiás gyógyszer szint monitorozás fontosságát és a legalacsonyabb vankomicin koncentráció használatát a cél AUC érték helyettesítőjeként. A CHMP megjegyezte, hogy a legalacsonyabb szérumkoncentráció mérése az egyensúlyi állapotban elfogadott helyettesítő annak ellenőrzésére, hogy elérték-e a hatékony vankomicin expozíciót. Ugyanakkor a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott adatok áttekintését követően a CHMP figyelembe vette a C_{trough} érték monitorozásának meglévő korlátait is bizonyos helyzetekben. Csupán a legalacsonyabb koncentráció monitorozása talán nem minden esetben elégséges a vankomicin adagolás irányításához, mivel a csúcserkéket (C_{max}) elsődlegesen az eloszlási térfogat befolyásolja. Ezért a CHMP különböző alternatív megközelítéseket vitatott meg a vankomicin expozíció becslésére.

Összességében a CHMP úgy vélte, hogy a megbeszélte módszerek közül a Bayes-féle interpoláció tűnt megfelelő alternatívának; ez lehetővé teszi számos farmakokinetikai paraméter előrejelzését az extrapoláció számára, minimalizálja a mérések számát egy adott beteg esetében és látszólag optimális stratégiákat fejleszt ki a terápiás beavatkozáshoz. Ezenfelül az MSWG konzultáció eredményével összhangban a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Bayes-féle módszerek klinikailag hasznosak lehetnek a pontosabb dózis-előrejelzés számára, mint a rutin terápiás gyógyszer szint monitorozás kiegészítő része, különösen a megváltozott farmakokinetikai profilú betegcsoportok (például gyermekek, hemodinamikailag instabil betegek, intenzív osztály) részére, és elismerték, hogy ez már klinikai használatban van. A CHMP ennek megfelelően módosította az alkalmazási előírás 4.2 pontjában a terápiás gyógyszer szint monitorozásról szóló szöveget. Jelenleg világossá tették, hogy a terápiás gyógyszer szint monitorozás gyakoriságát egyedileg kell meghatározni a klinikai helyzet és a kezelésre adott válasz alapján; speciális ajánlásokat tettek a hemodinamikailag stabil és instabil betegek, a normál vesefunkciójú betegek és az intermittáló hemodialízisben részesülő betegek számára. Foglalkoznak a modellalapú módszerek lehetséges hasznosságával is a megfelelő AUC eléréséhez szükséges, egyedi dózisingény előrejelzésében. Ennek megfelelően a CHMP egy nyilatkozattal egészítette ki a 4.2 pontot.

A CHMP felülvizsgálta a gyermekekre vonatkozó adagolási javaslatot is. Egy hónapos és 18 éves kor közötti csecsemők és gyermekek esetében a CHMP egyetértett abban, hogy – akárcsak a felnőtteknél – a vankomicin dózisát egyedileg kell meghatározni a testsúly, az életkor, a háttérben álló fertőzés típusa és súlyossága, valamint a klinikai válasz alapján; a kezdő vankomicin adagot a testsúly alapján kell kiszámítani. A CHMP elismerte továbbá, hogy egyes, már engedélyezett, vankomicin tartalmú gyógyszerek már tartalmaznak adagolási javaslatokat az újszülöttek és koraszülöttek számára¹¹. Ezen speciális csoport esetében a PDCO ajánlott egy lehetséges adagolási rendet a posztmenstruális életkor alapján (a gyermekekre vonatkozó brit Nemzeti Gyógyszerkönyvben (British National Formulary; BNF) javasolt adagolási rendhez hasonlóan), azonban összességében a CHMP egyetértett abban, hogy egyetemes ajánlásokat nem lehet tenni az újszülöttekre vonatkozó adagolással kapcsolatosan, és hogy ebben a populációban az adagolási rend meghatározásához az újszülöttek kezelésében tapasztalattal rendelkező orvos tanácsát kell kikérni. Az alkalmazási előírást ennek megfelelően módosították, beillesztve a gyermekekre vonatkozó adagolási rendet a posztmenstruális életkor alapján, mint a vankomicin adagolásának lehetséges módját ennél a populációnál.

Gyermekeknél a vankomicin folyamatos infúzióban történő alkalmazásával kapcsolatosan a PDCO megerősítette, hogy egyes országokban alkalmazzák súlyos fertőzésekben szenvedő újszülötteknél (és gyermekeknél), például központi idegrendszeri fertőzések és/vagy ahhoz társuló bakteriémia esetén. Ezekben az esetekben a folyamatos infúziót a kezelésre adott válasz hiánya vagy az intermittáló vankomicin alkalmazás során az optimális adagolás és gyakoriság ellenére fennálló, szubterápiás vankomicin szint miatt adták. Azonban a folyamatos vankomicin infúzióknak van néhány hátránya, például kompatibilitási problémák léphetnek fel az egyéb, egyidejűleg adott iv. gyógyszerekkel vagy oldatokkal; a 24 órán keresztül adott infúziók esetén a rendelkezésre álló kanülök kisebb számából eredő gyakorlati problémák; vankomicin bólus adag beadásának fokozott kockázata, amikor az intravénás oldatot cserélik, illetve amikor egy másik gyógyszert adnak be ugyanabba az intravénás kanülbe, amely 24 óra/nap stb. vankomicinnel van feltöltve. Továbbá a folyamatos, illetve intermittáló infúzió alkalmazásával kapcsolatosan a meglévő adatok (összehasonlító adatok is) nem meggyőzőek.

Ennek következtében a CHMP nem tudott javaslatot tenni egy konkrét adagolási ajánlásra a folyamatos infúzióhoz az iv. alkalmazott vankomicin alkalmazási előírásában.

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

A CHMP felülvizsgálta a vankomicin tartalmú készítmények hatáserőssége és dózisa kifejezésének optimális módját is. A CHMP azon a véleményen volt, hogy mivel az uniós klinikai gyakorlatban a készítmény előírására a milligramm használata terjedt el, nélkülözhetetlen, hogy megtartsák a vankomicin készítmények tömeg, vagyis milligramm alapú címkeszövegének hagyományát. Azonban annak biztosítására, hogy az NE-ben (nemzetközi egység; erősség) kifejezett, elfogadott terápiás dózis megmaradjon, és ahogy a vankomicin készítmények esetén a mennyiségi és minőségi összetételben az erősség kifejezésére/kijelentésére vonatkozó kérdések és válaszok dokumentumban (EMA/CHMP/QWP/667469/2015) jelzik, a készítményben a hatóanyag mennyiségét (mg) úgy kell módosítani, hogy elérjék az NE-ben kifejezett, meghatározott termék-hatáserősséget. A CHMP továbbá felülvizsgálta a hatóanyagban és a végleges készítményben található rokon anyagokra és szennyeződésekre vonatkozó határértékeket, és arra a következtetésre jutott, hogy a hatóanyagban és a már engedélyezett, végleges készítményben található rokon komponensek és szennyeződések határértékei megfelelőek. Az antibiotikumokban található rokon szennyeződésekre vonatkozó specifikációk meghatározásáról szóló CHMP iránymutatás 3. melléklete az új hatóanyagokra és a meglévő hatóanyagok új forrásaira vonatkozna. Amint a vankomicin monográfia a Ph.Eur.-ban érvénybe lép, annak megfelelően kell módosítani a hatóanyagban és a végleges készítményben található szennyeződések határértékeit, ha szükséges.

A CHMP áttekintette továbbá a vankomicin alkalmazásával kapcsolatosan megfigyelt mellékhatásokra vonatkozó adatokat, amelyek megerősítik, hogy a vankomicin parenterális alkalmazása nefrotoxicitással és ototoxicitással, infúzióval kapcsolatos reakciókkal, például véna- és szöveti toxicitással, valamint túlérzékenységi reakciókkal társul. A CHMP egyetértett abban, hogy ezeket a kockázatokat minimalizálni lehet a terméktájékoztatóban található, megfelelő figyelmeztetésekkel és ajánlásokkal.

Végül, módosították az 5.1 és 5.2 pontokat, hogy tükrözzék a jelenlegi farmakokinetikai és farmakodinámiás adatokat, valamint az 1. és 2. pontokat, hogy tükrözzék a hatóanyag mennyiségét a végleges termékben (NE-ben kifejezett erősség alapján), valamint a vankomicin tartalmú készítmények dózisértékét és hatáserősségét (milligrammban kifejezve). A CHMP megjegyezte, hogy jelenleg nem indokolt az EUCAST határértékek frissítése.

Összefoglalva, a CHMP azon a véleményen volt, hogy a jelen eljárás hatálya alá tartozó, vankomicin tartalmú készítmények előny-kockázat profilja pozitív marad a használat normál körülményei között, amennyiben figyelembe veszik a terméktájékoztató megállapodás szerinti módosításait a vélemény III. mellékletében leírtaknak megfelelően.

A bizottság ennek következményeként a vankomicin tartalmú készítmények forgalombahozatali engedélye feltételeit érintő módosításokat javasolt.

A forgalombahozatali engedély feltételeit érintő, szükség szerinti módosítások indoklása

Mivel:

- A vankomicin tartalmú gyógyszerek egyre fontosabb szerepet játszanak a Gram-pozitív bakteriális fertőzések kezelésében.
- Az EU-ban a vankomicin tartalmú készítményekre vonatkozó, jelenlegi terméktájékoztató felülvizsgálata szükséges a legújabb, rendelkezésre álló információk alapján, beleértve a javallatokat, adagolási ajánlásokat, valamint a farmakokinetikai és farmakodinámiás információkat.
- a CHMP elvégezte a vankomicin tartalmú készítményeknek a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti előny-kockázat értékelését, minden rendelkezésre álló adat áttekintésével, ideértve a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által az eljárás során benyújtott válaszokat, valamint a gyermekgyógyászati bizottság (PDCO), a CHMP releváns munkacsoportjainak – fertőző betegségek munkacsoportja (IDWP), farmakokinetikai munkacsoport (PKWP), minőségügyi munkacsoport (QWP), modellezési és szimulációs munkacsoport (MSWG) –, valamint a külső szakértők (az antibiotikum-rezisztencia vizsgálat európai bizottsága; EUCAST) ajánlásait.
- A CHMP úgy vélte, hogy a vankomicin kritikus fontosságú terápiás lehetőséget jelent a Gram-pozitív kórokozók, különösen pedig az MRSA által okozott, súlyos fertőzések (szövődményes bőr- és légútrészfertőzések, csont- és ízületi fertőzések, közösségben szerzett pneumónia, kórházban szerzett pneumónia, beleértve a lélegeztetéssel társuló pneumóniát, infektív endokarditisz, valamint az előzőekben felsoroltak bármelyikéhez társuló, illetve azokkal feltehetően összefüggő bakteriémia, perioperatív antibakteriális profilaxis, peritoneális dialízishez társuló peritonitisz és a *Clostridium difficile* fertőzés kezelése) kontextusában.
- A CHMP úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló adatok elégségesek ahhoz, hogy alátámasszák mind az orális, mind a parenterális alkalmazásra vonatkozó javallat, valamint az adagolás felülvizsgálatát felnőtteknél és gyermekeknél a klinikai tapasztalatoknak és az aktuális terápiás ajánlásoknak megfelelően.
- A CHMP úgy vélte, hogy a vankomicin intravénás alkalmazásával kapcsolatosan a nefrotoxicitás, ototoxicitás, infúzióhoz társuló mellékhatások és túlérzékenységi reakciók kockázata minimalizálható a terméktájékoztatóban található, megfelelő figyelmeztetésekkel és ajánlásokkal.
- A CHMP úgy vélte, hogy frissíteni kell a terméktájékoztatóban a farmakokinetikai és farmakodinámiás adatokat.
- A CHMP úgy vélte, hogy a végleges termékben a hatóanyag mennyiségét konzisztensen az NE-ben kifejezett erősség alapján határozták meg, és hogy a vankomicin tartalmú készítmények dózisát és hatáserősségét továbbra is milligrammban kell megadni.

Következésképpen a bizottság úgy határozott, hogy a jelen eljárás hatálya alá tartozó vankomicin tartalmú készítmények előny-kockázat profilja pozitív marad a használat normál körülményei között, amennyiben figyelembe veszik a terméktájékoztató megállapodás szerinti módosításait.