

## **II pielikums**

### **Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

Vankomicīnu saturošo zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Vankomicīns ir glikopeptīdu grupas antibiotisks līdzeklis, kas apstiprināts aptuveni pirms sešām desmitgadēm. Tā iedarbība galvenokārt ir baktericīda, un šāda iedarbība galvenokārt rodas, inhibējot šūnu sienīgu peptidoglikāna slāņa sintēzi (šūnapvalka sintēzi). Vankomicīna spektrs aptver plašus patogēnu klāstu, tostarp *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* un *Clostridium difficile*.

Vankomicīnu saturošās zāles tirdzniecībā ir pieejamas kā:

- pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai (500 mg un 1000 mg), ko lieto intravenozai ievadīšanai. Dažām vankomicīnu saturošām zālēm ir apstiprināts intraperitoneāls un perorāls ievadīšanas ceļš;
- kapsulas perorālai lietošanai.

Vankomicīna hidrohlorīds ir definēts kā saistīto glikopeptīdu maisījuma hidrohlorīda sāls, kura īpašības ir definētas Eiropas Farmakopejas 1058. monogrāfijā (šobrīd tiek pārskatīta). Aktīvo vielu galvenokārt iegūst fermentācijas procesā.

Vankomicīna antibakteriālā darbība ir attiecināma tikai uz grampozitīvajiem mikroorganismiem. Vankomicīnu intravenozā formā galvenokārt lieto nopietnu infekciju ārstēšanā, ko izraisa mikroorganismi ar rezistences mehānismiem pret  $\beta$ -laktāma antibiotiskiem līdzekļiem, it īpaši pret meticilīnu rezistentu *Staphylococcus aureus* (MRSA), koagulāzes negatīvo stafilokoku (KONS) un enterokoku ārstēšanā. Enterokoki bieži vien ir izturīgi pret  $\beta$ -laktāma antibiotiskiem līdzekļiem. Tās lieto arī pacientiem ar alerģiju pret penicilīniem un cefalosporīniem. Vankomicīnu lieto arī perorāli, lai ārstētu *Clostridium difficile* infekciju (CDI).

Tomēr paaugstinātie heterorezistences un tolerances pret vankomicīnu rādītāji apvienojumā ar tā farmakodinamikajām (t. i., lēnu baktericīdo iedarbību, mainīgu iekļūšanu caur audiem) un klīniskām nepilnībām (par klīniskas iedarbības nesekmību ziņots pacientiem ar invazīvām infekcijām, ko izraisa *Staphylococcus aureus* ar MIC virs 1  $\mu\text{g/ml}$ ) liek apšaubīt pašreizējo vankomicīna nozīmi šo infekciju ārstēšanā.

Visā pasaulē pieaug problēma ar tādu patogēnu attīstību, kas ir rezistenti pret vairākām zālēm. Ņemot vērā, cik svarīgi ir ES pacientiem nodrošināt efektīvu antibiotisko līdzekļu pieejamību, sabiedrības veselības interesēs un ar mērķi sniegt ieguldījumu paplašinātās antimikrobās rezistences radīto draudu apkarošanā tika uzskatīts par nepieciešamu veikt vankomicīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska novērtējumu apstiprinātajām indikācijām, tostarp attiecīgajām devām. Turklāt Eiropas Savienībā tika konstatētas ievērojamas atšķirības vankomicīnu saturošo zāļu aprakstos, it īpaši informācijā par indikācijām, devām un lietošanas veidiem, kā arī citos zāļu apraksta punktos. Tāpēc, ņemot vērā iepriekš minēto, Spānijas Zāļu aģentūra (AEMPS) uzskatīja, ka Savienības interesēs ir nodot šo jautājumu CHMP un pieprasīt komitejas atzinumu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu par vankomicīnu saturošo zāļu ieguvumiem un risku, kā arī nepieciešamību veikt regulējošus pasākumus.

Savā novērtējumā CHMP procedūras laikā pārskatīja visus pieejamos datus, tostarp reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegtos dokumentus un konsultējās ar Pediatrijas komiteju (PDCO), CHMP attiecīgajām darba grupām: Infekciju slimību darba grupu (IDWP), Farmakokinētikas darba grupu (PKWP), Modelēšanas un simulācijas darba grupu (MSWG) un ārējiem ekspertiem (Eiropas Antimikrobiālās uzņēmības testēšanas komiteju (EUCAST)). Cita starpā CHMP apsprieda nepieciešamību atjaunot zāļu apraksta formulējumu.

Pārskatot visus pieejamos datus un ņemot vērā pašreizējo klīnisko praksi un pašreizējos klīnisko pamatnostādņu ieteikumus, CHMP uzskatīja, ka vankomicīns ir svarīga terapeitiskā iespēja tālāk norādītajām indikācijām.

- Šādu slimība ārstēšana: komplikētas ādas un mīksto audu infekcijas, kaulu un locītavu infekcijas, ārpus stacionāra iegūta pneimonija, stacionārā iegūta pneimonija, tostarp ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistītā pneimonija, infekciozais endokardīts, bakteriēmija, kas ir vai var būt saistīta ar kādu no iepriekš minētajiem stāvokļiem (it īpaši tiem, kas saistīti ar pret *meticilīnu rezistentu Staphylococcus aureus (MRSA)*), perioperatīva antibakteriālā profilakse. Pašreizējās pamatnostādnes no Eiropas Klīniskās mikrobioloģijas un infekcijas slimību asociācijas (ESCMID<sup>1,2</sup>) un Amerikas Infekciju slimību asociācijas (IDSA<sup>3</sup>) arī pamato tā nozīmi MRSA infekciju ārstēšanā.
- Akūta bakteriālā meningīta ārstēšana. CHMP norādīja, ka pašreizējās pamatnostādņēs par akūta bakteriālā meningīta ārstēšanu no vairākām apzinātajām asociācijām (ESCMID<sup>4</sup>, IDSA<sup>5</sup> pamatnostādnes un Apvienotās Karalistes vienoto speciālistu asociāciju pamatnostādnes<sup>6</sup>, no Eiropas Neurologu biedrību federācijas (EFNS)) vankomicīns ir ieteikts gan MRSA (atsevišķi) un pret penicilīniem rezistentās *Streptococcus pneumoniae (PRSP)* empīriskai ārstēšanai, gan etioloģiskai ārstēšanai kombinācijā ar citiem antibakteriāliem līdzekļiem pieaugušajiem un bērniem:
- Ar peritoneālo dialīzi saistītā peritonīta ārstēšana. CHMP norādīja Starptautiskās peritoneālās dialīzes asociācijas (ISPD) pamatnostādnes, kurās aprakstīta ar peritoneālo dialīzi saistītā peritonīta ārstēšana pieaugušajiem (Li PK et al., 2016<sup>7</sup>), the ISPD recommendations for pediatric patients (Warady BA et al., 2012<sup>8</sup>). Papildus CHMP pārskatīja visus pieejamos pierādījumus, kas iesniegti pārvērtēšanas procedūrā, tostarp vairākas atsauces uz publicēto literatūru un kopumā 64 pētījumu (32 sākotnējai ārstēšanai un negatīvai kultūrai, 28 ziņots par grampozitīvo mikroorganismu ārstēšanu un 24 ziņots par gramnegatīvo mikroorganismu ārstēšanu) un 21 randomizētā klīniskā pētījuma (14 sākotnējai ārstēšanai un negatīvai kultūrai, 8 ziņots par grampozitīvo mikroorganismu ārstēšanu un 8 ziņots par gramnegatīvo mikroorganismu ārstēšanu) metanalīzi, kurā apstiprināts vankomicīna iedarbīgums ar peritoneālo dialīzi saistītā peritonīta ārstēšanā.
- *Clostridium difficile* infekcijas (CDI) ārstēšana, vankomicīnu lietojot perorāli. CHMP norādīja, ka Eiropas Klīniskās mikrobioloģijas un infekcijas slimību asociācija (ESCMID) 2009. gadā ir izdevusi pamatnostādņu dokumentu<sup>9,10</sup> par *Clostridium difficile* infekcijas ārstēšanu un ka šobrīd dokuments tiek atjaunināts. Pamatnostādņēs ir sniegti ieteikumi sākotnējās CDI un CDI recidīva ārstēšanai. Ja vieglu CDI ir nepārprotami izraisījuši antibiotisko līdzekļu lietošana, ir pieņemami pārtraukt lietot antibiotiskos līdzekļus, kas to izraisa, un novērot klīnisko atbildes reakciju. Vankomicīna terapija ir ieteicama smagām slimībām un recidīviem. Šobrīd nav

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

<sup>2</sup> ESCMID pamatnostādnes

[https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/4ESCMID\\_Library/2Medical\\_Guidelines/ESCMID\\_Guidelines/Eu\\_Rec\\_Antimicrobial.pdf](https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/4ESCMID_Library/2Medical_Guidelines/ESCMID_Guidelines/Eu_Rec_Antimicrobial.pdf)

<sup>3</sup> IDSA pamatnostādnes

[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> Bakteriālais meningīts: ESCMID pamatnostādnes par bakteriālo meningītu: [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> Vienotās pamatnostādnes: [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> Ar peritoneālo dialīzi saistītais peritonīts <https://ispd.org/ispd-guidelines/>

Starptautiskās peritoneālās dialīzes asociācijas (ISPD) pamatnostādnes, kurās aprakstīta ar peritoneālo dialīzi saistītā peritonīta ārstēšana pieaugušajiem (Li PK et al., 2016 <http://www.pdconnect.com/content/36/5/481.full>)

<sup>8</sup> ISPD ieteikumi pediatrijas pacientiem (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. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1067–1079

pierādījumu, ka *CDI* medicīniskā profilakse ir iedarbīga, un tāpēc antibiotisko līdzekļu profilaktiska lietošana nav ieteicama.

*CHMP* neatbalstīja tālāk norādītās vankomicīna (perorālās lietošanas) indikācijas "*stafilokoku enterokolīta ārstēšana*" un "*kuņģa-zarnu trakta dekontaminācija pacientiem ar novājinātu imūnsistēmu, ja terapijā vienlaikus lieto aminoglikozīdu*".

- Attiecībā uz indikāciju "*stafilokoku enterokolīta ārstēšana*" *CHMP* secināja, ka reģistrācijas apliecību īpašnieki nav iesnieguši datus, kas pamato vankomicīna perorālās lietošanas iedarbīgumu un drošumu šai indikācijai. Turklāt *CHMP* norādīja, ka atjaunotajās klīniskajās pamatnostādnēs par stafilokoku enterokolītu (diagnozi vai terapiju) nav minēts šāds vankomicīna lietošanas veids. Ir arī norādīts, ka stafilokoku enterokolīta faktiskā esamība ir reta un tā diagnoze ir pretrunīga. Tā kā trūkst informācijas, kas pamato šo iedarbīgumu un drošumu, *CHMP* neiesaka šo indikāciju.
- Attiecībā uz indikāciju "*kuņģa-zarnu trakta dekontaminācija pacientiem ar novājinātu imūnsistēmu, ja terapijā vienlaikus lieto aminoglikozīdu*" *CHMP* procedūras laikā pārskatīja pieejamos iesniegtos datus. Datus, ko iesniedza, pamatojot vankomicīna lietošanu dekontaminācijas gadījumā, neuzskatīja par pietiekami pamatotiem. Turklāt selektīvas kuņģa un zarnu trakta dekontaminācijas nozīme ir strīdīga. Tāpēc *CHMP* uzskata, ka vankomicīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība indikācijai "*kuņģa-zarnu trakta dekontaminācija pacientiem ar novājinātu imūnsistēmu, ja terapijā vienlaikus lieto aminoglikozīdu*" nav noteikta un tāpēc šī indikācija nav ieteicama.

*CHMP* pārskatīja arī vankomicīna devu režīmu dažādām apstiprinātām indikācijām un pacientu apakšpopulācijām. *CHMP* uzskatīja par piemērotu visbiežāk izmantoto devu režīmu (1 g reizi 12 stundās) no farmakokinētiskās un farmakodinamiskās perspektīvas vairošanai pacientu ar normālu nieru darbību un pēc ierastā stafilokoku jutīguma (minimālā inhibējošā koncentrācija (*MIC*)  $\leq 1$  mg/l). Tomēr *CHMP* norādīja, ka pie devas 2 g/dienā bieži vien konstatē  $C_{\text{minimālās}}$  vērtības zem mērķa diapazona no 10 līdz 20 mg/l. Tāpēc, lai sasniegtu optimālo mērķa koncentrāciju, *CHMP* piekrita, ka vankomicīna deva ir jāpielāgo individuāli atbilstoši ķermeņa masai, vecumam, kā arī infekcijas un klīniskās atbildes reakcijas veidam un smagumam. Vankomicīna sākotnējā deva ir jāaprēķina, ņemot vērā ķermeņa masu.

*CHMP* apstiprināja, ka pašreizējās terapeitiskajās pamatnostādnēs ir uzsvērts zāļu terapeitiskās uzraudzības nozīmīgums un minimālās vankomicīna koncentrācijas lietošana, lai aizvietotu mērķa *AUC*. *CHMP* norādīja, ka minimālās koncentrācijas serumā noteikšana nemainīgā stāvoklī ir pieņemams aizstājējs, lai pārbaudītu, vai ir panākta vankomicīna efektīva iedarbība. Tomēr, pārskatot reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos datus, *CHMP* arī apsvēra esošos ierobežojumus  $C_{\text{minimālā}}$  uzraudzībā noteiktās situācijās. Ar minimālās koncentrācijas uzraudzību var nebūt pietiekami, lai norādītu vankomicīna devas visos gadījumos, jo maksimālos līmeņus ( $C_{\text{maks.}}$ ) galvenokārt ietekmē izplatīšanās tilpums. Tāpēc *CHMP* apsprieda dažādas alternatīvās pieejas, lai novērtētu pakļaušanu vankomicīna iedarbībai.

Kopumā *CHMP* uzskatīja, ka no apspriestajām metodēm Baijasa interpolācija šķiet piemērota alternatīva. Ar to var paredzēt daudzus atsevišķus farmakokinētiskos parametrus ekstrapolācijai, var samazināt mērījumu skaitu vienam pacientam, un šķiet, var izstrādāt optimālas terapeitiskās intervences stratēģijas. Turklāt pēc konsultēšanās ar *MSWG CHMP* secināja, ka Baijasa metodes varētu būt klīniski noderīgas precīzākiem devu paredzējumiem kā papildinoša daļa no zāļu ikdienas terapeitiskās uzraudzības (*TDM*), it īpaši pacientu grupām ar izmainītu farmakokinētisko (FK) profilu (t. i., bērniem, hemodinamiski nestabiliem pacientiem, intensīvās aprūpes pacientiem), un apstiprināja, ka šo metodi jau lieto klīniski. *CHMP* ir attiecīgi mainījusi zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā norādītās zāļu terapeitiskās uzraudzības formulējumu. Šobrīd ir skaidri zināms, ka *TDM* biežums ir

jānosaka atsevišķi, ņemot vērā klīnisko situāciju un atbildes reakciju uz terapiju. Īpaši norādījumi ir sniegti hemodinamiski stabiliem un nestabiliem pacientiem, pacientiem ar normālu nieru darbību un pacientiem, kuriem veic intermitējošu hemodialīzi. Ir arī norādīts uz modeļiem balstītu metožu potenciālais noderīgums attiecīgu AUC sasniegšanai nepieciešamo individuālo devu paredzēšanā. CHMP ir attiecīgi iekļāvusi apgalvojumu 4.2. apakšpunktā.

CHMP arī pārskatīja devu ieteikumus pediatrijas populācijai. CHMP piekrita, ka gan zīdaiņiem, gan bērniem vecumā no viena mēneša līdz 18 gadiem tāpat kā pieaugušajiem, vankomicīna deva ir individuāli jāpielāgo atbilstoši ķermeņa masai, vecumam, kā arī infekcijas un klīniskās atbildes reakcijas veidam un smagumam. Vankomicīna sākotnējā deva ir jāaprēķina, ņemot vērā ķermeņa masu. CHMP arī apliecināja, ka dažām jau apstiprinātām vankomicīnu saturošām zālēm ir sniegti daži ieteikumi par devām gan laikus, gan priekšlaicīgi dzimušiem jaundzimušajiem<sup>11</sup>. Šai specifiskajai grupai PDCO ieteica vienu iespējamo devu režīmu, ņemot vērā grūtniecības ilgumu (līdzīgi Britu farmakopejas (BNF) ieteiktajam devu režīmam bērniem), bet kopumā CHMP piekrita, ka nevar izstrādāt vispārīgu ieteikumu par devu režīmu jaundzimušajiem, un tāpēc, lai izveidotu devu režīmu šai populācijai, ir jālūdz padoms ārstam ar pieredzi jaundzimušo ārstēšanā. Zāļu apraksts tika attiecīgi mainīts, tostarp devu režīms bērniem, ņemot vērā grūtniecības ilgumu kā iespējamo indikāciju vankomicīna devu noteikšanā šajā populācijā.

Attiecībā uz vankomicīna ievadīšanu ar nepārtrauktu infūziju pediatrijas pacientiem PDCO apstiprināja, ka to lieto dažās valstīs jaundzimušajiem (un bērniem) ar nopietnām infekcijām, piemēram, pacientiem ar centrālās nervu sistēmas infekcijām un/vai saistītu bakteriēmiju. Šajos gadījumos izmantoja nepārtrauktas infūzijas, jo nebija atbildes reakcijas uz terapiju vai pastāvēja subterapeitisko vankomicīna līmeņu noturība neatkarīgi no devu optimizēšanas un biežuma intermitējošas vankomicīna ievadīšanas reižu gadījumā. Tomēr nepārtrauktai vankomicīna infūzijai ir daži trūkumi, piemēram, var būt saderības problēmas ar citām intravenozām zālēm vai šķīdumiem, ko ievada vienlaikus. Iespējamās praktiskas problēmas saistībā ar samazinātu līniju pieejamību, ievadot infūzijas ilgāk par 24 stundām. Tāpat palielināts risks ievadīt vankomicīna bolus devu, ja maina intravenozo šķīdumu vai ar to pašu caurulīti, kurā uzpildīts vankomicīns 24 stundām diennaktī, ievada citas zāles u. tml. Turklāt pieejamie dati (tostarp salīdzinošie) par nepārtrauktas infūzijas lietojumu salīdzinājumā ar intermitējošas infūzijas lietojumu nav pārlicinoši.

Rezultātā CHMP nevarēja sniegt nekādus konkrētus ieteikumus, kas būtu iekļaujami vankomicīna intravenozas lietošanas zāļu aprakstā par nepārtrauktu infūziju.

CHMP arī pārskatīja optimālo veidu, kā izteikt vankomicīnu saturošo zāļu stiprumu un devu. CHMP uzskatīja, ka, tā kā ES klīniskajā praksē ir pieņemts šo zāļu devu izrakstīt miligramos, ir būtiski saglabāt ieradumu vankomicīnu saturošās zāles marķēt pēc masas, t. i., miligramos. Tomēr, lai nodrošinātu noteiktās terapeitiskās devas uzturēšanu (stipruma) SI, kā norādīts jautājumu un atbilžu dokumentā par iedarbības izteikšanu/norādīšanu vankomicīnu saturošu zāļu kvantitatīvajam un kvalitatīvajam sastāvam (EMA/CHMP/QWP/667469/2015), aktīvās vielas daudzumam (mg) zāļu sastāvā ir jābūt pielāgotam, lai sasniegtu norādīto stiprumu SV mērvienībā. CHMP pārskatīja arī saistīto vielu un piemaisījumu ierobežojumus aktīvajā vielā un gatavajās zālēs un secināja, ka komponentu un piemaisījumu ierobežojumi zāļu vielā un jau reģistrētajās gatavajās zālēs atbilst noteikumiem. CHMP pamatnostādņu par specifiskāciju noteikšanu attiecīgajiem antibiotisko līdzekļu piemaisījumiem 3. pielikums ir attiecināms uz jaunajām aktīvajām vielām un esošo aktīvo vielu jaunajiem avotiem. Līdzko vankomicīna monogrāfija Eiropas Farmakopejā (*Ph. Eur*) stāsies spēkā, piemaisījumu ierobežojumi zāļu vielā un gatavajās zālēs ir attiecīgi jāpārskata, kur nepieciešams.

CHMP arī pārskatīja esošos datus par nevēlamām blakusparādībām, kas novērotas saistībā ar vankomicīna lietošanu un apliecina vankomicīna parenterālas lietošanas saistību ar nefrotoksicitāti un

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

ototoksicitāti, ar infūziju saistītām nevēlamām reakcijām, piemēram, vēnu vai audu toksicitāti, kā arī paaugstinātas jutības reakcijām. *CHMP* piekrita, ka šo risku var mazināt, zāļu aprakstā iekļaujot attiecīgus brīdinājumus un ieteikumus.

Rezultātā tika pārskatīts 5.1. un 5.2. apakšpunkts, lai atspoguļotu pašreizējos farmakokinētiskos un farmakodinamiskos datus, un 1. un 2. punkts, lai atspoguļotu aktīvās vielas daudzumu gatavajās zālēs (ņemot vērā iedarbību, kas izteikta SV mērvienībā) un vankomicīnu saturošu zāļu devu un stiprumu (ko izsaka miligramos). *CHMP* norādīja, ka šobrīd netiek garantēta *EUCAST* robežvērtību atjaunināšana.

Rezultātā *CHMP* uzskatīja, ka vankomicīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība saistībā ar šo procedūru joprojām ir pozitīva normālos lietošanas apstākļos, ņemot vērā apstiprinātās izmaiņas zāļu aprakstā, kā izklāstīts atzinuma III pielikumā.

Tāpēc komiteja iesaka veikt izmaiņas vankomicīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumos.

## Reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņu pamatojums, ja piemērojams

Tā kā:

- vankomicīnu saturošām zālēm ir arvien lielāka nozīme grampozitīvo bakteriālo infekciju ārstēšanā;
- esošais zāļu apraksts, tostarp indikācijas, devu ieteikumi un farmakokinētiskie un farmakodinamiskie dati vankomicīnu saturošām zālēm Eiropas Savienībā ir jāpārskata atbilstoši jaunākajai pieejamajai informācijai;
- CHMP veica vankomicīnu saturošo zāļu riska un ieguvumu novērtējumu atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 31. pantam, pārskatot visus pieejamos datus, tostarp atbildes, ko iesnieguši reģistrācijas apliecību īpašnieki procedūras laikā, un ieteikumus no Pediatrijas komitejas (PDCO), kā arī attiecīgajām CHMP darba grupām: no Infekciju slimību darba grupas (IDWP), Farmakokinētikas darba grupas (PKWP), Modelēšanas un simulācijas darba grupas (MSWG) un ārējiem ekspertiem (Eiropas Antimikrobiālās uzņēmības testēšanas komitejas (EUCAST));
- CHMP uzskatīja, ka vankomicīna terapeitiskā nozīme ir būtiska nopietnu infekciju ārstēšana (komplicētu ādas un mīksto audu infekciju, kaulu un locītavu infekciju, ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas, stacionārā iegūtas pneimonijas, tostarp ar plaušu mākslīgo ventilāciju saistītas pneimonijas, infekcioza endokardīta, akūta bakteriāla meningīta, bakteriēmijas, kas ir vai var būt saistīta ar kādu no iepriekš minētajiem stāvokļiem, ārstēšana, perioperatīva antibakteriālās profilakse, ar peritoneālo dialīzi saistīta peritonīta ārstēšana un *Clostridium difficile* infekcijas ārstēšana), ko izraisa grampozitīvie patogēni, it īpaši to, ko izraisa MRSA, ārstēšanā;
- CHMP uzskatīja, ka pieejamie dati ir pietiekami, lai pamatotu indikācijas pārskatīšanu gan perorālai, gan parenterālai lietošanai, kā arī devu pārskatīšanu pieaugušajiem un bērniem saskaņā ar klīnisko praksi un pašreizējām terapeitiskajām pamatnostādņēm;
- CHMP uzskatīja, ka vankomicīna novērotais nefrotoksicitātes, ototoksicitātes, ar infūziju saistītu nevēlamo blakusparādību un paaugstinātas jutības reakciju risks intravenozas lietošanas gadījumā ir mazināms, zāļu aprakstā iekļaujot attiecīgus norādījumus un ieteikumus;
- CHMP uzskatīja, ka zāļu aprakstā iekļautie farmakokinētiskie un farmakodinamiskie dati ir jāatjaunina;
- CHMP uzskatīja, ka aktīvās vielas daudzums gatavajās zālēs ir noteikts un nemainīgi pamatots ar stiprumu, kas izteikts SV mērvienībās, un vankomicīnu saturošo zāļu deva un stiprums jāprojām ir jāizsaka miligramos;

Rezultātā komiteja uzskatīja, ka vankomicīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība saistībā ar šo procedūru jāprojām ir pozitīva normālos lietošanas apstākļos, ņemot vērā apstiprinātās izmaiņas zāļu aprakstā.