

Anness II

Konkluzjonijet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju globali tal-valutazzjoni xjentifika ta' prodotti li fihom vankomicina (ara l-Anness I)

Vankomicina huwa antibijotiku glikopeptidu li għe awtorizzat madwar sitt deċennji ilu. L-effett tiegħu huwa prinċipalment batteriċidjali u jiġi eliminat prinċipalment mill-inibizzjoni tas-sintezi ta' peptidoglycan tal-ħajt taċ-ċellulla. L-ispettru ta' vankomicina jinkludi medda wiesgħa ta' patoġeni inkluż *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* u *Clostridium difficile*.

Prodotti li fihom vankomicina huma disponibbli fis-suq bħala:

- trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni (500 mg jew 1000 mg) li jintuza permezz ta' għoti ġol-vini. Għal ċerti prodotti li fihom vankomicina, ir-rotta intraperitoneali u r-rotta orali tal-għoti huma awtorizzati,
- u kapsuli, għal għoti orali.

Kloridrat tal-vankomicina huwa definit bħala l-melħ kloridrat ta' taħlita ta' glikopeptidi relatati li l-karatteristiċi tagħha huma definiti fil-monograff European Pharmacopeia 1058 (bħalissa qiegħed jiġi rieżaminat). Is-sustanza attiva tinkiseb prinċipalment permezz tal-fermentazzjoni.

L-attività antibatterika ta' vankomicina hija limitata għal mikroorganizmi Gram-pożittivi. Vankomicina mogħti ġol-vini jintuza prinċipalment għall-kura ta' infezzjonijiet serji kkawżati minn mikroorganizmi b'mekkanizmi ta' reżistenza għal antibijotiċi beta-lactam, b'mod partikolari *Staphylococcus aureus* reżistenti għall-meticillina (MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), *staphylococci negattivi għall-koagulazi* (CoNS, *coagulase-negative staphylococci*) u *enterococci*, dawn tal-aħħar normalment ikunu ta' spiss tolleranti għal antibijotiċi β -lactam. Dan jintuza wkoll f'pazjenti li huma allergiċi għal penicillini u ċefalosporini. Vankomicina jingħata wkoll mir-rotta orali għall-kura ta' infezzjoni bi *Clostridium difficile* (CDI, *Clostridium difficile*-infection).

Madankollu, żidiet fir-rati ta' eteroreżistenza u tolleranza għal vankomicina, flimkien man-nuqqasijiet farmakodinamiċi (jiġifieri attività batteriċidali bil-mod, penetrazzjoni ta' tessuti varjabbli) u kliniċi (nuqqasijiet kliniċi rrapportati f'pazjenti b'infezzjonijiet invażivi prodotti minn *Staphylococcus aureus* b'MIC ta' aktar minn 1 mcg/mL) tiegħu qajmu dubji dwar ir-rwol attwali ta' vankomicina għall-kura ta' dawn l-infezzjonijiet.

Il-feġġa ta' patoġeni reżistenti għal bosta mediċini hija problema li qed tikber madwar id-dinja. Fid-dawl tal-importanza li tiġi żgurata d-disponibbiltà ta' antibijotiċi effikaċi għall-pazjenti tal-UE, fl-interess tas-saħħa pubblika u sabiex isir kontribut lejn l-indirizzar tat-theddida maħluqa mit-tixrid tar-reżistenza għall-antimikrobiċi, għe kkunsidrat li huwa meħtieġ rieżami kritiku tal-benefiċċju u tar-riskju ta' prodotti li fihom vankomicina fl-indikazzjonijiet approvati, inkluż fil-pożoloġija rilevanti. Barra minn hekk, għew identifikati differenzi kbar bejn l-informazzjoni dwar il-prodott ta' mediċini li fihom vankomicina madwar l-Istati Membri tal-UE b'mod partikolari fl-indikazzjonijiet, fil-pożoloġija u fil-metodu tal-għoti, iżda wkoll f'sezzjonijiet oħrajn tal-informazzjoni dwar il-prodott. Għalhekk, fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq l-Aġenzija għall-Mediċini Spanjola (AEMPS) ikkunsidrat fl-interess tal-Unjoni li tirreferi l-kwistjoni lis-CHMP u li titlob li dan jagħti l-opinjoni tiegħu skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE dwar il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti li fihom vankomicina u dwar il-ħtieġa li jittieħdu miżuri regolatorji.

Fil-valutazzjoni tiegħu, is-CHMP irveda d-data kollha disponibbli, inkluż preżentazzjonijiet mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq waqt il-proċedura u kkonsulta l-Kumitat Pedjatriku (PDCO), il-gruppi ta' ħidma rilevanti tas-CHMP: il-Grupp ta' ħidma tal-Mard li Jittieħed (IDWP, Infectious Disease working party), il-Grupp ta' ħidma tal-Farmakokinetiċi (PKWP, Pharmacokinetics working party), il-Grupp ta' ħidma tal-Kwalità (QWP, Quality Working Party), il-Grupp ta' ħidma tal-

Immudellar u s-Simulazzjoni (MSWG, Modelling and Simulation Working Group) u esperti esterni (il-Kumitat Ewropew dwar it-Testijiet tas-Suxxettibbiltà Antimikrobika) (EUCAST)). Fost kwistjonijiet oħra, is-CHMP iddiskuta l-ħtieġa għall-aġġornament tal-kliem fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Wara li rreveda d-data kollha disponibbli, u kkunsidra l-prattika klinika attwali u r-rakkomandazzjonijiet tal-linja gwida klinika attwali, is-CHMP ikkunsidra li vankomicina huwa għażla terapewtika importanti fl-indikazzjonijiet li ġejjin:

- Kura ta': infezzjonijiet ikkumplikati tat-tessuti tal-ġilda u tat-tessut artab, infezzjonijiet tal-għadam u tal-ġogi, pulmonite akkwizita f'komunità, pulmonite akkwizita fi sptar inkluż pulmonite assoċjata mal-ventilatur, endokardite infettiva, batteremija li sseħħ f'assoċjazzjoni ma', jew li hija suspettata li hija assoċjata ma' kwalunkwe waħda minn ta' hawn fuq (partikolarment dawk ikkawżati minn *Staphylococcus aureus rezistenti għall-metiċillina* (MRSA)), profilassi antibatterika perioperatorja. Il-linji gwida attwali mis-Socjetà Ewropea tal-Mikrobijologija Klinika u Mard Li Jittieħed (ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases^{1,2}) u mis-Socjetà tal-Amerika għall-Mard Li Jittieħed (IDSA³) ukoll jappoġġjaw ir-rwol tiegħu fil-kura ta' infezzjonijiet tal-MRSA.
- Kura ta' meningite batterika akuta. Is-CHMP innota li l-linji gwida attwali għall-kura ta' meningite batterika akuta minn diversi soċjetajiet edukati (linja gwida tal-ESCMID⁴, tal-IDSA⁵ u linji gwida ta' soċjetajiet speċjalisti kongunti tar-Renju Unit⁶, Federazzjoni Ewropea ta' Soċjetajiet Newroloġiċi (EFNS, European Federation Neurological Societies) jirakkomandaw vankomicina kemm għal kura empirika kif ukoll għal kura etjoloġika ta' MRSA (waħdu) u *Streptococcus pneumoniae rezistenti għall-penicillina* (PRSP, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*) flimkien ma' antibatterici oħrajn fl-adulti u fit-tfal.
- Kura ta' peritonite assoċjata mad-dijalizi peritoneali. Is-CHMP innota l-linji gwida dwar il-ġestjoni ta' Peritonite relatata mad-Dijalizi peritoneali fl-adulti mis-Socjetà Internazzjonali għal Dijalizi Peritoneali (ISPD, International Society for Peritoneal Dialysis) (Li PK et al., 2016⁷), ir-rakkomandazzjonijiet tal-ISPD għal pazjenti pedjatriċi (Warady BA et al., 2012⁸). Barra minn hekk, is-CHMP irreveda l-evidenza disponibbli pprezentata fil-proċedura ta' referenza inkluż diversi referenzi għal letteratura ppubblikata u metaanalizi ta' total ta' 64 studju (32 għal kura inizjali u kultura negattiva, 28 li jirrappurtaw kura għal Gram-pożittiv u 24 li jirrappurtaw kura għal Gram-negattiv) u 21 prova klinika randomizzati (14 għal kura inizjali u kultura negattiva, 8 li jirrappurtaw kura għal Gram-pożittiv u 8 li jirrappurtaw kura għal Gram-negattiv), li tikkonferma l-effikaċja ta' vankomicina għall-kura ta' peritonite f'dijalizi peritoneali.
- Kura ta' infezzjoni bi *Clostridium difficile* (CDI), għal vankomicina li jingħata permezz ta' rotta orali ta' għoti. Is-CHMP innota li fl-2009 is-Socjetà Ewropea tal-Mikrobijologija Klinika u Mard Li jittieħed (ESCMID) ħarġet dokument ta' gwida dwar il-kura^{9,10} għal infezzjoni bi *Clostridium*

¹ Il-linji gwida tal-ESCMID: https://www.escmid.org/escmid_publications/medical_guidelines/escmid_guidelines/

² Il-linja gwida tal-ESCMID

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

³ Il-linja gwida tal-IDSA

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

⁴ Meningite batterika: linja gwida tal-ESCMID għal meningite batterika: [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 Linja gwida kongunta: https://www.britishinfection.org/files/5614/5674/2938/McGill_meningitis_guidelines_Final_published_proof.pdf

⁷ Peritonite relatata ma' PD <https://ispd.org/ispd-guidelines/>

linji gwida dwar il-ġestjoni ta' peritonite relatata ma' PD fl-adulti mis-Socjetà Internazzjonali għal Dijalizi Peritoneali (ISPD) (Li PK et al., 2016 <http://www.pdconnect.com/content/36/5/481.full>)

⁸ Rakkomandazzjonijiet tal-ISPD għal pazjenti pedjatriċi (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

difficile li bħalissa qed jiġi aġġornat. Il-gwida tipprovdri rakkomandazzjonijiet ta' kura għal CDI inizjali u rikorrenti. F'każ ta' CDI ħafifa li tiġi indotta b'mod ċar mill-użu tal-antibijotiċi, huwa aċċettabbli li jitwaqqaf l-antibijotiku ta' induzzjoni u li jiġi osservat ir-rispons kliniku. Il-kura b'vankomicina hija rakkomandata f'każijiet severi jew rikorrenti. Bħalissa, m'hemm l-ebda evidenza li profilassi medika għal CDI hija effikaċi u għalhekk m'hemmx antibiotiċi profilattiċi rakkomandati.

L-indikazzjonijiet li ġejjin ta' vankomicina (rotta orali) għall-*"kura ta' staphylococcal enterocolitis"* u *"Dekontaminazzjoni tal-apparat gastrointestinali (GI) f'pazjenti b'immuni kompromessi meta jingħata flimkien ma' aminoglikosidu"* ma ġewx appoġġjati mis-CHMP:

- Fir-rigward tal-*"kura ta' staphylococcal enterocolitis"*, is-CHMP ikkonkluda li l-MAHs ma pprovdewx data li tistabbilixxi l-effikaċja u s-sigurtà ta' vankomicina orali f'din l-indikazzjoni. Barra minn hekk, is-CHMP innnota li l-linji gwida kliniċi aġġornati għal staphylococcal enterocolitis (dijanjozi jew kura) ma jsemmux dan l-użu ta' vankomicina. Huwa wkoll innutat li staphylococcal enterocolitis huwa entità rari u li d-dijanjozi tiegħu hija kontroversjali. Minħabba li m'hemmx biżżejjed elementi li jstabbilixxu l-effikaċja u s-sigurtà ta' dan, is-CHMP ma jirrakkomandax din l-indikazzjoni.
- Dwar id-*"dekontaminazzjoni tal-apparat GI f'pazjenti b'immuni kompressi meta jingħata flimkien ma' aminoglikosidu"*, is-CHMP irreveđa d-data disponibbli ppreżentata matul din il-proċedura. Id-data ppreżentata li tappoġġja l-użu ta' vankomicina għad-dekontaminazzjoni ma tqisitx robusta biżżejjed. Barra minn hekk, ir-rwol ta' dekontaminazzjoni intestinali selettiva huwa kontroversjali. Bħala konsegwenza, is-CHMP huwa tal-fehma li l-benefiċċju u r-riskju għal prodotti li fihom vankomicina fl-indikazzjoni *"Dekontaminazzjoni tal-apparat gastrointestinali f'pazjenti b'immuni kompressi meta jingħata flimkien ma' aminoglikosidu"* mhumiex stabbiliti u għalhekk din l-indikazzjoni mhijiex rakkomandata.

Is-CHMP irreveđa wkoll l-iskema tad-dożaġġ għal vankomicina għad-diversi indikazzjonijiet approvati u għas-sottopopolazzjonijiet tal-pazjent. L-iskeda tad-dożaġġ li tintuża l-aktar (1 g kull 12-il siegħa) ġiet ikkunsidrata adegwata mis-CHMP minn perspettiva farmakokinetika u farmakodinamika għall-maġġoranza tal-pazjenti b'funzjoni renali normali u abbażi tas-suxxettibbiltà tas-soltu ta' staphylococci (konċentrazzjoni minima inibitorja (MIC, minimum inhibitory concentration) ≤ 1 mg/L). Madankollu, is-CHMP innota li d-doża ta' 2 g/jum spiss tirriżulta f'valuri $C_{1-iktar\ baxxi}$ taħt il-mira ta' 10 sa 20 mg/l; għalhekk sabiex tinkiseb il-konċentrazzjoni fil-mira ottimali, is-CHMP qabel li d-doża ta' vankomicina għandha tiġi adattata individwalment skont il-piż, l-età u t-tip u s-severità sottostanti tal-infezzjoni u r-rispons kliniku; id-doži ta' vankomicina inizjali għandhom jiġu kkalkulati abbażi tal-piż tal-ġisem.

Is-CHMP irrikonoxxa li l-linji gwida terapewtiċi attwali jishqu fuq l-importanza ta' monitoraġġ tal-medicina terapewtika u l-użu tal-konċentrazzjoni minima ta' vankomicina bħala surrogat għall-AUC fil-mira. Is-CHMP innota li l-kejl ta' konċentrazzjonijiet minimi tas-seru fi stat fiss huwa surrogat aċċettat sabiex jiġi vverifikat jekk ikunx inkiseb esponiment ta' vankomicina effettiv. Madankollu, wara li rreveđa d-data ppreżentata mill-MAHs, is-CHMP ikkunsidra wkoll il-limitazzjonijiet eżistenti ta' monitoraġġ ta' $C_{1-iktar\ baxxi}$ f'ċerti sitwazzjonijiet. Il-monitoraġġ tal-valuri l-iktar baxxi biss jista' ma jkunx biżżejjed biex jiggwida d-dożaġġ ta' vankomicina fil-każijiet kollha, minħabba li l-livelli massimi (C_{max}) jiġu primarjament influwenzati mill-volum ta' distribuzzjoni. Għalhekk, is-CHMP iddiskuta approċċi alternattivi differenti sabiex jiġi stmat l-esponiment ta' vankomicina.

B'mod globali, is-CHMP ikkunsidra li, mill-metodi diskussi, l-interpolazzjoni ta' Bayes dehret li kienet alternattiva xierqa; din tippermetti t-tbassir ta' bosta parametri farmakokinetiċi individwali għall-estrapolazzjoni, timminimizza n-numru ta' kejl fuq pazjent wieħed u tidher li tiżviluppa strateġiji ideali għal invervent terapewtiku. Barra minn hekk, f'konformità mal-eżitu tal-konsultazzjoni tal-MSWG, is-CHMP ikkonkluda li l-metodi ta' Bayes jistgħu jkunu klinikament utli għal tbassir aktar eżatt tad-doża

bħala parti kumplimentarja minn monitoraġġ ta' mediċini terapewtiċi (TDM, therapeutic drug monitoring) ta' rutina, speċjalment għall-gruppi ta' pazjenti bi profil farmakokinetiku (PK, pharmacokinetic) mibdul (jiġifieri, tfal, pazjenti emodinamikament mhux stabbli, kura intensiva), u rrikonoxxa li dan diġà jinstab f'użu kliniku. Il-kliem dwar il-monitoraġġ ta' mediċini terapewtiċi f'sezzjoni 4.2 tal-SmPC ġie emendat kif xieraq mis-CHMP. Bħalissa qed jiġi ċċarat li l-frekwenza ta' TDM jeħtieġ li tiġi individwalizzata abbażi tas-sitwazzjoni klinika u r-rispons għall-kura; qed isiru rakkomandazzjonijiet speċifiċi għal pazjenti emodinamikament stabbli u mhux stabbli, pazjenti b'funzjoni renali normali u pazjenti fuq emodjalizi intermittenti. Qed tiġi indirizzata wkoll l-utilità potenzjali ta' metodi bbażati fuq mudell fit-tbassir ta' rekwiżiti tad-doża individwali sabiex tiġi ssodisfata AUC adegwata. Iddaħħlet dikjarazzjoni fis-sezzjoni 4.2 kif xieraq mis-CHMP.

Is-CHMP irreveđa wkoll ir-rakkomandazzjoni tad-doża fil-popolazzjoni pedjatrika. Kemm għat-trabi kif ukoll għal tfal ta' età ta' xahar sa 18-il sena, is-CHMP qabel li, l-istess bħall-adulti, id-doża ta' vankomiċina għandha tiġi adattata individwalment skont il-piż, l-età u t-tip u s-severità sottostanti tal-infezzjoni u r-rispons kliniku; id-doži inizjali ta' vankomiċina għandhom jiġu kkalkulati abbażi tal-piż tal-ġisem. Is-CHMP irrikonoxxa wkoll li xi mediċini li fihom vankomiċina li diġà huma approvati diġà jinkludu xi rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ kemm għal trabi li jitwiellu fi żmienhom kif ukoll għal dawk li jitwiellu qabel iż-żmien¹¹. Għal dan il-grupp speċifiku, il-PDCO rakkomanda skema tad-dożaġġ waħda possibbli abbażi tal-età wara l-menstruwazzjoni (simili għall-iskema tad-dożaġġ rakkomandata mill-Formularju Nazzjonali Brittaniku (BNF, British National Formulary) għat-tfal), iżda b'mod globali, is-CHMP qabel li ma setgħet issir l-ebda rakkomandazzjoni universali dwar l-iskema tad-dożaġġ fi trabi tat-twelid u li għall-istabbiliment tal-iskema tad-dożaġġ f'din il-popolazzjoni, wieħed għandu jfittex il-parir ta' tabib b'esperjenza fil-ġestjoni tat-trabi tat-twelid. L-SmPC ġie emendat kif xieraq, inkluż l-iskema tad-dożaġġ fit-tfal abbażi tal-età wara l-menstruwazzjoni bħala mod possibbli ta' dożaġġ ta' vankomiċina f'din il-popolazzjoni.

Fir-rigward tal-għoti ta' vankomiċina bħala infużjoni kontinwa f'pazjenti pedjatriċi, il-PDCO kkonferma li f'xi pajjiżi, dan qed jintuża għal trabi tat-twelid (u tfal) b'infezzjonijiet severi bħal pazjenti b'infezzjonijiet fis-sistema nervuża ċentrali u/jew batteremija assoċjata. F'dawn il-każijiet, intużaw infużjonijiet kontinwi minħabba nuqqas ta' rispons għal kura jew persistenza ta' livelli ta' vankomiċina sottoterapewtiċi minkejja li d-dożaġġ u l-frekwenza kienu l-aħjar waqt l-għoti intermittenti ta' vankomiċina. Madankollu, infużjonijiet ta' vankomiċina kontinwi għandhom ftit żvantaġġi bħal li jista' jkun hemm kwistjonijiet ta' kompatabbiltà ma' medikazzjonijiet IV oħrajn jew soluzzjonijiet li jingħataw fl-istess ħin; problemi prattiċi assoċjati ma' disponibbiltà tal-linja mnaqqsa meta l-infużjonijiet jingħataw fuq perjodu ta' 24-h; riskju miżjud ta' infużjoni ta' doża bolus ta' vankomiċina meta tinbidel is-soluzzjoni intravenuża jew meta tiġi infuża medikazzjoni oħra fl-istess tubu intravenuż li jimtela b'vankomiċina 24h/jum eċċ. Barra minn hekk, data eżistenti (inkluż komparattiva) dwar l-użu ta' infużjoni kontinwa vs. intermittenti mhijiex konklużiva.

Bħala konsegwenza, is-CHMP ma seta jirrakkomanda l-ebda rakkomandazzjoni tad-dożaġġ konkreta għal infużjoni kontinwa fl-SmPC ta' vankomiċina għal użu IV.

Is-CHMP irreveđa wkoll il-mod ottimali ta' kif tissaħħaħ il-qawwa u d-doża ta' prodotti li fihom vankomiċina. Is-CHMP kien tal-opinjoni li, minħabba l-fatt li l-użu tal-milligramma sabiex jiġi preskritt dan il-prodott ġie stabbilit fi prattika klinika tal-UE, huwa essenzjali li tinżamm il-konvenzjoni tat-tikkettar ta' prodotti vankomiċina bil-massa, jiġifieri milligrammi. Madankollu, sabiex jiġi żgurati li d-doża terapewtika f'termini ta' IU (potenza) tinżamm, u kif indikat fil-Mistoqsija u t-Tweġiba dwar l-espressjoni/id-dikjarazzjoni tal-potenza f'kompożizzjoni kwantitattiva u kwalitattiva għal prodotti vankomiċina (EMA/CHMP/QWP/667469/2015), l-ammont (mg) tas-sustanza attiva fil-prodott mediċinali għandu jiġi aġġustat sabiex tintlaħaq il-qawwa tal-prodott iddikjarata f'termini ta' IU. Is-

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

CHMP irreveda wkoll il-limiti għal sustanzi u impuritajiet relatati fis-sustanza attiva u fil-prodotti lesti u għie konkluz li l-limiti għal komponenti u impuritajiet relatati fis-sustanza tal-medicina u fil-prodotti medicinali finali li diġà huma awtorizzati huma kwalifikati. L-Anness 3 tal-linja gwida tas-CHMP dwar l-istabbiliment ta' speċifikazzjonijiet għal impuritajiet relatati fl-antibijotiċi japplikaw għal sustanzi attivi godda u għal sorsi godda ta' sustanzi attivi eżistenti. Meta l-monograff ta' vankomicina fl-Ph.Eur. jiddaħħal fis-seħħ, fejn ikun applikabbli, il-limiti tal-impuritajiet fis-sustanza tal-medicina u fil-prodotti medicinali finali se jkunu jeħtieġu jiġu riveduti kif xieraq.

Is-CHMP irreveda wkoll id-data eżistenti dwar reazzjonijiet avversi osservati bl-użu ta' vankomicina u li tikkonferma li l-użu ta' vankomicina għal użu parenterali huwa assoċjat ma' nefrotossicità u ototossicità, reazzjonijiet avversi relatati mal-infużjoni bħal tossicità tal-vini u tat-tessuti kif ukoll reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva. Is-CHMP qabel li dawn ir-riskji jistgħu jiġu mminimizzati permezz ta' twissijiet u rakkomandazzjonijiet xierqa fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Finalment, saru reviżjonijiet tas-sezzjonijiet 5.1 u 5.2 sabiex jirriflettu data farmakokinetika u farmakodinamika attwali, u tas-sezzjonijiet 1 u 2 sabiex jirriflettu l-ammont ta' sustanza attiva fil-prodott lest (abbażi tal-potenza espressa f'IU), u d-doża u l-qawwa ta' prodotti li fihom vankomicina (li għandhom jiġu espressi f'milligrammi). Is-CHMP innota li s'issa ma għie ġġustifikat l-ebda aġġornament tal-valuri tal-limitu tal-EUCAST.

Bħala konkluzjoni, is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti medicinali li fihom vankomicina inkluż fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura jibqa' pożittiv taħt kondizzjonijiet normali ta' użu, filwaqt li jitqies it-tibdil miftiehem fl-informazzjoni dwar il-prodott kif stabbilit fl-Anness III ta' din l-opinjoni.

Bħala konsegwenza, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti li fihom vankomicina.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, kif applikabbli

Billi,

- Prodotti mediċinali li fihom vankomiċina għandhom rwol importanti li dejjem qed jżied fil-kura ta' infezzjonijiet batteriċi Gram-pożittivi,
- L-informazzjoni dwar il-prodott eżistenti inkluż l-indikazzjonijiet, ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ u l-informazzjoni farmakokinetika u farmakodinamika għal prodotti li fihom vankomiċina fl-UE jeħtieġ li jiġu reveduti f'konformità mal-aħħar informazzjoni disponibbli,
- is-CHMP wettaq valutazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji ta' prodotti li fihom vankomiċina skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, waqt li rreveda d-data disponibbli kollha, inkluż tveġibiet ippreżentati mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq waqt il-proċedura u rakkomandazzjonijiet mill-Kumitat Pedjatriku (PDCO), il-gruppi ta' ħidma rilevanti tas-CHMP: Il-Grupp ta' ħidma tal-Mard Li jittieħed (IDWP), il-Grupp ta' ħidma tal-Farmakokinetiċi (PKWP), il-Grupp ta' ħidma tal-Kwalità (QWP), il-Grupp ta' ħidma tal-Immudellar u s-Simulazzjoni (MSWG) u esperti esterni (il-Kumitat Ewropew dwar it-Testijiet tas-Suxxettibbiltà Antimikrobika) (EUCAST),
- is-CHMP ikkunsidra li vankomiċina jirrappreżenta għażla terapewtika kruċjali fil-kuntest tal-kura ta' infezzjonijiet serji (infezzjonijiet ikkumplikati tat-tessuti tal-ġilda u tat-tessut artab, infezzjonijiet tal-għadam u tal-ġogi, pulmonite akkwiziżta f'komunità, pulmonite akkwiziżta fi sptar inkluż pulmonite assoċjata mal-ventilatur, endokardite infettiva, batteremija li ssir f'assoċjazzjoni ma', jew hija suspettata li hija assoċjata ma' kwalunkwe waħda minn ta' hawn fuq, profilassi antibatterika perioperatorja, peritonite assoċjata mad-dijalizi peritoneali, u kura ta' infezzjoni bi *Clostridium difficile*) ikkawżata minn patoġeni Gram-pożittivi, b'mod partikolari dawk ikkawżati minn MRSA,
- is-CHMP ikkunsidra li d-data disponibbli hija biżżejjed biex tappoġġja r-reviżjonijiet tal-indikazzjoni kemm għall-użu orali kif ukoll għall-użu parenterali, kif ukoll il-pożoloġija fl-adulti u fil-popolazzjonijiet pedjatriċi, f'konformità ma' esperjenza klinika u linji gwida terapewtiċi attwali,
- is-CHMP ikkunsidra li r-riskji ta' nefrotossicità, ototossicità, reazzjonijiet avversi relatati mal-infużjoni u reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva osservati b'vankomiċina għal użu ġol-vini jistgħu jiġu mminimizzati permezz ta' twissijiet u rakkomandazzjonijiet xierqa fl-informazzjoni dwar il-prodott;
- is-CHMP ikkunsidra li d-data farmakokinetika u farmakodinamika fl-informazzjoni dwar il-prodott jeħtieġ li tiġi aġġornata,
- is-CHMP ikkunsidra li l-ammont ta' sustanza attiva fil-prodott lest huwa ddeterminat u konsistentament ibbażat fuq il-potenza espressa f'1U, u li d-doża u l-qawwa ta' prodotti li fihom vankomiċina għandhom jibqgħu jiġu espressi f'milligrammi,

Bħala konsegwenza, il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom vankomiċina inkluż fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura jibqa' pożittiv taħt kondizzjonijiet normali ta' użu, filwaqt li jitqies it-tibdil miftiehem fl-informazzjoni dwar il-prodott.