

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen die vancomycine bevatten (zie bijlage I)

Vancomycine is een glycopeptide-antibioticum dat ongeveer zestig jaar geleden werd goedgekeurd. Het heeft vooral een bactericide werking en het effect ervan wordt voornamelijk veroorzaakt door de remming van peptidoglycaansynthese in de celwand. Vancomycine wordt gebruikt voor een breed spectrum van pathogenen waaronder *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* en *Clostridium difficile*.

Geneesmiddelen die vancomycine bevatten zijn in de handel in de vorm van:

- poeder voor oplossing voor injectie of infusie (500 mg en 1000 mg) voor intraveneuze toediening; voor bepaalde geneesmiddelen die vancomycine bevatten zijn de intraperitoneale toedieningswijze en de orale toedieningswijze goedgekeurd;
- en capsules, voor orale toediening.

Vancomycinehydrochloride wordt gedefinieerd als het hydrochloridezout van een mengsel aanverwante glycopeptiden waarvoor de kenmerken worden gedefinieerd in monografie 1058 van de Europese Farmacopee (wordt momenteel herzien). De werkzame stof wordt voornamelijk verkregen door middel van fermentatie.

De antibacteriële werking van vancomycine is beperkt tot grampositieve micro-organismen. Intraveneuze vancomycine wordt vooral gebruikt voor de behandeling van ernstige infecties veroorzaakt door micro-organismen met resistentiemechanismen tegen bèta-lactam-antibiotica, met name methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), *coagulase-negatieve stafylokokken* (CoNS) en *enterokokken*, waarvan de laatstgenoemde vaak een tolerantie voor bèta-lactam-antibiotica heeft. Vancomycine wordt ook vaak gebruikt bij patiënten die allergisch zijn voor penicillines en cefalosporinen. Vancomycine wordt ook oraal toegediend voor de behandeling van infecties met *Clostridium difficile* (CDI).

Als gevolg van het toenemende aantal gevallen van heteroresistentie en tolerantie voor vancomycine in combinatie met de farmacodynamische (d.w.z. langzame bactericide activiteit, variabele weefselpenetratie) en klinische (klinische mislukkingen gemeld bij patiënten met invasieve infecties veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* met een MIC hoger dan 1 mcg/ml) tekortkomingen van vancomycine worden vraagtekens gezet bij de rol die vancomycine momenteel speelt bij de behandeling van deze infecties.

Het ontstaan van pathogenen die tegen meerdere geneesmiddelen resistent zijn, is een wereldwijd toenemend probleem. Met het oog op het belang van de beschikbaarheid van werkzame antibiotica voor patiënten in de EU, in het belang van de volksgezondheid en om de bedreiging van de verspreiding van antimicrobiële resistentie te helpen bestrijden werd een kritische herbeoordeling van de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die vancomycine bevatten voor de goedgekeurde indicaties, alsook de relevante dosering, noodzakelijk geacht. Daarnaast werd geconstateerd dat er significante verschillen zijn tussen de productinformatie van geneesmiddelen die vancomycine bevatten in de verschillende EU-lidstaten, met name in de indicaties, dosering en de toedieningswijze, maar ook in andere rubrieken van de productinformatie. In het licht van het voorgaande verwees het Spaanse geneesmiddelenbureau (AEMPS) de zaak in het belang van de Unie naar het CHMP met het verzoek om krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG advies uit te brengen over de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die vancomycine bevatten en over de noodzaak van reglementaire maatregelen.

Het CHMP heeft bij zijn beoordeling alle beschikbare gegevens beoordeeld, waaronder tijdens de procedure door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende documenten, en heeft het Comité Pediatrie (PDCO) geraadpleegd, alsook de relevante CHMP-

werkgroepen: de werkgroep infectieziekten (IDWP), de werkgroep farmacokinetiek (PKWP), de werkgroep kwaliteit (QWP) en de werkgroep modellering en simulatie (MSWG), en ook externe deskundigen (het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST)). Naast andere kwesties besprak het CHMP de noodzaak van aanpassing van de formulering van de productinformatie.

Na alle beschikbare gegevens te hebben beoordeeld en rekening houdend met de huidige klinische praktijk en aanbevelingen voor de huidige klinische richtlijnen was het CHMP van mening dat vancomycine een belangrijke therapeutische optie is voor de volgende indicaties:

- De behandeling van: gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen, bot- en gewrichtsontstekingen, buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie, in het ziekenhuis opgelopen pneumonie met inbegrip van ventilatie-geassocieerde pneumonie, infectieuze endocarditis, bacteriëmie die optreedt in samenhang of vermoede samenhang met een van de bovengenoemde aandoeningen (met name indien deze worden veroorzaakt door *methicilline-resistente Staphylococcus aureus* (MRSA)), perioperatieve antibacteriële profylaxe. De huidige richtlijnen van de European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID^{1,2}) en de Infectious Diseases Society of America (IDSA³) ondersteunen de rol ervan ook bij de behandeling van MRSA-infecties.
- Behandeling van acute bacteriële meningitis. Het CHMP merkte op dat de huidige richtlijnen voor de behandeling van acute bacteriële meningitis van verschillende wetenschappelijke verenigingen (ESCMID-richtlijn⁴, IDSA-richtlijn⁵ en gemeenschappelijke richtlijnen van Britse specialistenverenigingen⁶, European Federation of Neurological Societies (EFNS)) vancomycine aanbevelen voor zowel de empirische behandeling als de etiologische behandeling van MRSA (alleen) en penicilline-resistente *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) in combinatie met andere antibacteriële middelen bij volwassenen en kinderen.
- De behandeling van peritonitis bij peritoneale dialyse. Het CHMP heeft nota genomen van de richtlijnen voor de behandeling van peritonitis bij peritoneale dialyse bij volwassenen van de International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) (Li PK et al., 2016⁷), de ISPD-aanbevelingen voor pediatrische patiënten (Warady BA et al., 2012⁸). Daarnaast beoordeelde het CHMP het beschikbare bewijs dat in het kader van de verwijzingsprocedure werd ingediend, waaronder verschillende verwijzingen naar gepubliceerde literatuur en een meta-analyse van in totaal 64 onderzoeken (32 voor initiële behandeling en negatieve cultuur, 28 met rapportage over de behandeling van grampositieve infecties en 24 met rapportage over de behandeling van gramnegatieve infecties) en 21 gerandomiseerde klinische onderzoeken (14 voor initiële behandeling en negatieve cultuur, 8 met rapportage over de behandeling van grampositieve infecties en 8 met rapportage over de behandeling van gramnegatieve infecties), waarmee de werkzaamheid van vancomycine voor de behandeling van peritonitis bij peritoneale dialyse werd bevestigd.

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

² ESCMID-richtlijn

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

³ IDSA-richtlijn

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

⁴ Bacteriële meningitis: ESCMID-richtlijn voor bacteriële meningitis: [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_\(CN_S\)/Bacterial_Meningitis/](http://www.idsociety.org/Guidelines/Patient_Care/IDSA_Practice_Guidelines/Infections_by_Organ_System/Central_Nervous_System_(CN_S)/Bacterial_Meningitis/)

⁶ Gemeenschappelijke richtlijn:

https://www.britisheinfection.org/files/5614/5674/2938/McGill_meningitis_guidelines_Final_published_proof.pdf

⁷ PD-gerelateerde peritonitis <https://ispd.org/ispd-guidelines/>

richtlijnen voor de behandeling van PD-gerelateerde peritonitis bij volwassenen van de International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) (Li PK et al., 2016 <http://www.pdconnect.com/content/36/5/481.full>)

⁸ ISPD-aanbevelingen voor pediatrische patiënten (Warady BA et al., 2012) - https://ispd.org/media/pdf/Consensus_Change_20_.pdf

- Vancomycine wordt ook oraal toegediend voor de behandeling van infecties met *Clostridium difficile* (CDI). Het CHMP merkte op dat de European Society of Clinical Microbiology and Infection (ESCMID) in 2009 een behandelingsleidraad^{9,10} voor infectie met *Clostridium difficile* heeft gepubliceerd die momenteel wordt bijgewerkt. De leidraad voorziet in behandelingsaanbevelingen voor initiële en terugkerende CDI. In het geval van lichte CDI die duidelijk veroorzaakt is door het gebruik van antibiotica is het aanvaardbaar om de behandeling met het veroorzakende antibioticum stop te zetten en de klinische respons waar te nemen. De behandeling met vancomycine wordt aanbevolen bij ernstige of terugkerende gevallen. Momenteel is er geen bewijs dat medische profylaxe voor CDI werkzaam is en derhalve worden profylactische antibiotica niet aanbevolen.

De volgende indicaties van vancomycine (orale toediening) voor de "*behandeling van door stafylokokken veroorzaakte enterocolitis*" en "*ontsmetting van het maag-darmkanaal bij immunogecompromitteerde patiënten in combinatie met een aminoglycoside*" werden niet ondersteund door het CHMP:

- Met betrekking tot de "*behandeling van door stafylokokken veroorzaakte enterocolitis*" concludeerde het CHMP dat de vergunninghouder geen gegevens heeft ingediend ter vaststelling van de werkzaamheid en veiligheid van orale vancomycine voor deze indicatie. Verder merkte het CHMP op dat dit gebruik van vancomycine in de bijgewerkte klinische richtsnoeren voor door stafylokokken veroorzaakte enterocolitis (diagnose of behandeling) niet wordt genoemd. Ook wordt opgemerkt dat door stafylokokken veroorzaakte enterocolitis een zeldzame aandoening is en dat de diagnose ervan controversieel is. Omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om de werkzaamheid en veiligheid bij deze indicatie te kunnen vaststellen, beveelt het CHMP deze indicatie niet aan.
- Met betrekking tot de "*ontsmetting van het maag-darmkanaal bij immunogecompromitteerde patiënten in combinatie met een aminoglycoside*" beoordeelde het CHMP de beschikbare gegevens die in de loop van deze procedure werden ingediend. De ingediende gegevens ter ondersteuning van het gebruik van vancomycine voor ontsmetting werden onvoldoende robuust geacht. Verder is de rol van selectieve intestinale ontsmetting controversieel. Daarom is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding voor geneesmiddelen die vancomycine bevatten voor de indicatie "*ontsmetting van het maag-darmkanaal bij immunogecompromitteerde patiënten in combinatie met een aminoglycoside*" niet is vastgesteld en wordt deze indicatie derhalve niet aanbevolen.

Het CHMP beoordeelde ook het doseringsschema voor vancomycine voor de diverse goedgekeurde indicaties en patiëntensubpopulaties. Het CHMP achtte het meest gebruikte doseringsschema (1 g om de 12 uur) vanuit farmacokinetisch en farmacodynamisch perspectief toereikend voor het merendeel van de patiënten met een normale nierfunctie en op basis van de normale gevoeligheid voor stafylokokken (minimale inhibitoire concentratie (MIC) ≤ 1 mg/l). Het CHMP merkte echter op dat de dosis van 2 g/dag vaak leidt tot C_{dal} -waarden onder de streefwaarde van 10 tot 20 mg/l; het CHMP was derhalve van mening dat, om de optimale doelconcentratie te bereiken, de dosis vancomycine moet worden afgestemd op de individuele persoon op basis van gewicht, leeftijd en de onderliggende soort en ernst van de infectie en de klinische respons; de aanvangsdosis van vancomycine moet worden berekend op basis van lichaamsgewicht.

Het CHMP erkende dat in de huidige therapeutische richtlijnen het belang van geneesmiddelenbewaking en het gebruik van de dalconcentratie van vancomycine als surrogaat voor de doel-AUC wordt onderstreept. Het CHMP merkte op dat de meting van dalserumconcentraties bij steady-state een aanvaardbaar surrogaat is om te controleren of er een

⁹https://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

effectieve blootstelling aan vancomycine is bereikt. Na alle door de vergunninghouders ingediende gegevens te hebben beoordeeld heeft het CHMP ook gekeken naar de bestaande beperkingen van C_{dal} in bepaalde situaties. Om de dosering van vancomycine te begeleiden is het mogelijk niet in alle gevallen toereikend om alleen dalwaarden te controleren, omdat piekwaarden (C_{max}) primair worden beïnvloed door het distributievolume. Het CHMP heeft daarom verschillende alternatieve benaderingen voor het schatten van de blootstelling aan vancomycine besproken.

Over het geheel genomen was het CHMP van mening dat van de besproken methoden de Bayesiaanse interpolatie een geschikt alternatief leek; met deze methode kunnen diverse individuele farmacokinetische parameters voor extrapolatie worden voorspeld, wordt het aantal metingen bij een individuele patiënt tot een minimum beperkt en lijken optimale strategieën voor therapeutische interventie te kunnen worden ontwikkeld. Daarnaast concludeerde het CHMP in lijn met de uitkomst van de raadpleging van MSWG dat Bayesiaanse methoden klinisch bruikbaar kunnen zijn om tot preciezere dosisvoorspellingen te komen als complementair onderdeel van de standaard geneesmiddelenbewaking, met name voor de patiëntengroepen met een gewijzigd farmacokinetisch profiel (d.w.z. kinderen, hemodynamisch instabiele patiënten, intensive care-patiënten), en erkende het CHMP dat deze methoden al klinisch worden toegepast. De formulering over geneesmiddelenbewaking in rubriek 4.2 van de SPC is dienovereenkomstig gewijzigd door het CHMP. Momenteel wordt duidelijk gemaakt dat de frequentie waarmee de geneesmiddelenbewaking plaatsvindt, moet worden afgestemd op de klinische situatie en de respons op de behandeling van de individuele patiënt; er worden specifieke aanbevelingen gedaan voor hemodynamisch stabiele en instabiele patiënten, patiënten met een normale nierfunctie en patiënten met intermitterende hemodialyse. Er wordt ook gekeken naar de potentiële bruikbaarheid van methoden op basis van modellen bij het voorspellen van individuele doseringsvereisten om een adequate AUC te bereiken. Dienovereenkomstig werd door het CHMP een opmerking opgenomen in rubriek 4.2.

Het CHMP beoordeelde ook de dosisaanbeveling voor pediatrie patiënten. Het CHMP was van mening dat voor zuigelingen, kinderen vanaf één maand tot 18 jaar oud, de dosis vancomycine net als bij volwassenen moet worden afgestemd op de individuele persoon op basis van gewicht, leeftijd en de onderliggende soort en ernst van de infectie en de klinische respons; de aanvangsdosis van vancomycine moet worden berekend op basis van lichaamsgewicht. Het CHMP erkende ook dat sommige reeds goedgekeurde geneesmiddelen die vancomycine bevatten al doseringsaanbevelingen bevatten voor zowel op tijd geboren als te vroeg geboren pasgeborenen¹¹. Voor deze specifieke groep adviseerde het PDCO één mogelijk doseringsschema op basis van post-menstruele leeftijd (vergelijkbaar met het door de Brits nationaal formularium voor kinderen (BNFc) aanbevolen doseringsschema), maar over het geheel genomen was het CHMP van mening dat er geen universele aanbevelingen konden worden gedaan over het doseringsschema voor pasgeborenen en dat advies moet worden ingewonnen bij een arts die ervaring heeft met de behandeling van pasgeborenen om het doseringsschema in deze populatie te kunnen vaststellen. De SPC is dienovereenkomstig aangepast, met inbegrip van het doseringsschema voor kinderen op basis van post-menstruele leeftijd als een mogelijke manier om vancomycine in deze populatie te kunnen doseren.

Met betrekking tot de toediening van vancomycine als continue infusie bij pediatrie patiënten bevestigde het PDCO dat deze toedieningswijze in sommige landen wordt toegepast bij pasgeborenen (en kinderen) met ernstige infecties zoals patiënten met infecties van het centraal zenuwstelsel en/of daarmee in verband staande bacteriëmie. In deze gevallen werd continue infusie toegediend omdat tijdens de intermitterende toediening van vancomycine een respons op de behandeling uitbleef of subtherapeutische concentraties vancomycine aanhielden ondanks optimalisatie van de dosering en de frequentie. De continue infusie van vancomycine heeft echter enkele nadelen zoals mogelijke onverenigbaarheid met andere intraveneuze geneesmiddelen of

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

gelijktijdig toegediende oplossingen, praktische problemen in verband met verminderde beschikbaarheid van lijnen wanneer infusie wordt toegediend gedurende een periode van 24 uur, een verhoogd risico op infusie van een bolus vancomycine wanneer de intraveneuze oplossing wordt gewijzigd of wanneer een ander geneesmiddel wordt toegediend via de intraveneuze lijn die is gevuld met vancomycine 24 u/dag, enz. Daarnaast zijn de bestaande gegevens (waaronder comparatieve gegevens) over het gebruik van continue infusie ten opzichte van intermitterende infusie niet doorslaggevend.

Daarom kon het CHMP geen concrete doseringsaanbevelingen voor continue infusie opnemen in de SPC van vancomycine voor IV-gebruik.

Het CHMP beoordeelde ook de optimale manier om de sterkte en dosering van geneesmiddelen die vancomycine bevatten, uit te drukken. Aangezien het in de klinische praktijk in de EU gebruikelijk is bij het voorschrijven van dit geneesmiddel uit te gaan van milligrammen, was het CHMP van mening dat het gebruik om geneesmiddelen die vancomycine bevatten te etiketteren op basis van gewicht, d.w.z. milligrammen, moet worden voortgezet. Om ervoor te zorgen dat de vastgestelde therapeutische dosis in termen van IE (sterkte) wordt aangehouden, en zoals aangegeven in de vragen en antwoorden inzake de uitdrukking/vermelding van de sterkte in kwantitatieve en kwalitatieve samenstelling van geneesmiddelen die vancomycine bevatten (EMA/CHMP/QWP/667469/2015), moet de hoeveelheid (mg) werkzame stof in het geneesmiddel echter worden aangepast om de vermelde sterkte van het geneesmiddel in termen van IE te bereiken. Het CHMP beoordeelde ook de limieten voor aanverwante stoffen en onzuiverheden in de werkzame stof en in de eindproducten en concludeerde dat de limieten voor aanverwante componenten en onzuiverheden in de reeds goedgekeurde werkzame stof en in de eindproducten gekwalificeerd zijn. Bijlage 3 van de CHMP-richtlijn voor het vaststellen van specificaties voor aanverwante onzuiverheden in antibiotica zou van toepassing zijn op nieuwe werkzame stoffen en op nieuwe bronnen van bestaande werkzame stoffen. Als vancomycine in de monografie van de Europese Farmacopee van kracht wordt, zullen de limieten voor de onzuiverheden in de werkzame stof en de eindproducten, indien van toepassing, dienovereenkomstig moeten worden herzien.

Het CHMP beoordeelde ook de bestaande gegevens over bijwerkingen bij het gebruik van vancomycine, waarmee werd bevestigd dat het gebruik van vancomycine voor parenteraal gebruik in verband wordt gebracht met nefrotoxiciteit en ototoxiciteit, infusiegerelateerde bijwerkingen zoals ader- en weefseltoxiciteit alsook overgevoelighedsreacties. Het CHMP was van oordeel dat deze risico's tot een minimum kunnen worden beperkt door passende waarschuwingen en aanbevelingen in de productinformatie.

Tot slot werden er wijzigingen aangebracht in rubriek 5.1 en 5.2 om de huidige farmacokinetische en farmacodynamische gegevens weer te geven en in rubriek 1 en 2 om de hoeveelheid werkzame stof in het eindproduct (op basis van de sterkte uitgedrukt in IE) en de dosering en sterkte van geneesmiddelen die vancomycine bevatten (uitgedrukt in milligrammen) weer te geven. Het CHMP merkte op dat aanpassing van de EUCAST-breekpunten momenteel niet gerechtvaardigd is.

Concluderend is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die vancomycine bevatten die binnen het toepassingsgebied van deze procedure vallen onder normale gebruiksomstandigheden positief blijft, op voorwaarde dat de overeengekomen veranderingen in de productinformatie worden doorgevoerd zoals uiteengezet in bijlage III van het CHMP.

Het CHMP heeft derhalve de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de handelsvergunningen voor geneesmiddelen die vancomycine bevatten aanbevolen.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen, indien van toepassing

Overwegende hetgeen volgt:

- geneesmiddelen die vancomycine bevatten spelen een steeds belangrijker rol bij de behandeling van grampositieve bacteriële infecties;
- de bestaande productinformatie met inbegrip van de indicaties, doseringsaanbevelingen en farmacokinetische en farmacodynamische informatie voor geneesmiddelen die vancomycine bevatten in de EU moet worden herzien overeenkomstig de meest recente beschikbare informatie;
- het CHMP heeft krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG een baten-risicobeoordeling uitgevoerd voor geneesmiddelen die vancomycine bevatten, en alle beschikbare gegevens beoordeeld, waaronder reacties die tijdens de procedure door de vergunninghouders werden ingediend en aanbevelingen van het Comité Pediatrie (PDCO), de relevante CHMP-werkgroepen: de werkgroep infectieziekten (IDWP), de werkgroep farmacokinetiek (PKWP), de werkgroep kwaliteit (QWP), de werkgroep modellering en simulatie (MSWG), en externe deskundigen (het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST));
- het CHMP was van mening dat vancomycine een cruciale therapeutische optie is in verband met de behandeling van ernstige infecties (gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen, bot- en gewrichtsontstekingen, buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie, in het ziekenhuis opgelopen pneumonie met inbegrip van ventilatie-geassocieerde pneumonie, infectieuze endocarditis, acute bacteriële meningitis, bacteriëmie die optreedt in samenhang of vermoede samenhang met een van de bovengenoemde aandoeningen, perioperatieve antibacteriële profylaxe, peritonitis bij peritoneale dialyse en de behandeling van infectie met *Clostridium difficile*) veroorzaakt door grampositieve pathogenen, met name indien deze worden veroorzaakt door MRSA;
- het CHMP achtte de beschikbare gegevens toereikend om wijziging van de indicatie voor zowel oraal als parenteraal gebruik alsook van de dosering bij volwassenen en pediatrische patiënten, in overeenstemming met de klinische ervaring en de huidige therapeutische richtlijnen, te wijzigen;
- het CHMP was van mening dat de risico's op nefrotoxiciteit, ototoxiciteit, infusiegerelateerde bijwerkingen en overgevoelighedsreacties die bij vancomycine voor intraveneus gebruik werden waargenomen, tot een minimum kunnen worden beperkt door passende waarschuwingen en aanbevelingen in de productinformatie;
- het CHMP was van mening dat de farmacokinetische en farmacodynamische gegevens in de productinformatie moeten worden aangepast;
- het CHMP was van mening dat de hoeveelheid werkzame stof in het eindproduct wordt bepaald door en consistent gebaseerd is op de sterkte uitgedrukt in IE, en dat de dosis en sterkte van geneesmiddelen die vancomycine bevatten in milligrammen moeten blijven worden uitgedrukt;

concludeerde het CHMP dientengevolge dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die vancomycine bevatten die binnen het toepassingsgebied van deze procedure vallen onder normale gebruiksomstandigheden positief blijft, op voorwaarde dat de overeengekomen veranderingen in de productinformatie worden doorgevoerd.