

LIITE II

Euroopan lääkeviraston esittämät tieteelliset johtopäätökset ja perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Tazocin ja muita kauppanimiä (ks. liite I)

Tazocin lisättiin valmisteyhteenvedon yhdenmukaistamista koskevaan tuoteluetteloon, koska jäsenvaltioissa on annettu eriäviä kansallisia päätöksiä valmisteeseen hyväksymisestä. Piperasilliinatrium on puolisynteettinen ureidopenisilliini, jonka antibakteerinen kirjo on laaja ja jota käytetään *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerin ja muiden valmisteelle herkkien bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon. Sen kliinistä merkitystä on vahvistettu lisäämällä palautumaton β -laktamaasin estäjä (tatsobaktaami), joka suojaa piperasilliinia β -laktamaasia tuottavien bakteerien entsyymaattiselta hajotukselta, jolloin antibakteerinen kirjo laajenee. Tatsobaktaami on penisilliinisulfonihapon johdannainen, jolla on vastaavia β -laktamaasia estäviä ominaisuuksia kuin sulbaktamilla, joskin sitä pidetään tehokkaampana. Piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmä suhteessa 8:1 on lievien ja vakavien polymikrobiaalisten infektioiden, kuten vatsansisäisten, ihon ja pehmytkudoksen infektioiden, tehokas hoitokeino. Se on hyväksytty, ja sitä on myynnissä useiden grampositiivisten ja gramnegatiivisten aerobisten ja anaerobisten organismien aiheuttamien infektioiden hoitoon.

Myyntiluvan haltija tarttui tilaisuuteen yhtenäistää moduuli 3 ja toimitti päivitetyn yleisen laatutiivistelmän (Quality Overall Summary). Lääkevalmistekomitea päätti poistaa kolmoisyhdistelmän (lidokaiinin lihaksensisäinen annostelu) menettelyn puitteista ilmoituksen mukaisesti. Alustavan arvion jälkeen käsiteltiin useita luetteloita avoimista kysymyksistä. Lääkevalmistekomitean luonnosteluryhmä kutsuttiin koolle kahdesti.

Kohta 4.1: Käyttöaiheet

Myyntiluvan haltija ehdotti yhtenäistettyjen käyttöaiheiden luetteloa nykyisten ohjeistusten (valmisteyhteenvedosta annettu EY:n ohjeistus, syyskuu 2009, ja asiakirja CPMP/EWP/558/95 rev 1 - *Note for Guidance on Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections*, 2004) ja oman CDS-asiakirjansa perusteella. Lääkevalmistekomitea antoi yleisiä huomautuksia kohdasta 4.1 ja pani merkille, että ohjeistuksessa sanotaan, että käyttöaihe voidaan hyväksyä, jos kliiniset tiedot tukevat suotuisaa hyöty-riskisuhdetta ja heijastavat yleisesti esiintyvien infektioiden tyyppejä ja vakavuutta. Käyttöaiheiden on oltava infektiokohtaisia. Vaikka tiettyä ainetta voidaan käyttää tietyissä potilasalaryhmissä (kuten immuunipuutteisilla potilailla), käyttöaiheiden on silti oltava niin täsmällisiä kuin käytettävissä olevat tiedot sallivat. Tiettyjä käyttöaiheita käsitellään seuraavassa infektiokohtien mukaan ryhmiteltynä. Kaikissa käyttöaiheissa kliinisten käytäntöjen ja kansallisten hoitosuosituksen väliset erot on katettu lauseella: "*Viralliset ohjeet antibioottien asianmukaisesta käytöstä on huomioitava.*"

1. Alahengitystieinfektiot

Lääkevalmistekomitea arvioi toimitetut tiedot, mutta piti termejä "hengitystieinfektio" ja "alahengitystieinfektio" epätarkkoina ja katsoi, että niiden täsmällinen merkitys on avoin tulkinnalle. Siksi lääkevalmistekomitea jakoi tämän käyttöaiheen avohoitokeuhkokuumeeksi ja sairaalakeuhkokuumeeksi, johon lukeutuu myös hengityskonehoitoon liittyvä keuhkokuume.

Avohoitokeuhkokuumeeseen osalta lääkevalmistekomitea pani merkille, että alkuperäisen myyntilupahakemuksen yhteydessä toimitettuihin tutkimuksiin, joissa ei tehty vertailua, osallistui potilaita, joilla oli hengitystieinfektio, kuten alahengitystieinfektio tai kroonisen keuhkoputkentulehduksen äkillinen paheneminen. Lääkevalmistekomitea katsoi, että kroonisen keuhkoputkentulehduksen äkillistä pahenemista ei voida hyväksyä, sillä paremmuuden osoittava tutkimusta ei ole tehty.

Sairaalakeuhkokuumeeseen osalta lääkevalmistekomitea pani merkille toimitetut vertailevat tutkimukset, joihin osallistuvilla potilailla oli ainoastaan sairaalakeuhkokuume, sairaalakeuhkokuume mukaan luettuna hengityskonehoitoon liittyvä keuhkokuume tai ainoastaan hengityskonehoitoon liittyvä keuhkokuume. Kyseisissä tutkimuksissa käytettiin useita Tazocinin annosohjelmia ja useita vertailulääkkeitä, joita annettiin eri tutkimuksissa joko yhdessä aminoglykosidin kanssa tai ilman. Todisteet viittaavat siihen, että kahdeksan tai mieluummin 6 tunnin välein annosteltu 4,5 grammaa

takaa riittävän tehon sairaalakeuhkokuumeetta ja hengityskonehoitoon liittyvä keuhkokuumeetta sairastavilla potilailla. Siksi lääkevalmistekomitea piti todisteita riittävinä tukemaan Tazocinin käyttöä sairaalakeuhkokuumeen ja hengityskonehoitoon liittyvän keuhkokuumeen hoidossa.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että myyntiluvan haltija toimitti tyydyttävät todisteet Tazocinin tehosta alahengitystieinfektioiden hoidossa. Lääkevalmistekomitea piti Tazocinia erittäin hyödyllisenä, sillä sen antibakteerinen kirjo on laaja ja kattaa monia grampositiivisia ja gramnegatiivisia patogeneeneja, anaerobeja sekä useita sairaalainfektioissa yleisesti esiintyviä organismeja, jotka ovat resistenttejä useille lääkevalmisteille. Siksi kyseistä lääkettä ei pidä käyttää lievissä infektioissa, joihin on käytettävissä sitä soveltuvampia vaihtoehtoja, vaan vakavasti sairailta potilailla, joiden avohoitokeuhkokuume vaatii sairaalahoitoa. Lääkevalmistekomitea otti huomioon laajan kliinisen kokemuksen ja yhtyi tietojen rajallisuudesta huolimatta luonnosteluryhmänsä kantaan, että Tazocin kattaa useimmat avohoitokeuhkokuumeetta, sairaalakeuhkokuumeetta ja hengityskonehoitoon liittyvä keuhkokuumeetta aiheuttavat organismit. Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan yhtenäistetyt käyttöaiheen:

"Vakava keuhkokuume, mukaan lukien sairaalakeuhkokuume ja hengityskonehoitoon liittyvä keuhkokuume".

2. Virtsatieinfektiot

Lääkevalmistekomitea arvioi toimitetut tiedot ja otti huomioon, että virtsatieinfektiot on mainittu käyttöaiheeksi useimmissa jäsenvaltioissa ja että joissakin valmisteyhteenvedoissa käyttöaihe on rajattu koskemaan komplisoituneita virtsatieinfektioita. Useat kliiniset tutkimukset, Tazocinin farmakokineettisten ominaisuudet ja antibakteerinen kirjo osoittavat lääkeaineen tehon kyseisessä käyttöaiheessa, mutta lääkevalmistekomitea pani myös merkille, että komplisoitumattomat virtsatieinfektiot ovat hyvin yleisiä ja niiden hoitoon suositellaan kansainvälisissä ohjeistuksissa useita vaihtoehtoja, joihin Tazocin ei yleensä lukeudu. Kuten edellä on mainittu, piperasilliini-tatsobaktaamin käyttö tulisi rajata tilanteisiin, joissa laajakirjoisen aineen käyttö on todella tarpeen, eikä sitä siis tulisi käyttää lievien infektioiden hoitoon. Siksi lääkevalmistekomitea katsoi, että Tazocin ei sovellu komplisoitumattomien virtsatieinfektioiden rutiinihoitoon. Sen sijaan esitettiin käyttöaiheen rajaamista komplisoituneisiin virtsatieinfektioihin ja pyelonefriittiin äskettäin yhtenäistettyjen valmisteiden sekä kliinisen käytännön mukaisesti. Lääkevalmistekomitea päätti luonnosteluryhmän kanssa käytyjen keskustelujen ja kaikkien käytettävissä olevien tietojen perusteella rajata käyttöaiheen ja hyväksyä seuraavan käyttöaiheen:

"Komplisoituneet virtsatieinfektiot (mukaan lukien pyelonefriitti)".

3. Maha-suolikanavan, sapen ja vatsan infektiot

Lääkevalmistekomitea arvioi toimitetut tiedot ja otti huomioon, että käyttöaihe vatsansisäiset infektiot oli käytössä kaikissa jäsenvaltioissa, joskin käyttöaiheen sanamuoto vaihteli. Lääkevalmistekomitea muutti myyntiluvan haltijan ehdotuksen nykyisten ohjeistusten mukaiseksi ja katsoi, että käytettävissä olevat todisteet tukevat riittävästi Tazocinin käyttöä kyseisessä käyttöaiheessa annostuksella 4,5 grammaa 8 tunnin välein. Lääkevalmistekomitea päätti luonnosteluryhmän kanssa käytyjen keskustelujen ja kaikkien käytettävissä olevien tietojen perusteella rajata käyttöaiheen ja hyväksyä seuraavan käyttöaiheen:

"Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot".

4. Ihon ja pehmytkudoksen infektiot

Lääkevalmistekomitea arvioi toimitetut tiedot, mutta pani merkille, että kaikissa vertailevissa tutkimuksissa käytettiin alun perin Yhdysvalloissa hyväksyttyä annosohjelmaa 3,375 grammaa 6 tunnin välein. Lääkevalmistekomitea katsoi, että Tazocin vaikuttaa tutkimusten perusteella tehokkaalta komplisoituneiden ihon ja pehmytkudosten infektioiden (SSTI) hoitokeinolta ja että Tazocinin turvallisuus ja teho SSTI:n hoidossa on hyvin perusteltu useiden kliinisten tutkimusten, tieteellisten yhdistysten antamien hoito-ohjeiden sekä kliinisen käytännön suomen kokemuksen perusteella. Myyntiluvan haltijan ehdottama sanamuoto ei kuitenkaan vastannut yleistä eurooppalaista terminologiaa tai useita äskettäin valmistuneita geneerisiä valmisteita koskevaa sanamuotoa. Lääkevalmistekomitea päätti luonnosteluryhmän kanssa käytyjen keskustelujen ja kaikkien käytettävissä olevien tietojen perusteella rajata käyttöaiheen ja hyväksyä seuraavan käyttöaiheen:

"Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot (mukaan lukien diabeettiset jalkainfektiot)".

5. Neutropenipotilaiden infektiot

Lääkevalmistekomitea otti huomioon toimitetut tiedot. Lääkevalmistekomitea päätti luonnosteluryhmän kanssa käytyjen keskustelujen ja kaikkien käytettävissä olevien tietojen perusteella muuttaa käyttöaiheen sanamuotoa ja hyväksyä seuraavan käyttöaiheen:

"Tazocinia voidaan käyttää kuumeisten neutropenipotilaiden hoidossa, kun syyksi epäillään bakteeri-infektiota."

6. Sepsis ja bakteremia

Lääkevalmistekomitea otti huomioon toimitetut tiedot ja katsoi, että useat tutkimukset ovat osoittaneet Tazocinin turvallisuuden ja tehon sepsispotilaiden hoidossa ja että tällaisissa tilanteissa laajakirjoisten aineiden, kuten piperasilliini-tatsobaktaamin, käyttö on hyvin yleistä kliinisessä käytännössä. Lääkevalmistekomitea pani merkille, että käyttöaihetta tukevat todisteet ovat lähinnä peräisin kuumeista neutropeniaa koskevista tutkimuksista ja että vain noin neljännes eri kokeisiin osallistuneista potilaista kärsi bakteremiasta. Todettiin, että piperasilliini-tatsobaktaamin teho oli vastaava kuin tutkimuksissa käytetyn vertailulääkkeen ja että kaikilla bakteremiasta kärsivillä potilailla oli lisäksi vähintään yksi toinen käyttöaihe. Yhdistettyyn analyysiin kuului potilaita, joiden veriviljelyn tulos oli positiivinen, mutta näitä potilaita ei ollut määritetty yhdessäkään tutkimuksessa etukäteen, joten on hyvin todennäköistä, että useimmat heistä eivät vastaa sepsiksen määrittystä. Kun otetaan huomioon lääkevalmistekomitean luonnosteluryhmän kanta ja takautuvan analysoinnin hankaluus, lääkevalmistekomitea katsoi tietojen rajallisuudesta huolimatta, että piperasilliini-tatsobaktaamin antibakteerinen kirjo on laaja, joten se soveltuu bakteremian hoitoon. Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan yhtenäistetyn käyttöaiheen:

"Bakteremiapotilaiden hoito, kun bakteremia liittyy tai sen epäillään liittyvän edellä mainittuihin infektioiden".

7. Gynekologiset infektiot, mukaan lukien synnytyksen jälkeinen endometriitti ja sisäsynnytintulehdus

Lääkevalmistekomitea otti huomioon toimitetut tiedot, mutta ei katsonut niiden tukevan riittävästi tätä laajaa käyttöaihetta tai mitään sen versiota. Niinpä lääkevalmistekomitea poisti kyseisen käyttöaiheen.

8. Luu- ja nivelinfektiot

Lääkevalmistekomitea otti huomioon toimitetut tiedot ja sen, että käyttöaihe luu- ja nivelinfektiot oli hyväksytty noin puolessa EU:n jäsenmaista. Yksittäinen tutkimus, joka tuki Tazocinin alkuperäistä eurooppalaista hakemusta käyttöaiheeseen luu- ja nivelinfektiot, oli kuitenkin avoin tutkimus, jossa ei tehty vertailua, eikä lisätietoja mistään vertailevista tutkimuksista toimitettu. Piperasilliini-tatsobaktaamin kudospenetraatiota kuvattiin kolmen kerta-annostutkimuksen tuloksilla, mutta kyseiset tiedot eivät yksinään riittä tukemaan esitettyä käyttöaihetta. Vaikka farmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, että piperasilliinin ja tatsobaktaamin pitoisuudet luussa ja nivelkudoksessa ovat riittävät valmisteelle herkkien organismien aiheuttamien infektioiden enemmistön hoitoa silmällä pitäen, käytettävissä olevia kliinisiä asiakirjoja pidetään liian rajallisina, eikä niiden katsota perustelevan käyttöaihetta luu- ja nivelinfektioiden hoito. Niinpä lääkevalmistekomitea poisti kyseisen käyttöaiheen.

9. Vastasyntyneet ja lapset

Lääkevalmistekomitea otti huomioon toimitetut tiedot ja katsoi, että aikuisia koskevat tiedot olivat asianmukaisia ja että teho voidaan farmakokineettisten tietojen perusteella laajentaa koskemaan lapsia. Koska lapsia koskevat kliiniset tiedot ovat hyvin vähäisiä ja ne on lähinnä pääteltävä aikuisväestön tiedoista, aikuisille hyväksytyt käyttöaiheet vaikuttavat lapsia koskevien käyttöaiheiden hyväksyntään. Lääkevalmistekomitea katsoi toimitettujen tietojen sekä piperasilliini-tatsobaktaamin turvallisuudesta ja tehosta neutropeniaa sairastavilla ja sairastamattomilla lapsilla saadun kliinisen kokemuksen perusteella, että neutropeniaa sairastavien lasten lisääminen käyttöaiheisiin on perusteltua. Kliinistä kokemusta on saatu paljon kuumeista neutropeniaa, jonka syyksi epäillään bakteeri-infektiota, sairastavien aikuisten ja yli 2-vuotiaiden lasten hoidosta, usein yhdessä aminoglykosidin kanssa, ja piperasilliini-tatsobaktaamin turvallisuus immunokompetenteilla potilailla on dokumentoitu hyvin. Aikuisilla ja lapsilla tehtyjen vertailevien tutkimusten kliiniset ja farmakokineettiset tiedot sekä laaja kliininen kokemus yli 2-vuotiailla lapsilla tukevat myös turvallisuutta ja tehoa lapsipotilaiden vatsansisäisten infektioiden hoidossa. Lääkevalmistekomitea muutti tämän käyttöaiheen sanamuodon vastaamaan päätutkimuksen tutkimusväestöä, vallitsevaa käytäntöä ja aikuisia koskevaa käyttöaihetta. Niinpä lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan yhtenäistetyn käyttöaiheen:

"2–12-vuotiaat lapset

- komplisoituneet vatsansisäiset infektiot

Tazocinia voidaan käyttää kuumeisten neutropeniaa sairastavien lasten hoidossa, kun syyksi epäillään bakteeri-infektiota."

Kohta 4.2: Annostus ja antotapa

Antotavaksi lääkevalmistekomitea suositteli 30 minuutin laskimonsisäistä infuusiota. Suositus perustuu tehon ja sen ajan, jolloin vapaa lääkepitoisuus veressä ylittää organismin MIC-arvon ($T > MIC$), väliseen suhteeseen. Jos infektion aiheuttaneiden bakteerien MIC-arvo on korkea, annosteluväliä on pienennettävä, mutta annosteluväliä voidaan harventaa, jos bakteerit ovat hyvin herkkiä valmisteelle. Aikuisten ja nuorten (yli 12-vuotiaiden) annostus määräytyy infektion vakavuuden ja sijainnin sekä käyttöaiheen mukaan. Lääkevalmistekomitea hyväksyi annostuksen 4 g piperasilliinia / 0,5 g tatsobaktaamia 6–8 tunnin välein. Lääkevalmistekomitea esitti annokset myös taulukkomuodossa. Lääkevalmistekomitea päätti myös, että annosta ei ole tarpeen mukauttaa maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Lääkevalmistekomitea hyväksyi 2–12-vuotiaiden lasten, joiden munuaiset toimivat normaalisti, annokseksi 80/10 mg/kg 6 tunnin välein, kun potilaalla on neutropenia, ja 100/12,5 mg/kg 8 tunnin välein, kun potilaalla on komplisoitunut vatsansisäinen infektio. Lääkevalmistekomitea hyväksyi maininnan, että hoidon kesto on useimmissa käyttöaiheissa yleensä 5–14 vuorokautta mutta hoidon kesto määräytyy infektion vakavuuden, patogeenin tai patogeenien sekä potilaan kliinisen ja bakteriologisen parantumisen perusteella. Lääkevalmistekomitea hyväksyi yhtenäistetyn sanamuodon kohtaan 4.2.

Kohta 4.3: Vasta-aiheet

Tieto yliherkkyydestä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille sekä luokkakohtaisesta yliherkkyydestä β -laktaameille ja β -laktamaasin estäjille lisättiin, ja myyntiluvan haltija esitti yhtenäistettyä sanamuotoa voimassa olevan CDS-asiakirjan perusteella. Lääkevalmistekomitea hyväksyi yhtenäistetyn sanamuodon kohtaan 4.3.

Kohta 4.4: Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Myyntiluvan haltijan ehdotus oli CDS-asiakirjan mukainen. Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen, mutta vaati siihen joitakin lisäyksiä. Tämä koskee erityisesti varoitusta käytöstä potilailla, joilla penisilliineihin kuulumattomat β -laktaamit eivät ole aiheuttaneet vakavia yliherkkyyssreaktioita mutta ovat saattaneet aiheuttaa lieviä reaktioita, sekä pseudomembranoottiseen koliittiin liittyvän varoituksen täydentämistä. Resistenttien organismien kehittymistä koskeva huomautus lisättiin. Lääkevalmistekomitea hyväksyi yhtenäistetyn sanamuodon kohtaan 4.4.

Kohta 4.5: Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Myyntiluvan haltija luetteli seuraavat yhteisvaikutukset: ei-depolarisoivat lihasrelaksantit, suun kautta otettavat antikoagulantit, metotreksaatti, probenesidi, aminoglykosidit ja vankomysiini. Lisäksi esitettiin katsaus kohdan 4.5 kansallisesti hyväksytyjen sanamuotojen eroista. Myyntiluvan haltija ehdotti yhtenäistettyä, CDS-asiakirjan mukaista kohtaa 4.5. Lääkevalmistekomitea hyväksyi yhteisvaikutustutkimuksista käytettävissä olevat tiedot ja hyväksyi yhtenäistetyn sanamuodon kohtaan 4.5.

Kohta 4.6: Fertiliteetti, raskaus ja imetys

Myyntiluvan haltija totesi, että kohdan 4.6 "Raskaus ja imetys" sisältö oli sama kaikissa maissa, joskin sanamuodot vaihtelivat hieman. Myyntiluvan haltija ehdotti CDS-asiakirjan mukaista sanamuotoa. Lääkevalmistekomitea piti myyntiluvan haltijan toimittamia perusteita hyväksyttävänä, mutta lisäsi maininnan tutkimuksista, joissa eläimillä ilmeni kehitystoksisuutta. Lääkevalmistekomitea hyväksyi yhtenäistetyn sanamuodon kohtaan 4.6.

Kohta 4.7: Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Myyntiluvan haltija ehdotti CDS-asiakirjan mukaista sanamuotoa. Lääkevalmistekomitea hyväksyi muutetun yhtenäistetyn sanamuodon kohtaan 4.7.

Kohta 4.8: Haittavaikutukset

Myyntiluvan haltija ei ilmoittanut merkittävistä eroista kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenvetojen kohdassa 4.8. Useissa jäsenvaltioissa käytettiin vanhentuneita sanamuotoja elinluokituksessa ja haittavaikutusten yleisyyksissä oli joissakin tapauksissa eroja. Myyntiluvan haltija toimitti katsauksen kansallisesti hyväksytyjen sanamuotojen eroista ja ehdotti tähän kohtaan yhtenäistettyä sanamuotoa, joka on päivitetty voimassa olevan MedDRA-terminologian mukaisesti. Kohta 4.8 vastaa kaikissa maissa myyntiluvan haltijan CDS-asiakirjaa. Lääkevalmistekomitea kelpuutti perusteet, jotka myyntiluvan haltija toimitti ehdotetun sanamuodon tueksi, ja hyväksyi yhtenäistetyt sanamuodon kohtaan 4.8.

Kohta 4.9: Yliannostus

Myyntiluvan haltija toimitti katsauksen merkillä panemistaan eroista kohdan 4.9 hyväksytyissä sanamuodoissa ja ehdotti yhtenäistettyä, CDS-asiakirjan mukaista sanamuotoa. Lääkevalmistekomitea piti myyntiluvan haltijan perusteluja hyväksyttävänä, mutta lisäsi lauseen hoidon keskeyttämisestä yliannostustapauksessa ja vasta-aineen puuttumisesta. Lääkevalmistekomitea hyväksyi yhtenäistetyt sanamuodon kohtaan 4.9.

Kohta 5.1: Farmakodynamiikka

Myyntiluvan haltija ilmoitti, että kaikissa maissa on esitetty kaikki vaaditut tiedot, mutta yksityiskohtaisuuden taso vaihtelee. Kaikissa jäsenvaltioissa on käytössä sama pienin bakteerien kasvun estävä lääkepitoisuus (MIC), joka perustuu Yhdistyneen kuningaskunnan raja-arvoihin, mutta tietojen esitystavassa ja herkkiä organismeja koskevassa yhteenvedossa/luettelossa on pieniä eroja kansallisten hyväksyntöjen ja eri hyväksymisajankohtien vuoksi. Myyntiluvan haltija toimitti vain in vitro -tietoja tämän kohdan tueksi ja määrittä patogeeneit, joihin lääkeaineen kliininen teho on osoitettu kliinisissä kokeissa. Lääkevalmistekomitea vaati, että tämä kohta on kirjoitettava kokonaan uudestaan siten, että se vastaa täsmällisesti voimassa olevaa ohjeistusta (*NfG on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections CPMP/EWP/558/95 rev 1*) eikä lajien luettelo ole liian lavea. Ainoastaan EUCASTin hyväksymät MIC-raja-arvot ja vain hyväksyttyä käyttöaihetta vastaavat lajit luuteltiin. Myyntiluvan haltija muutti taulukkoa yleisesti herkistä lajeista. Lääkevalmistekomitea hyväksyi muutetun ehdotuksen ja hyväksyi yhtenäistetyt sanamuodon kohtaan 5.1.

Kohta 5.2: Farmakokinetiikka

Myyntiluvan haltija ilmoitti, että kaikissa jäsenvaltioissa on esitetty vaaditut tiedot, mutta yksityiskohtaisuuden taso vaihtelee. Myyntiluvan haltija ehdotti CDS-asiakirjan mukaista sanamuotoa ja esitti ehdotusta tukevia tietoja. Yhtenäistetty sanamuoto hyväksyttiin kohtaan 5.2.

Kohta 5.3: Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Myyntiluvan haltija ilmoitti, että kaikissa jäsenvaltioissa on esitetty vaaditut tiedot, mutta yksityiskohtaisuuden taso vaihtelee. Myyntiluvan haltija ehdotti yhtenäistettyä, CDS-asiakirjan mukaista sanamuotoa. Lääkevalmistekomitea sisällytti vain lääkkeen määääjiä koskevat prekliiniset tiedot ja lisäksi äskettäin EU:n menettelyissä hyväksyttyä tekstiä vastaavat nykyiset tiedot valmisteen lisääntymistoksisuudesta sekä yhteenvedon julkaistuiista tiedoista, jotka koskevat piperasilliinin ja tatsobaktaamin lisääntymistoksisuuden testaamista. Myyntiluvan haltija hyväksyi tämän, ja lääkevalmistekomitea hyväksyi yhtenäistetyt sanamuodon kohtaan 5.3.

Kohta 6: Farmaseuttiset tiedot

Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotukset ja hyväksyi yhtenäistetyt sanamuodot kohtaan 6.1 Apuaineet, kohtaan 6.2 Yhteensopimattomuudet, kohtaan 6.3 Kesto aika, kohtaan 6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet, kohtaan 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä kohtaan 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet.

Moduuli 3

Myyntiluvan haltija toimitti CMC-tietojen eroja koskevan asiakirjan, jossa kuvattiin kaikkiin voimassa oleviin kansallisiin asiakirjoihin tehdyt muutokset. Myyntiluvan haltija toimitti kaikkien kolmen lääkeaineen valmistajan (kaksi piperasilliinin valmistajaa ja yksi tatsobaktaamin valmistaja) yleiset tiedot sekä käsitteli valmistusta, lääkeaineen tarkastusta, viitestandardia tai -materiaaleja, pakkauksen

sulkemistapaa ja vakautta koskevia tietoja. Lääkevalmisteen osalta myyntiluvan haltija käsitteli lääkevalmisteen kuvausta ja koostumusta, farmaseuttista kehitystyötä, valmistusta, apuaineiden tarkastusta, lääkevalmisteiden tarkastusta, viitestandardia, pakkauksen sulkemistapaa ja vakautta. Myyntiluvan haltijan esitys hyväksyttiin useiden lisäselvitysten jälkeen, ja lääkevalmistekomitea hyväksyi yhtenäistetyn moduulin 3. Moduuli 2 (laatutiivistelmä) päivitettiin myös moduulin 3 mukaisesti.

Perusteet valmisteyhteenvedojen, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- menettelyn kohteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistaminen
- myyntiluvan haltijoiden ehdottama valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste on arvioitu esitettyjen asiakirjojen ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun pohjalta

CHMP suositteli niiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste esitetään Tazocinia ja muita kauppanimiä (ks. liite I) koskevassa liitteessä III.