

II PRIEDAS

Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio pakeitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Tazocin ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio įvertinimo bendroji santrauka

Dėl valstybių narių priimtų skirtingų nacionalinių sprendimų dėl Tazocin rinkodaros teisės suteikimo, Tazocin buvo įtrauktas į preparatų, kurių preparato charakteristikų santraukas reikia suderinti, sąrašą. Piperacilino natrio druska yra pusiau sintetinis plataus antibakterinio veikimo spektro ureidopenicilinių grupės antibiotikas, kuriuo gydomos *Pseudomonas aeruginosa* ir kitų jautrių bakterijų sukeltos infekcijos. Šio antibiotiko įtaka klinikinėje praktikoje sustiprėjo jį papildžius negrįžtamuju β-laktamazių inhibitoriumi (tazobaktamu), kuris apsaugo piperaciliną nuo β-laktamazės gaminančių bakterijų sukeltimo fermentinio skilimo ir taip išplečia jo antimikrobinio veikimo spektrą. Tazobaktamas yra penicilino rūgšties sulfono darinys, turintis β-laktamazių inhibitoriaus savybių, panašių į sulbaktamo savybes (nors jis laikomas stipresniu inhibitoriumi). Piperacilino ir tazobaktamo deriniu (šių medžiagų santykis – 8:1) veiksmingai gydomos vidutinio sunkumo arba sunkios formos polimikrobinės infekcijos, įskaitant pilvo ertmės, odos ir minkštųjų audinių infekcijas; šio preparato rinkodaros teisė suteikta ir juo prekiaujama pagal gramteigiamų ir gramneigiamų aerobinių ir anaerobinių organizmų sukeltų infekcijų gydymo indikaciją.

Rinkodaros teisės turėtojas pasinaudojo galimybe suderinti 3 modulį ir pateikė atnaujintą Bendrąją kokybės santrauką (angl. *Quality Overall Summary*, QOS). Atsižvelgdamas į pranešimą, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) nusprendė į šią procedūrą neįtraukti trigubo derinio (vartojamo į raumenį kartu su lidokainu). Po pradinio vertinimo aptarti keli neišspręstų klausimų sąrašai. CHMP rengimo grupė buvo sušaukta du kartus.

4.1 skyrius. Terapinės indikacijos

Rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė suderintų indikacijų sąrašą, remdamasis šiuo metu galiojančiomis gairėmis (2009 m. rugsėjo mėn. EB gairėmis dėl preparato charakteristikų santraukos ir pranešimu dėl bakterinėms infekcijoms gydyti skirtų vaistinių preparatų vertinimo rekomendacijų (*CPMP/EWP/558/95 rev 1*, angl. *Note for Guidance on Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections*, 2004) ir rinkodaros teisės turėtojo Pagrindinė specifikacija (angl. *Core data sheet*, CDS). CHMP pateikė bendrąsias pastabas dėl 4.1 skyriaus, atkreipdamas dėmesį į tai, kad pagal pranešimą dėl rekomendacijų indikaciją galima suteikti, jeigu klinikiniai duomenys patvirtina palankų naudos ir rizikos santykį ir apima infekcijų, su kuriomis paprastai susiduriama, rūšių ir jų sunkumo spektrą. Indikacijos turi būti susijusios su tam tikra infekcija (infekcijos pažeista kūno dalimi). Jeigu vaistą galima naudoti tam tikrose pacientų subpopuliacijose (pvz., imuniteto sutrikimų turintiems pacientams gydyti), vis tiek būtina suformuluoti kuo konkretesnes indikacijas, atsižvelgiant į turimus duomenis. Toliau aptariamos konkrečios indikacijos pagal infekcijos vietą. Kalbant apie visas indikacijas, klinikinės praktikos ir nacionalinių gydymo rekomendacijų skirtumai suvienodinami šiuo sakiniu „Reikėtų atsižvelgti į oficialias rekomendacijas dėl tinkamo antibiotikų vartojimo“.

1. Apatinių kvėpavimo takų infekcijos

CHMP įvertino pateiktus duomenis, bet nusprendė, kad terminai „kvėpavimo takų infekcija“ ir „apatinių kvėpavimo takų infekcijos“ yra abstraktūs ir kad galima skirtingai suprasti jų tikslią reikšmę, todėl padalijo diskusiją į dvi dalis – dėl bendruomenėje įgytos pneumonijos (BIP) ir hospitalinės pneumonijos (HP), įskaitant su plaučiu ventiliatoriumi susijusią pneumoniją (PVSP).

Dėl BIP – atkreipė dėmesį, kad teikiant pirminę rinkodaros teisės paraišką pateikti nepalyginamieji tyrimai buvo atlikti dalyvaujant pacientams, kurie sirgo kvėpavimo takų infekcijomis, įskaitant apatinių kvėpavimo takų infekcijas ir lėtinio bronchito paūmėjimą (LBP). CHMP nusprendė, kad LBP indikacijai negalima pritarti, kadangi nebuvo atliktas pranašumo tyrimas.

Dėl HP – CHMP susipažino su pateiktais palyginamaisiais tyrimais, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys tik HP, HP, įskaitant PVSP, arba tik PVSP. Šių tyrimų metu buvo taikomi skirtingi gydymo Tazocin režimai ir naudojami įvairūs palyginamieji preparatai, kurių kiekvienas – skirtinguose tyrimuose – buvo skiriamas kartu su aminoglikozidu arba be jo. Įrodymų visuma leidžia manyti, kad 4,5 g dozė, vartojama kas 8 arba geriau kas 6 val., yra pakankamai veiksminga gydant HP ir PVSP sergančius pacientus. Todėl CHMP nusprendė, kad pakanka įrodymų Tazocin naudojimui gydant HP ir PVSP pagrįsti.

CHMP padarė išvadą, kad rinkodaros teisės turėtojas pateikė pakankamai įrodymų, kad Tazocin yra veiksmingas gydant apatinių kvėpavimo takų infekcijas. CHMP nuomone, Tazocin yra labai naudingas vaistas dėl savo plataus antibakterinio veikimo, įskaitant poveikį gramteigiamiesiems ir gramneigiamiesiems ligų sukėlėjams, anaerobams ir keliems daugeliui vaistų atspariems organizmams, kurių paprastai aptinkama esant nosokominėms infekcijoms. Būtent dėl šios priežasties, šio vaisto nereikėtų vartoti sergant lengvesnės formos infekcijomis, kurias galima gydyti tinkamesnėmis pakaitinėmis priemonėmis, o naudoti tik sunkiai sergantiems pacientams gydyti, kai dėl BĮP pacientą būtina hospitalizuoti. Taigi, pritardamas CHMP rengimo grupės nuomonei, atsižvelgdamas į gausią klinikinę patirtį ir nepaisydamas nedidelės duomenų apimties, CHMP nusprendė, kad Tazocin veikia daugumą organizmų, kurie sukelia sunkios formos BĮP, HP ir PVSP. CHMP patvirtino šią suderintą indikaciją:

„Sunkios formos plaučių uždegimas, įskaitant hospitalinę pneumoniją ir su plaučių ventiliatoriumi susijusią pneumoniją“.

2. Šlapimo takų infekcijos

CHMP įvertino pateiktus duomenis ir atkreipė dėmesį į tai, kad daugumos valstybių narių preparato charakteristikų santraukose indikacijų sąrašė nurodytos šlapimo takų infekcijos, o kai kuriose kitose santraukose – tik komplikuotos šlapimo takų infekcijos. Atsižvelgiant į daugelį klinikinių tyrimų, Tazocin farmakokinetines savybes ir jo antibakterinio veikimo spektrą, pagal šią indikaciją vartojamas vaistas yra veiksmingas, tačiau CHMP taip pat atkreipė dėmesį, kad nekomplikuotos šlapimo takų infekcijos yra labai paplitusios ir pagal tarptautinius rekomendacijų dokumentus rekomenduojamos kelios galimos gydymo priemonės, paprastai neskiriant Tazocin. Kaip minėta pirmiau, piperacilino ir tazobaktamo derinį reikėtų pasilikti tiems atvejams, kai tikrai reikia plataus veikimo spektro vaisto, t. y. nenaudoti jo ne sunkios formos infekcijoms gydyti. Todėl CHMP nusprendė, kad Tazocin netinkamas įprastam nekomplikuotų šlapimo takų infekcijų gydymui. Atsižvelgiant į kitus preparatus, kurių informaciniai dokumentai buvo neseniai suderinti, ir vadovaujantis klinicine praktika, buvo pasiūlyta siauresnė indikacija – komplikuotos šlapimo takų infekcijos ir pielonefritas. Po diskusijų su CHMP rengimo grupe, atsižvelgdamas į visus turimus duomenis, CHMP nusprendė susiaurinti indikaciją ir patvirtino tokią indikacijos formulotę:

„Komplikuotos šlapimo takų infekcijos (įskaitant pielonefritą)“.

3. Virškinimo trakto, tulžies ir pilvo infekcijos

CHMP įvertino pateiktus duomenis ir atkreipė dėmesį į tai, kad visos susijusios valstybės narės į preparato charakteristikų santrauką įtraukė pilvo ertmės infekcijų indikaciją, nors tiksli jos formulotė skyrėsi. CHMP peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymą suderinti indikaciją atsižvelgiant į dabartines gaires ir nusprendė, kad turimi įrodymai patvirtina, kad pagal šią indikaciją gydomiems pacientams reikia skirti po 4,5 g Tazocin kas 8 val. Po diskusijų su CHMP rengimo grupe, atsižvelgdamas į visus turimus duomenis, CHMP nusprendė susiaurinti indikaciją ir patvirtino tokią indikacijos formulotę:

„Komplikuotos pilvo ertmės infekcijos“.

4. Odos ir minkštųjų audinių infekcijos

CHMP įvertino pateiktus duomenis, tačiau atkreipė dėmesį, kad visi palyginamieji tyrimai atlikti taikant pradinį JAV patvirtintą gydymo režimą – 3,375 g kas 6 val. CHMP teigimu, tyrimai leidžia manyti, kad Tazocin yra veiksmingas gydant komplikuotas odos ir minkštųjų audinių infekcijas ir išreiškė nuomonę, kad Tazocin saugumą ir veiksmingumą gydant odos ir minkštųjų audinių infekcijas pagrindžia daugelis klinikinių tyrimų, akademinės bendruomenės parengtos gydymo gairės ir klinikinėje praktikoje sukaupta patirtis. Tačiau rinkodaros teisės turėtojo pasiūlyta formulotė neatitiko bendros europinės terminologijos ir kelių neseniai užbaigtų procedūrų dėl generinių vaistų metu vartotos formulotės. Po diskusijų su CHMP dokumentų rengimo grupe, atsižvelgdamas į visus tyrimus duomenis, CHMP nusprendė susiaurinti indikaciją ir patvirtino tokią indikacijos formulotę:

„Komplikuotos odos ir minkštųjų audinių infekcijos (įskaitant diabetinės pėdos infekcijas)“.

5. Neutropenija sergančių pacientų infekcijos

CHMP susipažino su pateiktais duomenimis. Po diskusijų su CHMP dokumentų rengimo grupe, atsižvelgdamas į visus turimus duomenis, CHMP nusprendė performuluoti indikaciją ir patvirtino tokią indikacijos formulotę:

„Preparatu Tazocin galima gydyti neutropenija sergančius pacientus, kurių karščiavimo galima priežastis yra bakterinė infekcija“.

6. Septicemija, bakteriemija

CHMP susipažino su pateiktais duomenimis ir pripažino, kad keli tyrimai įrodo Tazocin saugumą ir veiksmingumą gydant septicemiją sergančius pacientus ir kad plataus veikimo vaistai, kaip antai piperacilino ir tazobaktamo derinys, tokiais atvejais yra plačiai naudojami klinikinėje praktikoje. CHMP atkreipė dėmesį, kad daugiausia patvirtinamųjų įrodymų gauta atlikus tyrimus su febriline neutropenija sergančiais pacientais ir kad tik maždaug ketvirtadalis įvairiuose tyrimuose dalyvavusių pacientų sirgo bakteriemija. Atkreiptas dėmesys į tai, kad piperacilino ir tazobaktamo derinio veiksmingumas buvo panašus į tyrimo metu naudoto palyginamojo vaisto veiksmingumą ir kad visiems bakteriemija sergantiems pacientams buvo nustatyta dar viena ar kelios kitos indikacijos. Į bendrą analizę buvo įtraukti pacientai, kurių kraujo mėginių kultūrų tyrimo rezultatai buvo teigiami, tačiau nė viename iš tyrimų šie pacientai nebuvo iš anksto apibrėžti, todėl yra labai didelė tikimybė, kad dauguma iš šių pacientų neatitiktų sepsio kriterijų. Tačiau CHMP, atsižvelgdamas į CHMP dokumentų rengimo grupės nuomonę, nepaisydamas to, kad duomenų apie šią indikaciją yra labai nedaug ir pripažindamas sunkumus, kurių kyla atliekant retrospektyvinę analizę, laikėsi nuomonės, kad piperacilino ir tazobaktamo derinio antibakterinio veikimo spektras yra platus ir todėl jis yra tinkamas vaistas bakteriemijai gydyti. CHMP patvirtino šią suderintą indikaciją:

„Pacientų, sergančių bakteriemija, kuri susijusi arba gali būti susijusi su viena iš pirmiau išvardytų infekcijų, gydymas“.

7. Ginekologinės infekcijos, įskaitant po gimdyminį endometritą ir dubens uždegiminę ligą

CHMP susipažino su pateiktais duomenimis, tačiau nusprendė, kad patvirtinti deklaruojamą plačią indikaciją arba sąlyginį šios indikacijos variantą negalima. Todėl CHMP šią indikaciją išbraukė.

8. Kaulų ir sąnarių infekcijos

CHMP susipažino su pateiktais duomenimis ir atkreipė dėmesį, kad kaulų ir sąnarių infekcijų indikacija patvirtinta maždaug pusėje ES valstybių narių. Tačiau vienintelis tyrimas, kuris pateiktas su pirmine paraiška suteikti pagal kaulų ir sąnarių infekcijų indikaciją vartojamo Tazocin rinkodaros Europoje teisę, buvo atviras ne palyginamasis tyrimas, be to, nepateikta jokių papildomų duomenų iš palyginamųjų tyrimų. Pateikti trijų vienos dozės atvirų tyrimų, kuriais siekiama nustatyti piperacilino ir tazobaktamo penetracijos charakteristikas, rezultatai, tačiau vien šių duomenų nepakako deklaruojamai indikacijai patvirtinti. Nors farmakokinetiniai duomenys leidžia manyti, kad piperacilino ir tazobaktamo koncentracija kauliniame ir sinoviniame audinyje yra pakankama daugumai jautrių organizmų sukeltamų infekcijų gydyti, manoma, kad turimų klinikinių dokumentų yra pernelyg mažai ir jų nepakanka kaulų ir sąnarių infekcijų gydymo indikacijai pagrįsti. Todėl CHMP šią indikaciją išbraukė.

9. Naujagimiai ir vaikai

CHMP susipažino su pateiktais duomenimis ir nusprendė, kad suaugusiųjų tyrimo duomenys yra tinkami ir kad farmakokinetinę informaciją galima naudoti, siekiant ekstrapoliuoti veiksmingumą vaikų populiacijai. Kadangi klinikinių duomenų apie vaikus yra labai nedaug ir daugiausia jų bus gauta ekstrapoliavus duomenis iš suaugusiųjų populiacijos, šių indikacijų priimtinumui šioje populiacijoje įtakos turės suaugusiųjų populiacijoje pripažintos indikacijos. Atsižvelgdamas į pateiktus duomenis ir klinikinę patirtį, susijusią su piperacilino ir tazobaktamo derinio saugumu ir veiksmingumu gydant neutropeniją sergančius ir ja nesergančius vaikus, CHMP nusprendė, kad sprendimas į pediatriškas indikacijas įtraukti neutropeniją sergančių vaikų indikacijas yra pagrįstas. Sukaupta labai daug klinikinės patirties gydant neutropeniją sergančius suaugusiuosius ir vaikus nuo 2 metų, kurių galima karščiavimo priežastis buvo bakterinės infekcijos (dažnai preparatą skiriant kartu su aminoglikozidu), o piperacilino ir tazobaktamo derinio saugumas gydant imuniteto sutrikimų neturinčius pacientus išsamiai dokumentuotas. Kaip ir gydant vaikus nuo 2 metų sukaupta gausi klinikinė patirtis, klinikiniai ir farmakokinetiniai duomenys, gauti atlikus palyginamuosius tyrimus su suaugusiais ir vaikais, taip pat patvirtina šio derinio saugumą ir veiksmingumą gydant pilvo ertmės infekcijomis sergančius vaikus. CHMP patikslino indikacijos formuluotę, siekdamas, kad joje būtų atsižvelgta į pagrindinio tyrimo populiaciją ir dabartinę praktiką, ir suderino ją su suaugusiųjų indikacija. Taigi, CHMP patvirtino šias suderintas indikacijas:

„Vaikai nuo 2 iki 12 metų

- Komplikotos pilvo ertmės infekcijos.

Preparatu Tazocin galima gydyti neutropeniją sergančius vaikus, kurių karščiavimo galima priežastis yra bakterinė infekcija“.

4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo metodas

Dėl vartojimo metodo – atsižvelgdamas į veiksmingumo ir laiko, per kurį laisvo (nesurišto) vaisto koncentracija kraujyje viršija minimalią inhibicinę koncentraciją (MIK) ($T > MIK$), ryši, CHMP rekomendavo vaistą vartoti atliekant 30 min. trukmės infuziją. Gydant bakterijų, kurių MIK vertės yra didesnės, sukeliamas infekcijas vaisto dozes reikės vartoti dažniau, o jautresnių bakterijų sukeliams infekcijoms gydyti pakaks retesnio dozavimo. Suaugusiems pacientams ir paaugliams (nuo 12 metų) preparato dozavimas priklauso nuo infekcijos sunkumo ir vietos bei indikacijos. CHMP pritarė 4 g piperacilino ir 0,5 g tazobaktamo dozei, kuri skiriama kas 6–8 val. CHMP taip pat parengė dozių lentelę. Be to, CHMP sutarė, kad pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi, nebūtina koreguoti preparato dozės. Dėl vaikų nuo 2 iki 12 metų, kurių inkstų veikla nesutrikusi – CHMP pritarė, kad neutropenija sergantiems vaikams reikėtų skirti 80/10 mg/kg dozę kas 6 val., o sergantiems sunkiomis pilvo ertmės infekcijomis – 100/12,5 mg/kg kas 8 val. CHMP sutarė dėl teiginio, kad esant daugumai indikacijų įprasta gydymo trukmė yra 5–14 dienų, tačiau gydymą reikėtų tęsti tiek, kiek reikia, atsižvelgiant į infekcijos sunkumą, ligos sukėlėją (-us) ir paciento būklės pagerėjimą atsižvelgiant į klinikinius ir bakteriologinius rodiklius. Užbaigdamas, CHMP patvirtino suderintą 4.2 skyriaus formuluotę.

4.3 skyrius. Kontraindikacijos

Į skyrių įtraukta informacija apie padidėjusį jautrumą veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai pagalbinei medžiagai ir su tam tikromis preparatų klasėmis susijusį padidėjusį jautrumą β-laktamams ir β-laktamazių inhibitoriams, o rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė formuluotę, atitinkančią dabartinę bendrovės Pagrindinę specifikaciją. CHMP patvirtino suderintą 4.3 skyriaus formuluotę.

4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymas atitiko bendrovės Pagrindinę specifikaciją. CHMP pritarė rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymui, tačiau šiek tiek papildė tekstą, visų pirma, į jį įtraukdamas įspėjimą dėl preparato vartojimo pacientams, kuriems nepasireiškia sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos ne penicilinų grupės β-laktamams, tačiau galbūt yra pasireiškusios nesunkios reakcijos, ir jį papildydamas įspėjimu dėl pseudomembraninio kolito. Taip pat į skyrių įtrauktas teiginys dėl preparatui atsparių organizmų atsiradimo. CHMP patvirtino suderintą 4.4 skyriaus formuluotę.

4.5 skyrius. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Rinkodaros teisės turėtojas išvardijo medžiagas, kurios sąveikauja su šiuo vaistiniu preparatu (depolarizuojantys raumenų relaksantai, geriamieji antikoagulantai, metotreksatas, probenecidas, aminoglikozidai ir vankomicinas) ir apžvelgė nacionaliniu lygmeniu patvirtintų 4.5 skyriaus formuluočių skirtumus. Rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė suderintą 4.5 skyriaus formuluotę, atitinkančią bendrovės Pagrindinę specifikaciją. CHMP pritarė turimai informacijai apie sąveikos tyrimus ir patvirtino suderintą 4.5 skyriaus formuluotę.

4.6 skyrius. Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Rinkodaros teisės turėtojas pareiškė, kad 4.6 skyriaus „Nėštumo ir žindymo laikotarpis“ turinys visų šalių preparato charakteristikų santraukose yra toks pat, nors vartojama formuluotė šiek tiek skiriasi. Rinkodaros teisės turėtojas pateikė siūlomą formuluotę, atitinkančią bendrovės Pagrindinę specifikaciją. CHMP nusprendė, kad rinkodaros teisės turėtojo pateikti argumentai priimtini, tačiau į tekstą taip pat įtraukė užuominą apie gyvūnų tyrimus, kurių metu nustatytas toksinis poveikis jų vystymuisi. CHMP patvirtino suderintą 4.6 skyriaus formuluotę.

4.7 skyrius. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė formuluotę, atitinkančią bendrovės Pagrindinę specifikaciją. CHMP patvirtino patikslintą suderintą 4.7 skyriaus formuluotę.

4.8 skyrius. Nepageidaujamas poveikis

Rinkodaros teisės turėtojas nenustatė jokių svarbių 4.8 skyriaus skirtumų nacionaliniu lygmeniu patvirtintose preparato charakteristikų santraukose. Kelios valstybės narės vartojo pasenusią organų sistemų klasių formuluotę ir kai kuriais atvejais buvo nurodyti skirtingi nepageidaujamų reakcijų dažniai. Rinkodaros teisės turėtojas apžvelgė nacionaliniu lygmeniu patvirtintų formuluočių skirtumus ir pasiūlė suderintą šio skyriaus formuluotę, atnaujintą atsižvelgiant į dabartinę MedDRA terminologiją. Visų šalių preparato charakteristikų santraukų 4.8 skyrius atitinka Rinkodaros teisės turėtojo

Pagrindinę specifikaciją. CHMP nusprendė, kad rinkodaros teisės turėtojo pateikti argumentai siūlomai formuluotei pagrįsti yra priimtini ir patvirtino suderintą 4.8 skyriaus formuluotę.

4.9 skyrius. Perdozavimas

Rinkodaros teisės turėtojas apžvelgė šiuo metu patvirtintos 4.9 skyriaus formuluotės ir bendrovės Pagrindinę specifikaciją atitinkančios siūlomos suderintos formuluotės skirtumus. CHMP nusprendė, kad rinkodaros teisės turėtojo argumentai priimtini, tačiau tekstą papildė sakiniu apie tai, kad perdozavus vaisto gydymą reikėtų nutraukti, ir kad šio vaisto antidoto nėra. Užbaigdamas, CHMP patvirtino suderintą 4.9 skyriaus formuluotę.

5.1 skyrius. Farmakodinaminės savybės

Rinkodaros teisės turėtojas pareiškė, kad visų šalių preparato charakteristikų santraukose yra visa būtina informacija, tačiau teiginiai skiriasi savo išsamumu. Visos valstybės narės naudoja tą pačią minimalią inhibicinę koncentraciją (MIK), grindžiamą JK nustatytais poveikio ribomis, tačiau dėl patvirtinimų nacionaliniu lygmeniu ir skirtingo patvirtinimo laiko šių duomenų pateikimas šiek tiek skyrėsi; taip pat šiek tiek skyrėsi vaistui jautrių organizmų suvestinė (sąrašas). Rinkodaros teisės turėtojas pateikė *in vitro* duomenis tik šiam skyriui pagrįsti ir nustatė ligų sukėlėjus, kuriuos veikiant vaistiniaisiais preparatais klinikinių tyrimų metu buvo įrodytas klinikinis veiksmingumas. CHMP pareikalavo visiškai perrašyti šį skyrių, griežtai vadovaujantis dabartinėmis gairėmis (pranešimu dėl bakterinėms infekcijoms gydyti skirtų vaistinių preparatų vertinimo rekomendacijų, CPMP/EWP/558/95 rev 1) ir į jį neįtraukti pernelyg išsamaus organizmų rūšių sąrašo. Taigi, buvo išvardytos tik EUCAST nustatytos MIK poveikio ribos ir tik su patvirtinta indikacija susijusios organizmų rūšys. Rinkodaros teisės turėtojas peržiūrėjo organizmų, kurie paprastai yra jautrūs vaistiniam preparatui, rūšių lentelę. CHMP pritarė peržiūreтам pasiūlymui ir patvirtino suderintą 5.1 skyriaus formuluotę.

5.2 skyrius. Farmakokinetinės savybės

Rinkodaros teisės turėtojas pareiškė, kad nors visų valstybių narių preparato charakteristikų santraukose pateikta būtinoji informacija, teiginiai skiriasi savo išsamumu. Rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė formuluotę, atitinkančią bendrovės Pagrindinę specifikaciją, ir pateikė patvirtinamuosius duomenis. Suderinta 5.2 skyriaus formuluotė buvo patvirtinta.

5.3 skyrius. Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Rinkodaros teisės turėtojas pareiškė, kad nors visų valstybių narių preparato charakteristikų santraukose pateikta būtinoji informacija, teiginiai skiriasi savo išsamumu. Rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė suderintą formuluotę, atitinkančią bendrovės Pagrindinę specifikaciją. CHMP į šį skyrių įtraukė tik tą ikiklinikinių tyrimų informaciją, kuri svarbi vaistą skiriantiems gydytojams, taip pat šiuo metu turimas žinias apie preparato toksinį poveikį reprodukcijai (atsižvelgdamas į neseniai užbaigtą ES procedūrą dėl į piperacilino ir tazobaktamo derinį panašių generinių vaistų metu patvirtintą tekstą), įskaitant paskelbtų duomenų apie piperacilino ir tazobaktamo toksinio poveikio reprodukcijai tyrimus santrauką. Rinkodaros teisės turėtojas sutiko ir CHMP patvirtino suderintą 5.3 skyriaus formuluotę.

6 skyrius. FARMACINĖ INFORMACIJA

CHMP pritarė rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymams ir patvirtino suderintas šių skyrių formuluotes: 6.1 skyriaus „Pagalbinių medžiagų sąrašas“, 6.2 skyriaus „Nesuderinamumas“. 6.3 skyriaus „Tinkamumo laikas“, 6.4 skyriaus „Specialios laikymo sąlygos“, 6.5 skyriaus „Talpyklės pobūdis ir jos turinys“ ir 6.6 skyriaus „Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti“.

3 modulis

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė apžvalginį chemijos, gamybos ir kontrolės nukrypimų dokumentą (angl. CMC-Divergence Overview), kuriame aprašomi visuose esamuose nacionaliniuose dokumentų rinkiniuose padaryti pakeitimai. Rinkodaros teisės turėtojas pateikė ir aptarė su kiekvienu iš trijų veikliųjų medžiagų gamintojų (dviem piperacilino gamintojais ir vienu tazobaktamo gamintoju) susijusią bendrąją informaciją, gamybą, veikliosios medžiagos kontrolę, etaloninį standartą arba medžiagas, talpyklių uždarymo sistemą ir stabilumą. Kalbėdamas apie vaistinį preparatą, rinkodaros teisės turėtojas pristatė ir aptarė vaistinio preparato aprašymą ir sudėtį, farmacinį vaisto kūrimo procesą, gamybą, pagalbinių medžiagų kontrolę, vaistinių preparatų kontrolę, etaloninį standartą, talpyklių uždarymo sistemą ir stabilumą. Pateikęs kelis paaiškinimus, rinkodaros teisės turėtojas

pasiūlymas buvo patvirtintas ir CHMP patvirtino suderintą 3 modulį. Atsižvelgiant į 3 modulį, atnaujintas ir 2 modulis (QOS).

Preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio pakeitimo pagrindas

Kadangi

- kreipimosi procedūra buvo susijusi su preparatų charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio suderinimu;
- rinkodaros teisės turėtojų siūlomi preparatų charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis įvertinti atsižvelgiant į pateiktus dokumentus ir komitete įvykusią mokslinę diskusiją;

CHMP rekomendavo iš dalies pakeisti Tazocin ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis pateikiami III priede, rinkodaros teises.