

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums grozījumiem zāļu aprakstā, marķējuma tekstā un lietošanas instrukcijā Eiropas Zāļu aģentūras skatījumā

Zinātniskie secinājumi

Tazocin un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Tazocin tika iekļauts to preparātu sarakstā, kam nepieciešama zāļu aprakstu saskaņošana dažādu dalībvalstīs pieņemto lēmumu dēļ par preparāta reģistrāciju. Piperacilīna nātrija sāls ir pussintētisks ureidopenicilīns ar plašu antibakteriālās darbības spektru, ko izmanto *Pseudomonas aeruginosa* un citu jutīgu baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanā. Tā klīnisko nozīmi stiprina neatgriezeniska β -laktamāzes inhibitora (tazobaktāma) pievienošana, kas pasargā piperacilīnu no β -laktamāzi sintezējošo baktēriju izraisītas enzīmātiskas sadalīšanās un līdz ar to paplašina antibakteriālās darbības spektru. Tazobaktāms ir penicilānskābes sulfona atvasinājums ar β -laktamāzi nomācošām īpašībām līdzīgi kā sulbaktāmam, lai gan to uzskata par spēcīgāku. Piperacilīna un tazobaktāma kombinācija attiecībā 8:1 ir efektīva vidēji smagu līdz smagu polibaktēriālu infekciju, tostarp intraabdominālu, ādas un mīksto audu infekciju ārstēšanā un ir reģistrēta un tiek tirgota vairāku grampozitīvu un gramnegatīvu aerobu un anaerobu mikroorganismu izraisītu infekciju ārstēšanai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks izmantoja iespēju saskaņot 3. moduli un iesniedza atjauninātu vispārēju kvalitātes kopsavilkumu (QOS). Saskaņā ar paziņojumu *CHMP* nolēma no procedūras izņemt trīskāršo kombināciju (ievadīšanu intramuskulāri vienlaikus ar lidokaīnu). Pēc sākotnējā novērtējuma apsprieda vairākus risināmo jautājumu sarakstus. *CHMP* darba grupa sapulcējās divas reizes.

4.1. apakšpunkts – Terapeitiskās indikācijas

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja saskaņotu indikāciju sarakstu, pamatojoties uz pašlaik spēkā esošām vadlīnijām (EK vadlīnijām par zāļu aprakstiem, 2009. gada septembris un *CPMP/EWP/558/95 1. red. – Piezīmes par vadlīnijām par baktēriālu infekciju ārstēšanai paredzēto zāļu novērtēšanu, 2004. gads*) un uz reģistrācijas apliecības īpašnieka pamatdatu dokumentu (*CDS*). *CHMP* sniedza vispārējus komentārus par 4.1. apakšpunktu, norādot, ka vadlīniju piezīmēs norādīts, ka indikāciju drīkst apstiprināt, ja klīniskie dati apliecina labvēlīgu ieguvuma un riska attiecību un atspoguļo parasti konstatēto infekciju veidu un smaguma pakāpes diapazonu. Indikācijas jānosaka atbilstoši infekcijai (tās lokalizācijai). Ja līdzekļi var lietot noteiktām pacientu apakšgrupām (piemēram, pacientiem ar novājinātu imunitāti), aizvien nepieciešams, lai indikācijas būtu pēc iespējas konkrētākas, pamatojoties uz pieejamiem datiem. Konkrētas indikācijas ir iztīrītās tālāk atbilstoši infekcijas vietai. Visām indikācijām klīniskās prakses un valstu ārstēšanas ieteikumu atšķirības tiek novērstas ar teikumu "Jāņem vērā oficiālās vadlīnijas par atbilstošu antibiotiku lietošanu."

1. Dziļo elpceļu infekcijas

CHMP novērtēja iesniegtos datus, bet uzskatīja, ka termini "elpceļu infekcija" (EI) un "dziļo elpceļu infekcija" (DEI) ir nekonkrēti un to precīza nozīme ir interpretējama dažādi, un tādēļ sadalīja diskusiju par sadzīvē iegūtu pneimoniju (SIP) un hospitālo pneimoniju (HP), kas ietver arī ar elpināšanas ierīci saistītu pneimoniju (EISP).

Attiecībā uz sadzīvē iegūtu pneimoniju *CHMP* ņēma vērā, ka nesalīdzinošie pētījumi, kas iesniegti sākotnējā reģistrācijas pieteikuma kontekstā, bija veikti, iesaistot pacientus ar elpceļu infekcijām, tostarp dziļo elpceļu infekcijām un akūtu hroniska bronhīta paasinājumu (AHBP). *CHMP* uzskatīja, ka akūtu hroniska bronhīta paasinājumu nevar apstiprināt, jo nav veikts pārākuma pētījums.

Attiecībā uz hospitālo pneimoniju *CHMP* pieņēma zināšanai iesniegtos salīdzinošos pētījumus, kuros piedalījās tikai pacienti ar hospitālo pneimoniju, pacienti ar hospitālo pneimoniju, kas ietver ar elpināšanas ierīci saistītu pneimoniju vai tikai pacienti, kuriem ir ar elpināšanas ierīci saistīta pneimonija. Šajos pētījumos bija izmantotas vairākas dažādas *Tazocin* lietošanas shēmas un dažādi salīdzinošie līdzekļi, katru no tiem dažādos pētījumos lietojot kopā ar aminoglikozīdu vai bez tā. Kopējie pierādījumi liecina, ka 4,5 g ievadot reizi 8 stundās vai labāk reizi 6 stundās, tiek nodrošināta apmierinoša efektivitāte pacientu ar hospitālo pneimoniju un ar elpināšanas ierīci saistītu pneimoniju ārstēšanā. Tādēļ *CHMP* uzskatīja, ka ir pietiekami daudz pierādījumu, lai apstiprinātu *Tazocin* lietošanu hospitālās un ar elpināšanas ierīci saistītas pneimonijas ārstēšanai.

CHMP secināja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iesniedzis pietiekami daudz pierādījumu, kas apliecina *Tazocin* efektivitāti dziļo elpceļu infekciju ārstēšanā. *CHMP* uzskatīja, ka *Tazocin* ir ļoti vērtīgs līdzeklis tā plašā antibakteriālās darbības spektra dēļ, kas ietver daudzus grampozitīvus un

gramnegatīvus patogēnus, anaerobus mikroorganismus, kā arī vairākus pret vairākām zālēm rezistentus mikroorganismus, kas bieži sastopami nozokomiālu infekciju gadījumā. Tādēļ šīs zāles nedrīkst lietot vieglāku infekciju gadījumā, kad ir pieejami piemērotāki alternatīvie līdzekļi, bet tās var lietot smagi slimiem pacientiem sadzīvē iegūtas pneimonijas gadījumā, ja nepieciešama hospitalizācija. Saskaņā ar CHMP darba grupas pozīciju, ņemot vērā plašo klīnisko pieredzi un neraugoties uz ierobežotajiem datiem, CHMP uzskatīja, ka *Tazocin* aptver lielāko daļu mikroorganismu, kas izraisa smagu sadzīvē iegūtu, hospitālo un ar elpināšanas ierīci saistītu pneimoniju. CHMP apstiprināja šādu saskaņotu indikāciju:

"Smaga pneimonija, tostarp slimnīcā iegūta un ar elpināšanas ierīci saistīta pneimonija."

2. Urīnceļu infekcijas

CHMP novērtēja iesniegtos datus un ņēma vērā, ka lielākā daļa dalībvalstu norāda urīnceļu infekcijas kā indikāciju un ka dažos zāļu aprakstos indikācija ir ierobežota līdz komplikētām urīnceļu infekcijām. Pamatojoties uz vairākiem klīniskiem pētījumiem, *Tazocin* farmakokinētiskām īpašībām un tā antibakteriālās darbības spektru, zāļu efektivitāte šīs indikācijas gadījumā ir pierādīta, bet CHMP ņēma vērā, ka nekomplīcētas urīnceļu infekcijas ir ļoti bieži sastopamas un saskaņā ar starptautiskām vadlīnijām ir ieteicamas vairākas ārstēšanas iespējas, kas parasti neietver *Tazocin*. Kā jau norādīts, piperacilīnu-tazobaktāmu drīkst lietot tikai situācijās, kad patiešām nepieciešams plaša darbības spektra līdzeklis, t. i., to nedrīkst izmantot gadījumos, kad infekcija nav smaga. Tādēļ CHMP uzskatīja, ka *Tazocin* nav piemērots standarta terapijai nekomplīcētu urīnceļu infekciju gadījumā. Tā vietā ierosināja noteikt stingrāku indikāciju komplīcētas urīnceļu infekcijas un pielonefrīta gadījumā saskaņā ar citiem līdzekļiem, kam nesen saskaņota informācija, kā arī saskaņā ar klīnisko praksi. Pēc apspriešanās ar CHMP darba grupu un, pamatojoties uz visiem pieejamiem datiem, CHMP nolēma ierobežot indikāciju un apstiprināja šādu indikāciju:

"Komplīcētas urīnceļu infekcijas (arī pielonefrīts)."

3. Kuņģa-zarnu trakta, žultsceļu un vēdera dobuma infekcijas

CHMP novērtēja iesniegtos datus un ņēma vērā, ka visas iesaistītās dalībvalstis bija iekļāvušas indikāciju intraabdominālas infekcijas, lai gan konkrētais formulējums bija atšķirīgs. CHMP pārskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu saskaņot to ar pašlaik spēkā esošām vadlīnijām un uzskatīja, ka pieejamie pierādījumi pietiekami atbalsta *Tazocin* 4,5 g lietošanu reizi astoņās stundās šīs indikācijas gadījumā. Pēc apspriešanās ar CHMP darba grupu un, pamatojoties uz visiem pieejamiem datiem, CHMP nolēma ierobežot indikāciju un apstiprināja šādu indikāciju:

"Komplīcētas intraabdominālas infekcijas."

4. Ādas un mīksto audu infekcijas

CHMP novērtēja iesniegtos datus, bet ņēma vērā, ka visi salīdzinošie pētījumi bija veikti ar sākotnēji ASV reģistrēto shēmu, lietojot preparātu pa 3,375 g reizi sešās stundās. CHMP uzskatīja, ka pētījumi liecina, ka *Tazocin* ir efektīvs komplīcētu ādas un mīksto audu infekciju ārstēšanā un ka *Tazocin* drošība un efektivitāte ādas un mīksto audu infekciju ārstēšanā ir labi pamatota ar vairākiem klīniskiem pētījumiem, dažādu zinātnisko biedrību izstrādātām ārstēšanas vadlīnijām un klīniskā praksē gūto pieredzi. Tomēr reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātais formulējums neatbilda parasti Eiropā izmantotai terminoloģijai un vairākās nesen pabeigtās ģenērisko zāļu procedūrās izmantotam formulējumam. Pēc apspriešanās ar CHMP darba grupu un, pamatojoties uz visiem pieejamiem datiem, CHMP nolēma ierobežot indikāciju un apstiprināja šādu indikāciju:

"Komplīcētas ādas un mīksto audu infekcijas (arī diabētiskās pēdas infekcijas)."

5. Infekcijas neitropēnijas pacientiem

CHMP ņēma vērā iesniegtos datus. Pēc apspriešanās ar CHMP darba grupu un, pamatojoties uz visiem pieejamiem datiem, CHMP nolēma pārfrāzēt indikāciju un apstiprināja šādu indikāciju:

"Tazocin drīkst lietot tādu neitropēnijas pacientu ārstēšanai, kuriem, iespējams, ir bakteriālas infekcijas izraisīts drudzis."

6. Septicēmija, bakterēmija

CHMP ņēma vērā iesniegtos datus un atzina, ka vairākos pētījumos ir pierādīta *Tazocin* drošība un efektivitāte septicēmijas pacientu ārstēšanā un ka klīniskajā praksē šādās situācijās plaši lieto plaša spektra līdzekļus, piemēram, piperacilīnu-tazobaktāmu. CHMP ņēma vērā, ka atbalstošie pierādījumi ir iegūti galvenokārt no pētījumiem febrīlas neitropēnijas gadījumā un ka tikai aptuveni ceturtdaļai pacientu dažādos pētījumos bija "bakterēmija". ņēma vērā, ka piperacilīnam-tazobaktāmam bija

līdzīga efektivitāte kā šajos pētījumos izmantotam salīdzinošam līdzeklim un ka visi "bakterēmijas" gadījumi bija pacientiem ar vienu vai vairākām citām indikācijām. Apkopotajā analīzē iekļāva pacientus ar pozitīviem asins uzņēmumiem, tomēr nevienā pētījumā šie pacienti nebija prospektīvi definēti un tādēļ ļoti iespējams, ka lielākā daļa šo pacientu neatbilstu sepses kritērijiem. Tomēr, ņemot vērā CHMP darba grupas viedokli un neraugoties uz ļoti ierobežotiem datiem šai indikācijai un apzinoties grūtības, ar kādām jāsastopas, veicot retrospektīvu analīzi, CHMP uzskatīja, ka piperacilīnam-tazobaktāmam ir plašs antibakteriālās darbības spektrs un tādēļ tas ir piemērots līdzeklis bakterēmijas ārstēšanai. CHMP apstiprināja šādu saskaņotu indikāciju:

"Bakterēmijas ārstēšana pacientiem, kuriem tā radusies saistībā ar kādu no iepriekš minētām infekcijām vai pastāv aizdomas par šādu saistību."

7. Ginekoloģiskas infekcijas, tostarp pēcdzemdību endometriīts un iegurnā iekaisuma slimība

CHMP ņēma vērā iesniegtos datus, bet uzskatīja, ka tie nav pietiekami, lai atbalstītu ierosināto plašo indikāciju vai kādu kvalificētu šīs indikācijas variantu. Tādēļ CHMP dzēsa šo indikāciju.

8. Kaulu un locītavu infekcijas

CHMP ņēma vērā iesniegtos datus un faktu, ka kaulu un locītavu infekciju indikācija bija reģistrēta aptuveni pusē Eiropas Savienības dalībvalstu. Tomēr vienīgais pētījums, kas atbalstīja sākotnējo pieteikumu Tazocin reģistrēšanai Eiropā kaulu un locītavu infekciju ārstēšanai, bija atklāts, nesalīdzinošs pētījums un papildu dati no salīdzinoša pētījuma netika iesniegti. Tika iesniegti trīs vienreizējas devas atklātu pētījumu rezultāti, lai raksturotu piperacilīna-tazobaktāma iekļūšanu audos, bet tikai ar šiem datiem vien nav iespējams pamatot ierosināto indikāciju. Lai gan farmakokinētikas dati liecina, ka piperacilīna un tazobaktāma koncentrācija gan kaulos, gan sinoviālajos audos ir pietiekama, lai ārstētu lielāko daļu jutīgu mikroorganismu izraisīto infekciju, pieejamo klīnisko dokumentāciju uzskata par pārāk ierobežotu un nepietiekamu, lai pamatotu indikāciju kaulu un locītavu infekciju ārstēšanai. Tādēļ CHMP dzēsa šo indikāciju.

9. Jaundzimušie un bērni

CHMP ņēma vērā iesniegtos datus un uzskatīja, ka pieaugušajiem iegūtie dati ir atbilstoši un ka farmakokinētisko informāciju var izmantot, lai ekstrapolētu datus par efektivitāti uz bērniem. Tā kā klīnisko datu bērniem ir ļoti maz un tie galvenokārt būs iegūti ekstrapolācijas ceļā no pieaugušo populācijas, indikāciju apstiprināšanu šai populācijai ietekmēs pieaugušo populācijai apstiprinātās indikācijas. Ņemot vērā iesniegtos datus un klīnisko pieredzi par piperacilīna-tazobaktāma drošību un efektivitāti bērniem ar neitropēniju un bez tās, CHMP uzskatīja, ka indikācijas iekļaušana neitropēniskiem bērniem ir pamatota. Ir liela klīniskā pieredze par neitropēnisku pieaugušo un par diviem gadiem vecāku bērnu ar, iespējams, bakteriālu infekciju izraisītu drudzi ārstēšanu, bieži lietojot kombinācijā ar aminoglikozīdu, un piperacilīna-tazobaktāma drošība ir labi dokumentēta pacientiem ar normālu imūnsistēmas darbību. Līdzīgi arī klīniskie un farmakokinētiskie dati no salīdzinošiem pētījumiem pieaugušajiem un bērniem, kā arī plašā klīniskā pieredze par diviem gadiem vecākiem bērniem apliecina drošību un efektivitāti intraabdominālu infekciju ārstēšanā bērniem. CHMP pārskatīja indikācijas formulējumu, lai atspoguļotu pētījuma populāciju galvenajā pētījumā un pašlaik spēkā esošo praksi, un saskaņoja to ar indikāciju pieaugušajiem. CHMP apstiprināja šādas saskaņotas indikācijas:

"2–12 gadus veciem bērniem

- Komplīcētas intraabdominālas infekcijas

Tazocin drīkst lietot neitropēnisku bērnu, kuriem, iespējams, ir bakteriālas infekcijas izraisīts drudzis, ārstēšanai."

4.2. apakšpunkts – Devas un lietošanas veids

Attiecībā uz lietošanas veidu CHMP ieteica intravenozu infūziju 30 minūšu laikā, ņemot vērā attiecību starp efektivitāti un laiku, kurā brīvo (nesaistīto) zāļu koncentrācija asinīs pārsniedz konkrētā mikroorganisma MİK ($T > MİK$). Ja infekcijas ierosinājušas baktērijas ar augstākām MİK vērtībām, zāles būs jālieto biežāk, bet jutīgāku baktēriju izraisītās infekcijas var atbilstoši ārstēt, zāles lietojot retāk. Pieaugušajiem un pusaudžiem (pēc 12 gadu vecuma) deva ir atkarīga no infekcijas smaguma pakāpes, atrašanās vietas un indikācijas. CHMP apstiprināja devu 4 g piperacilīna/0,5 g tazobaktāma reizi 6–8 stundās. CHMP ieviesa arī devu tabulu. CHMP piekrīt, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Attiecībā uz 2–12 gadus veciem bērniem ar normālu nieru darbību CHMP apstiprināja devu 80/10 mg/kg reizi sešās stundās neitropēniskiem bērniem un 100/12,5 mg/kg reizi astoņās stundās komplīcētu intraabdominālu infekciju gadījumā. CHMP apstiprināja formulējumu, ka parasti ārstēšanas ilgums vairumam indikāciju ir no 5 līdz 14 dienām, bet ka ārstēšanas ilgums

jānosaka, ņemot vērā infekcijas smaguma pakāpi, patogēnu(s) un pacienta klīniskā un bakterioloģiskā stāvokļa izmaiņas. CHMP apstiprināja saskaņoto 4.2. apakšpunkta tekstu.

4.3. apakšpunkts – Kontrindikācijas

Iekļāva informāciju par paaugstinātu jutību pret aktīvām vielām vai kādu citu sastāvdaļu un grupai raksturīgo paaugstināto jutību pret beta-laktāmiem un beta-laktamāzes inhibitoriem, un reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja saskaņot tekstu atbilstoši tā šobrīd spēkā esošajam pamatdatu dokumentam. CHMP apstiprināja saskaņoto 4.3. apakšpunkta tekstu.

4.4. apakšpunkts – Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājums atbilda tā pamatdatu lapai. CHMP apstiprināja reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu, bet uzsvēra dažas piebildes, jo īpaši ievietojot brīdinājumu par lietošanu pacientiem bez smagas paaugstinātas jutības reakcijas pret ne penicilīnu beta-laktāmiem, bet kuriem reakcijas, iespējams, nav bijušas smagas, un papildinot brīdinājumu par pseidomembranozo kolītu. Ievietoja tekstu par rezistents mikroorganismu rašanos. CHMP apstiprināja saskaņoto 4.4. apakšpunkta tekstu.

4.5. apakšpunkts – Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja šādas mijiedarbības: nedepolarizējošie miorelaksanti, perorālie antikoagulantī, metotreksāts, preobenecīds, aminoglikozīdi un vankomicīns, un sniedza pārskatu par atšķirībām no valstīs apstiprinātā 4.5. apakšpunkta teksta. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja saskaņotu 4.5. apakšpunkta tekstu atbilstoši tā pamatdatu lapai. CHMP apstiprināja pieejamo informāciju par mijiedarbības pētījumiem un saskaņotu 4.5. apakšpunkta formulējumu.

4.6. apakšpunkts – Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja, ka 4.6. apakšpunkta "Grūtniecība un zīdīšana" saturs bija visās valstīs vienāds, lai gan izmantotais formulējums bija nedaudz atšķirīgs. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja formulējumu saskaņā ar tā pamatdatu dokumentu. CHMP uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegtais pamatojums ir pieņemams, bet iekļāva piebildi par pētījumiem, kuros konstatēta toksiska ietekme uz dzīvniekiem. CHMP apstiprināja saskaņoto 4.6. apakšpunkta tekstu.

4.7. apakšpunkts – Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja formulējumu saskaņā ar tā pamatdatu dokumentu. CHMP apstiprināja pārskatīto saskaņoto 4.7. apakšpunkta tekstu.

4.8. apakšpunkts – Nevēlamās blakusparādības

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nekonstatēja būtiskas atšķirības 4.8. apakšpunktā valstīs apstiprinātajos zāļu aprakstos. Vairākas dalībvalstīs izmantoja novecojušus orgānu sistēmu klasifikācijas (SOC) formulējumus un zāļu blakusparādības dažos gadījumos bija norādītas ar dažādu sastopamības biežumu. Reģistrācijas apliecības īpašnieks sniedza pārskatu par valstīs apstiprināto tekstu atšķirībām un ierosināja saskaņotu tekstu šim apakšpunktam, kas atjaunināts saskaņā ar pašlaik spēkā esošo MedDRA terminoloģiju. 4.8. apakšpunkts visās valstīs atbilst reģistrācijas apliecības īpašnieka pamatdatu dokumentam. CHMP uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegtais pamatojums ierosinātajam tekstam ir pieņemams un apstiprināja saskaņoto tekstu 4.8. apakšpunktam.

4.9. apakšpunkts – Pārdozēšana

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ņēma vērā un iesniedza pārskatu par atšķirībām starp pašlaik apstiprināto 4.9. apakšpunkta tekstu un ierosināja saskaņoto tekstu atbilstoši tā pamatdatu dokumentam. CHMP uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegtais pamatojums ir pieņemams, bet pievienoja teikumu par ārstēšanas pārtraukšanu pārdozēšanas gadījumā un par antidota neesamību. CHMP apstiprināja saskaņoto 4.9. apakšpunkta tekstu.

5.1. apakšpunkts – Farmakodinamiskās īpašības

Reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja, ka visa nepieciešamā informācija ir norādīta visās valstīs, bet teksts atšķiras pēc tā informatīvā dziļuma. Visās dalībvalstīs ir izmantota vienāda minimālā inhibējošā koncentrācija (MIK), pamatojoties uz AK noteiktām robežvērtībām, bet valstu apstiprinājumu un atšķirīgā reģistrācijas laika dēļ bija nelielas datu prezentēšanas atšķirības un arī kopsavilkums par jutīgiem mikroorganismiem/to saraksts nedaudz atšķirās. Šī apakšpunkta atbalstam reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza tikai *in vitro* datus un noteica patogēnus, pret kuriem klīniskos pētījumos ir pierādīta klīniskā efektivitāte. CHMP pieprasīja pilnībā pārrakstīt šo apakšpunktu, veidojot to stingri saskaņā ar pašlaik spēkā esošajām vadlīnijām (*Piezīmes vadlīnijām par bakteriālu infekciju ārstēšanai paredzēto zāļu novērtēšanu CPMP/EWP/558/95 1. red.*) un neminot nevajadzīgi daudz sugu. Norādīja tikai tās EUCAST MIK robežvērtības un sugas, kas nozīmīgas apstiprinātai indikācijai. Reģistrācijas apliecības īpašnieks pārskatīja parasti jutīgo sugu tabulu. CHMP apstiprināja pārskatīto ierosinājumu un saskaņoto 5.1. apakšpunkta tekstu.

5.2. apakšpunkts – Farmakokinētiskās īpašības

Reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja, ka, lai gan visa nepieciešamā informācija ir norādīta visās valstīs, teksts atšķiras pēc tā informatīvā dziļuma. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja formulējumu, kas atbilst tā pamatdatu dokumentam un iesniedza atbalstošus datus. Apstiprināja 5.2. apakšpunkta saskaņoto tekstu.

5.3. apakšpunkts – Preklīniskie dati par drošību

Reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja, ka, lai gan visa nepieciešamā informācija ir norādīta visās valstīs, teksts atšķiras pēc tā informatīvā dziļuma. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja saskaņotu formulējumu atbilstoši tā pamatdatu dokumentam. CHMP iekļāva tikai preklīnisko informāciju, kas ir nozīmīga zāļu parakstītājiem, kā arī jaunākās zināšanas par preparāta reproduktīvo toksicitāti saskaņā ar tekstu, kas nesen apstiprināts Eiropas Savienības procedūrām ģenēriskiem piperacilīna-tazobaktāma preparātiem un ietver publicēto datu kopsavilkumu par piperacilīna un tazobaktāma reproduktīvās toksicitātes pārbaudēm. Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita, un CHMP apstiprināja saskaņoto 5.3. apakšpunkta tekstu.

6. apakšpunkts – FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

CHMP piekrita reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumiem un apstiprināja saskaņoto tekstu 6.1. apakšpunktam "Palīgvielu saraksts", 6.2. apakšpunktam "Nesaderība", 6.3. apakšpunktam "Uzglabāšanas laiks", 6.4. apakšpunktam "Īpaši uzglabāšanas nosacījumi", 6.5. apakšpunktam "Iepakojuma veids un saturs" un 6.6. apakšpunktam "Īpaši norādījumi par iznīcināšanu un citi norādījumi par rīkošanos".

3. modulis

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza "CMC atšķirību pārskata" dokumentu, kurā aprakstītas veiktās izmaiņas visos esošos valstu dosjē. Par katru no trijiem zāļu vielas ražotājiem (divi dažādi ražotāji piperacilīnam un tazobaktāma ražotājs) reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza un apsprieda vispārēju informāciju, ražošanu, zāļu vielas kontroli, atsaucē standartu un materiāliem, iepakojuma noslēgšanas sistēmu un stabilitāti. Par preparātu reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza un apsprieda preparāta aprakstu un informāciju par sastāvu, farmaceitisko izstrādi, ražošanu, palīgvielu kontroli, zāļu vielu kontroli, atsaucē standartu, iepakojuma noslēgšanas sistēmu un stabilitāti. Pēc vairākiem skaidrojumiem reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājums tika pieņemts, un CHMP apstiprināja saskaņoto 3. moduli. Atjaunināja arī 2. moduli (QOS) saskaņā ar 3. moduli.

Pamatojums zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas grozījumiem

Tā kā:

- pārskatīšanas procedūras mērķis bija zāļu aprakstu, marķējuma teksta un lietošanas instrukciju saskaņošana;
- reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos zāļu aprakstus, marķējuma tekstus un lietošanas instrukcijas vērtēja, ņemot vērā iesniegto dokumentāciju un zinātniskās apspriedes komitejā,

CHMP ieteica grozīt reģistrācijas apliecības, kuru zāļu apraksti, marķējuma teksts un lietošanas instrukcijas ir iekļautas *Tazocin* un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) III pielikumā.