

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Tazocin και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα Ι)

Το Tazocin συμπεριλήφθηκε στον κατάλογο των προϊόντων προς εναρμόνιση της σχετικής περίληψης χαρακτηριστικών προϊόντος, λόγω αποκλίσεων στις εθνικές αποφάσεις που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το προϊόν. Η νατριούχος πιπερακιλλίνη είναι ημισυνθετική ουρεΐδοπενικιλίνη με αντιβακτηριακή δράση ευρέος φάσματος, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από *Pseudomonas aeruginosa* και άλλα ευαίσθητα βακτήρια. Η κλινική της δράση ενισχύεται από την προσθήκη μη αναστρέψιμου αναστολέα β-λακταμών (ταζομπακτάμη), ο οποίος προστατεύει την πιπερακιλλίνη έναντι της ενζυμικής αποδόμησης που προκαλούν τα βακτήρια που παράγουν β-λακτάμες και, κατά συνέπεια, διευρύνει το αντιμικροβιακό της φάσμα. Η ταζομπακτάμη είναι παράγωγο σουλφόννης πενικιλλανικού οξέος με ιδιότητες αναστολής των β-λακταμών παρόμοιες με της ιδιότητες της σουλμπακτάμης παρότι θεωρείται πιο δραστική. Ο συνδυασμός πιπερακιλλίνης και ταζομπακτάμης σε αναλογία 8:1 είναι αποτελεσματικός για τη θεραπεία μέτριων έως σοβαρών πολυμικροβιακών λοιμώξεων, περιλαμβανομένων των ενδοκοιλιακών λοιμώξεων και λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων, και έχει λάβει έγκριση και άδεια κυκλοφορίας για τη θεραπεία μιας σειράς λοιμώξεων που προκαλούνται από θετικούς κατά Gram και αρνητικούς κατά Gram αερόβιους και αναερόβιους οργανισμούς.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) εναρμόνισε την Ενότητα 3 και υπέβαλε επικαιροποιημένη γενική περίληψη ποιότητας. Η CHMP αποφάσισε να διαγράψει τον τριπλό συνδυασμό (ενδομυϊκή χορήγηση με λιδοκαΐνη) από το πεδίο εφαρμογής της διαδικασίας, σύμφωνα με την κοινοποίηση. Μετά την αρχική αξιολόγηση, εξετάστηκε μια σειρά καταλόγων εκκρεμών ζητημάτων. Σε δύο περιπτώσεις συγκλήθηκε η συντακτική ομάδα της CHMP.

Παράγραφος 4.1 – Θεραπευτικές ενδείξεις

Ο ΚΑΚ πρότεινε έναν κατάλογο εναρμονισμένων ενδείξεων με βάση τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές (κατευθυντήρια γραμμή της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για την ΠΧΠ, Σεπτέμβριος 2009 και CPMP/EWP/558/95 αναθ. 1 - Επεξηγηματικό σημείωμα σχετικά με την αξιολόγηση φαρμακευτικών προϊόντων που ενδείκνυνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, 2004) και το προτεινόμενο βασικό δελτίο δεδομένων του ΚΑΚ (CDS). Η CHMP υπέβαλε γενικά σχόλια σχετικά με την παράγραφο 4.1, επισημαίνοντας ότι το επεξηγηματικό σημείωμα αναφέρει ότι μια ένδειξη εγκρίνεται εφόσον τα κλινικά δεδομένα συνηγορούν υπέρ της θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου και αντικατοπτρίζουν το εύρος και τη σοβαρότητα των συνήθων λοιμώξεων. Οι ενδείξεις πρέπει να αφορούν συγκεκριμένα το σημείο της λοίμωξης. Ακόμη και όταν ένας παράγοντας χορηγείται σε δεδομένους υποπληθυσμούς ασθενών (π.χ. ανοσοανεπαρκείς ασθενείς), οι ενδείξεις πρέπει να είναι κατά το δυνατόν συγκεκριμένες σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα. Στη συνέχεια εξετάζονται συγκεκριμένες ενδείξεις ανά σημείο λοίμωξης. Για όλες τις ενδείξεις, οι διαφορές στην κλινική πρακτική και οι εθνικές συστάσεις θεραπείας διευθετούνται με την ακόλουθη διατύπωση «Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες για την κατάλληλη χρήση των αντιβιοτικών».

1. Λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού

Η CHMP αξιολόγησε τα υποβληθέντα δεδομένα αλλά έκρινε ότι οι όροι «λοίμωξη της αναπνευστικής οδού» και «λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού» δεν είναι συγκεκριμένοι και ότι η επακριβής σημασία τους επιδέχεται ερμηνείας και, ως εκ τούτου, διαχώρισε την ένδειξη, σε πνευμονία της κοινότητας (CAP) και νοσοκομειακή πνευμονία (HAP), περιλαμβανομένης της πνευμονίας του αναπνευστήρα (VAP).

Σε ό,τι αφορά την πνευμονία της κοινότητας, η CHMP επεσήμανε ότι οι μη συγκριτικές μελέτες που υποβλήθηκαν στο πλαίσιο της αρχικής αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας διενεργήθηκαν με τη συμμετοχή ασθενών με λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού, περιλαμβανομένων λοιμώξεων της κατώτερης αναπνευστικής οδού και οξείας έξαρσης χρόνιας βρογχίτιδας (AECB). Η CHMP έκρινε ότι η οξεία έξαρση χρόνιας βρογχίτιδας δεν μπορεί να γίνει αποδεκτή λόγω της απουσίας μελέτης ανωτερότητας.

Σε ό,τι αφορά τη νοσοκομειακή πνευμονία, η CHMP έλαβε υπόψη τις υποβληθείσες συγκριτικές μελέτες, στις οποίες μετείχαν ασθενείς που έπασχαν μόνο από νοσοκομειακή πνευμονία, από νοσοκομειακή πνευμονία περιλαμβανομένης της πνευμονίας του αναπνευστήρα ή μόνο από πνευμονία του αναπνευστήρα. Στις μελέτες αυτές χρησιμοποιήθηκαν διάφορα δοσολογικά σχήματα Tazocin και πληθώρα συγκριτών, που χορηγήθηκαν σε κάθε περίπτωση με ή χωρίς αμινογλυκοσίδες. Τα συνολικά αποδεικτικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η δόση 4,5 g χορηγούμενη είτε ανά 8 ώρες, είτε κατά προτίμηση ανά 6 ώρες, επιδεικνύει ικανοποιητική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία ασθενών με νοσοκομειακή πνευμονία και πνευμονία του αναπνευστήρα. Κατά συνέπεια, η CHMP έκρινε τα αποδεικτικά στοιχεία επαρκή για την τεκμηρίωση της χρήσης του Tazocin στη θεραπεία της νοσοκομειακής πνευμονίας και της πνευμονίας του αναπνευστήρα.

Η CHMP απεφάνθη ότι ο ΚΑΚ παρείχε ικανοποιητικές αποδείξεις για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας του Tazocin στη θεραπεία λοιμώξεων της κατώτερης αναπνευστικής οδού. Η CHMP έκρινε ότι το Tazocin αποτελεί ιδιαίτερος χρήσιμο παράγοντα λόγω της ευρείας αντιβακτηριακής δράσης του κατά πολλών θετικών κατά Gram και αρνητικών κατά Gram παθογόνων, αναερόβιων οργανισμών καθώς και κατά πολλών πολυανθεκτικών οργανισμών που είναι συνήθεις στις νοσοκομειακές λοιμώξεις. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε λιγότερο σοβαρές λοιμώξεις, για τις οποίες υπάρχουν πιο κατάλληλες εναλλακτικές επιλογές, και πρέπει απεναντίας να χρησιμοποιείται σε σοβαρά περιστατικά πνευμονίας της κοινότητας που χρήζουν νοσηλείας. Συμπερασματικά, σύμφωνα με τη θέση της συντακτικής ομάδας της CHMP, λαμβανομένης υπόψη της εκτεταμένης κλινικής εμπειρίας και παρά το περιορισμένο εύρος των δεδομένων, η CHMP κρίνει ότι το Tazocin καλύπτει τους περισσότερους οργανισμούς που ευθύνονται για τις σοβαρές μορφές πνευμονίας της κοινότητας, νοσοκομειακής πνευμονίας και πνευμονίας από αναπνευστήρα. Η CHMP ενέκρινε την ακόλουθη εναρμονισμένη ένδειξη:

«Σοβαρή πνευμονία, περιλαμβανομένης της νοσοκομειακής πνευμονίας και της πνευμονίας του αναπνευστήρα»

2. Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος

Η CHMP αξιολόγησε τα υποβληθέντα δεδομένα και επεσήμανε ότι τα περισσότερα κράτη μέλη παραθέτουν τις λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος στις ενδείξεις και ότι σε ορισμένες ΠΧΠ η ένδειξη περιορίζεται στις επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Σύμφωνα με τις πολυάριθμες κλινικές μελέτες, τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Tazocin και το αντιβακτηριακό του φάσμα, η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου τεκμηριώνεται στην παρούσα ένδειξη, αλλά παρόλα αυτά η CHMP επισήμανε επίσης ότι η μη επιπλεγμένη λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος είναι μια πολύ συχνή λοίμωξη και ότι σύμφωνα με τα διεθνή έγγραφα καθοδήγησης υπάρχουν πολλές συνιστώμενες θεραπευτικές επιλογές, στις οποίες δεν περιλαμβάνεται εν γένει το Tazocin. Όπως αναφέρθηκε ήδη, η χρήση του συνδυασμού πιπερακιλλίνης-ταζομπακτάμης πρέπει να περιορίζεται σε περιπτώσεις όπου απαιτείται όντως παράγοντας ευρέος φάσματος, όπερ σημαίνει ότι δεν πρέπει να χορηγείται για τη θεραπεία μη σοβαρών λοιμώξεων. Συνεπώς, η CHMP έκρινε ότι το Tazocin δεν είναι κατάλληλο για τη συνήθη θεραπεία μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος. Αντιθέτως, προτάθηκε μια πιο περιορισμένη ένδειξη για επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και πυελονεφρίτιδα, η οποία εναρμονίζεται με τις ενδείξεις για άλλα προσφάτως εναρμονισμένα φαρμακευτικά προϊόντα και είναι σύμφωνη με την κλινική πρακτική. Κατόπιν συζητήσεων με τη συντακτική ομάδα της CHMP και σύμφωνα με τα συνολικά διαθέσιμα δεδομένα, η CHMP αποφάσισε να περιορίσει την ένδειξη και ενέκρινε την ακόλουθη διατύπωση:

«Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (περιλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας)»

3. Γαστρεντερικές λοιμώξεις, λοιμώξεις των χοληφόρων και κοιλιακές λοιμώξεις

Η CHMP αξιολόγησε τα υποβληθέντα δεδομένα και επεσήμανε ότι όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη περιελάμβαναν την ένδειξη των ενδοκοιλιακών λοιμώξεων, με διαφορές στην επακριβή διατύπωση. Η CHMP επανεξέτασε την πρόταση του ΚΑΚ προκειμένου να την εναρμονίσει με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές και έκρινε ότι τα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία τεκμηριώνουν τη χρήση του Tazocin 4,5 g κάθε 8 ώρες για τη συγκεκριμένη ένδειξη. Κατόπιν συζητήσεων στους κόλπους της συντακτικής της ομάδας και σύμφωνα με τα συνολικά διαθέσιμα δεδομένα, η CHMP αποφάσισε να περιορίσει την ένδειξη και ενέκρινε την ακόλουθη διατύπωση:

«Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις»

4. Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων

Η CHMP αξιολόγησε τα δεδομένα που υποβλήθηκαν, αλλά επεσήμανε ότι οι συγκριτικές μελέτες διενεργήθηκαν στο σύνολό τους με το αρχικό δοσολογικό σχήμα των 3,375 g κάθε 6 ώρες που είχε εγκριθεί στις ΗΠΑ. Η CHMP έκρινε ότι οι μελέτες υποδεικνύουν ότι το Tazocin είναι αποτελεσματικό στη

θεραπεία των επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων και διατύπωσε τη γνώμη ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tazocin στη θεραπεία λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων τεκμηριώνεται επαρκώς από πολυάριθμες κλινικές μελέτες, κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας που εκδίδονται από επιστημονικές εταιρείες και βάσει της εμπειρίας από την κλινική πρακτική. Ωστόσο, η διατύπωση που πρότεινε ο KAK δεν εναρμονίζεται με την κοινή ευρωπαϊκή ορολογία ούτε με τη διατύπωση που χρησιμοποιείται σε αρκετές διαδικασίες γενόσημων προϊόντων που ολοκληρώθηκαν πρόσφατα. Κατόπιν συζητήσεων στους κόλπους της συντακτικής της ομάδας και σύμφωνα με τα συνολικά διαθέσιμα δεδομένα, η CHMP αποφάσισε να περιορίσει την ένδειξη και ενέκρινε την ακόλουθη διατύπωση:

«Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των λοιμώξεων των μαλακών μορίων (περιλαμβανομένων των διαβητικών ελκών ποδός)»

5. Λοιμώξεις σε ουδετεροπενικούς ασθενείς

Η CHMP εξέτασε τα υποβληθέντα δεδομένα. Κατόπιν συζητήσεων στους κόλπους της συντακτικής της ομάδας και σύμφωνα με τα συνολικά διαθέσιμα δεδομένα, η CHMP αποφάσισε να επαναδιατυπώσει την ένδειξη και ενέκρινε την ακόλουθη διατύπωση:

«Το Tazocin μπορεί να χρησιμοποιείται για τη διαχείριση ασθενών με εμπύρετη ουδετεροπενία για την οποία υπάρχει υποψία ότι οφείλεται σε βακτηριακή λοίμωξη»

6. Σηψαιμία, βακτηριαιμία

Η CHMP εξέτασε τα δεδομένα που υποβλήθηκαν και αναγνώρισε ότι αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Tazocin στη διαχείριση ασθενών με σηψαιμία, καθώς και ότι η χρήση παραγόντων ευρέος φάσματος, όπως ο συνδυασμός πιπερακιλλίνης-ταζομπακτάμης, είναι ευρέως διαδεδομένη στην κλινική πρακτική σε αυτές τις περιπτώσεις. Η CHMP επεσήμανε ότι τα υποστηρικτικά αποδεικτικά στοιχεία προέρχονται κυρίως από μελέτες εμπύρετης ουδετεροπενίας και ότι μόνο το ένα τέταρτο περίπου των ασθενών σε διάφορες δοκιμές παρουσιάζει βακτηριαιμία. Επεσήμανε επίσης ότι ο συνδυασμός πιπερακιλλίνης-ταζομπακτάμης είχε παρόμοια αποτελεσματικότητα με τον συγκριτή που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες και ότι όλα τα περιστατικά βακτηριαιμίας παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με μία ή περισσότερες από τις υπόλοιπες ενδείξεις. Στη συγκεντρωτική ανάλυση συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με θετικές καλλιέργειες αίματος, οι οποίοι όμως δεν προσδιορίστηκαν προοπτικά σε καμία από τις μελέτες και, ως εκ τούτου, είναι πολύ πιθανό οι περισσότεροι από αυτούς να μην πληρούν τα κριτήρια της σηψαιμίας. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τη γνώμη της συντακτικής της ομάδας και αναγνωρίζοντας τις δυσκολίες διεξαγωγής αναδρομικής ανάλυσης, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη, παρά τα εξαιρετικά περιορισμένα δεδομένα για τη συγκεκριμένη ένδειξη, ότι ο συνδυασμός πιπερακιλλίνης-ταζομπακτάμης έχει αντιβακτηριακή δράση ευρέος φάσματος και, ως εκ τούτου, αποτελεί κατάλληλη επιλογή για τη θεραπεία της βακτηριαιμίας. Η CHMP ενέκρινε την ακόλουθη εναρμονισμένη ένδειξη:

«Θεραπεία ασθενών με βακτηριαιμία που συνδέεται, ή πιθανολογείται ότι συνδέεται, με οποιαδήποτε από τις προαναφερόμενες λοιμώξεις»

7. Γυναικολογικές λοιμώξεις, περιλαμβανομένης της επιλόχειας ενδομητρίτιδας και της φλεγμονώδους νόσου της πυέλου

Η CHMP εξέτασε τα υποβληθέντα δεδομένα, αλλά τα έκρινε ανεπαρκή για τη στήριξη της ευρείας αιτούμενης ένδειξης ή οποιασδήποτε ειδικής εκδοχής της παρούσας ένδειξης. Ως εκ τούτου, η CHMP διέγραψε την ένδειξη.

8. Λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων

Η CHMP έλαβε υπόψη τα υποβληθέντα δεδομένα και το γεγονός ότι η ένδειξη σχετικά με τις λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων είχε εγκριθεί στα μισά σχεδόν κράτη μέλη της ΕΕ. Ωστόσο, η μόνη μελέτη για τη στήριξη της αρχικής ευρωπαϊκής αίτησης για το Tazocin σε ό,τι αφορά την ένδειξη «Λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων» ήταν μια ανοιχτή, μη συγκριτική μελέτη, ενώ δεν είχαν υποβληθεί συμπληρωματικά δεδομένα από συγκριτικές μελέτες. Είχαν υποβληθεί τα αποτελέσματα τριών ανοιχτών μελετών μιας δόσης για τον προσδιορισμό της διείσδυσης του συνδυασμού πιπερακιλλίνης-ταζομπακτάμης στους ιστούς, όμως τα δεδομένα αυτά δεν αρκούσαν από μόνα τους για την τεκμηρίωση της αιτούμενης ένδειξης. Παρόλο που τα φαρμακοκινητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις πιπερακιλλίνης και ταζομπακτάμης τόσο στον οστίτη όσο και στον αρθρικό ιστό επαρκούν για τη θεραπεία της πλειονότητας των λοιμώξεων που προκαλούνται από ευαίσθητους οργανισμούς, η διαθέσιμη κλινική τεκμηρίωση κρίνεται υπερβολικά περιορισμένη και ανεπαρκής για την τεκμηρίωση ένδειξης για τη θεραπεία των λοιμώξεων των οστών και των αρθρώσεων. Ως εκ τούτου, η CHMP διέγραψε την ένδειξη.

9. Νεογνά και παιδιά

Η CHMP έλαβε υπόψη τα υποβληθέντα δεδομένα και έκρινε ότι τα στοιχεία που αφορούν τους ενήλικες είναι συναφή και ότι οι φαρμακοκινητικές πληροφορίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρέκταση της αποτελεσματικότητας στον παιδιατρικό πληθυσμό. Δεδομένου ότι τα κλινικά δεδομένα για τα παιδιά είναι πολύ περιορισμένα και ότι θα παρεκταθούν κυρίως από τον ενήλικο πληθυσμό, η έγκριση των ενδείξεων για τον συγκεκριμένο πληθυσμό εξαρτάται από τις ενδείξεις που εγκρίνονται για τον ενήλικο πληθυσμό. Υπό το πρίσμα των υποβληθέντων δεδομένων και της κλινικής εμπειρίας σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού πιπερακιλλίνης-ταζομπακτάμης σε ουδετεροπενικά και μη ουδετεροπενικά παιδιά, η CHMP έκρινε ότι η συμπερίληψη των παιδιατρικών ενδείξεων για τα ουδετεροπενικά παιδιά πρέπει να τεκμηριωθεί. Υπάρχει τεράστια κλινική εμπειρία στη θεραπεία -συχνά σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδη- ενηλίκων και παιδιών > 2 ετών με εμπύρετη ουδετεροπενία, για την οποία πιθανολογείται ότι οφείλεται σε βακτηριακές λοιμώξεις, και η ασφάλεια της πιπερακιλλίνης-ταζομπακτάμης έχει τεκμηριωθεί επαρκώς σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς. Ομοίως, τα κλινικά και φαρμακοκινητικά δεδομένα από συγκριτικές μελέτες σε ενήλικες και παιδιά, καθώς και η ευρεία κλινική εμπειρία σε παιδιά ηλικίας > 2 ετών, υποστηρίζουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα στη θεραπεία των ενδοκοιλιακών λοιμώξεων σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η CHMP επανεξέτασε τη διατύπωση της ένδειξης, ώστε να αντικατοπτρίζει τον υπό μελέτη πληθυσμό της βασικής μελέτης καθώς και την τρέχουσα πρακτική, και την εναρμόνισε με την ένδειξη που ισχύει για τους ενήλικες. Συμπερασματικά, η CHMP ενέκρινε τις ακόλουθες εναρμονισμένες ενδείξεις:

«Παιδιά ηλικίας 2 έως 12 ετών

Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις

Το Tazocin μπορεί να χρησιμοποιείται για τη διαχείριση παιδιών με εμπύρετη ουδετεροπενία για την οποία υπάρχει υποψία ότι οφείλεται σε βακτηριακή λοίμωξη»

Παράγραφος 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Σε ό,τι αφορά τον τρόπο χορήγησης, η CHMP συνιστά ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών βάσει της σχέσης της αποτελεσματικότητας και του χρόνου κατά τον οποίο η ελεύθερη (μη δεσμευμένη) συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα υπερβαίνει την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση στον οργανισμό ($T > MIC$). Οι λοιμώξεις που οφείλονται σε βακτήρια με υψηλότερες τιμές ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης απαιτούν συχνότερες δόσεις, ενώ τα πιο ευαίσθητα βακτήρια ενδέχεται να αντιμετωπιστούν επαρκώς με λιγότερο συχνές δόσεις. Στους ενήλικες και εφήβους ασθενείς (ηλικίας > 12 ετών), η δοσολογία εξαρτάται από τη σοβαρότητα και την περιοχή της λοίμωξης καθώς και από την ένδειξη. Η CHMP ενέκρινε τη χορήγηση δόσης 4 g πιπερακιλλίνης/0,5 g ταζομπακτάμης κάθε 6 έως 8 ώρες. Προέβη επίσης σε μια παρουσίαση της δοσολογίας υπό μορφή πίνακα. Η CHMP συμφώνησε ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Για παιδιά ηλικίας 2-12 ετών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η CHMP ενέκρινε τη χορήγηση δόσης 80/10 mg/kg κάθε 6 ώρες σε περίπτωση επιπλεγμένων ενδοκοιλιακών λοιμώξεων. Η CHMP ενέκρινε τη διατύπωση ότι η συνήθης διάρκεια θεραπείας για τις περισσότερες ενδείξεις κυμαίνεται μεταξύ 5 έως 14 ημερών, όμως η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από τη σοβαρότητα της λοίμωξης, το/τα παθογόνο(α) και την κλινική και βακτηριολογική πρόοδο του ασθενούς. Συμπερασματικά, η CHMP ενέκρινε εναρμονισμένη διατύπωση για την παράγραφο 4.2.

Παράγραφος 4.3 – Αντενδείξεις

Συμπεριλήφθηκαν πληροφορίες σχετικά με υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό και την υπερευαισθησία στην κατηγορία των β-λακταμών και των αναστολέων β-λακταμών, ενώ ο ΚΑΚ πρότεινε μια εναρμονισμένη διατύπωση σύμφωνα με το οικείο βασικό δελτίο δεδομένων. Η CHMP ενέκρινε εναρμονισμένη διατύπωση για την παράγραφο 4.3.

Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η πρόταση του ΚΑΚ ήταν συνεπής με το οικείο βασικό δελτίο δεδομένων. Η CHMP συμφώνησε με την πρόταση του ΚΑΚ, αλλά επέβαλε ορισμένες προσθήκες, συμπεριλαμβάνοντας ιδίως μια προφύλαξη σχετικά με τη χρήση από ασθενείς χωρίς σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας στις β-λακτάμες, εκτός των πενικιλινών, οι οποίοι όμως έχουν ενδεχομένως παρουσιάσει μη σοβαρές αντιδράσεις, και συμπληρώνοντας την προειδοποίηση σχετικά με την ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα. Προστέθηκε μια δήλωση σχετικά με την εμφάνιση ανθεκτικών οργανισμών. Η CHMP ενέκρινε εναρμονισμένη διατύπωση για την παράγραφο 4.4.

Παράγραφος 4.5 - Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο ΚΑΚ παρέθεσε τις ακόλουθες αλληλεπιδράσεις: μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά, αντιπηκτικά χορηγούμενα από το στόμα, μεθοτρεξάτη, προβενεσιδικό οξύ, αμινογλυκοσίδες και βανκομυκίνη, και υπέβαλε μια επισκόπηση των αποκλίσεων μεταξύ των ανά χώρα εγκεκριμένων διατυπώσεων για την παράγραφο 4.5. Ο ΚΑΚ πρότεινε εναρμονισμένη διατύπωση για την παράγραφο 4.5 σύμφωνα με το οικείο βασικό δελτίο δεδομένων. Η CHMP συμφώνησε με τις διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τις μελέτες αλληλεπίδρασης και ενέκρινε εναρμονισμένη διατύπωση για την παράγραφο 4.5.

Παράγραφος 4.6 – Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Ο ΚΑΚ δήλωσε ότι το περιεχόμενο της παραγράφου «4.6 Εγκυμοσύνη και γαλουχία» ήταν πανομοιότυπο σε όλα τα κράτη, παρόλο που η χρησιμοποιούμενη διατύπωση παρουσίαζε ελάχιστες διαφορές. Η διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ ήταν συνεπής με το οικείο βασικό δελτίο δεδομένων. Η CHMP έκρινε αποδεκτή την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε από τον ΚΑΚ, όμως συμπεριέλαβε αναφορά σε μελέτες που κατέδειξαν αναπτυξιακή τοξικότητα σε ζώα. Η CHMP ενέκρινε εναρμονισμένη διατύπωση για την παράγραφο 4.6.

Παράγραφος 4.7 - Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ ήταν συνεπής με το οικείο βασικό δελτίο δεδομένων. Η CHMP ενέκρινε αναθεωρημένη διατύπωση για την παράγραφο 4.7.

Παράγραφος 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο ΚΑΚ δεν επεσήμανε μείζονες διαφορές στις εθνικά εγκεκριμένες ΠΧΠ για την παράγραφο 4.8. Ορισμένα κράτη μέλη χρησιμοποιούσαν παρωχημένη διατύπωση για τις κατηγορίες οργανικών συστημάτων, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθεντο με διαφορετική συχνότητα εμφάνισης. Ο ΚΑΚ παρουσίασε μια επισκόπηση των αποκλίσεων που παρατηρούνται στις εθνικά εγκεκριμένες διατυπώσεις και πρότεινε εναρμονισμένη διατύπωση για τη συγκεκριμένη παράγραφο, επικαιροποιημένη σύμφωνα με την ισχύουσα ορολογία του λεξικού MedDRA. Η παράγραφος 4.8 συμφωνεί σε όλα τα κράτη με το βασικό δελτίο δεδομένων του ΚΑΚ. Η CHMP έκρινε αποδεκτή την τεκμηρίωση που υπέβαλε ο ΚΑΚ για την προτεινόμενη διατύπωση και ενέκρινε εναρμονισμένη διατύπωση για την παράγραφο 4.8.

Παράγραφος 4.9 - Υπερδοσολογία

Ο ΚΑΚ επεσήμανε και υπέβαλε μια επισκόπηση των διαφορών μεταξύ των επί του παρόντος εγκεκριμένων διατυπώσεων της παραγράφου 4.9 και πρότεινε εναρμονισμένη διατύπωση σύμφωνα με το οικείο βασικό δελτίο δεδομένων. Η CHMP έκρινε αποδεκτή την τεκμηρίωση του ΚΑΚ, όμως πρόσθεσε μια φράση σχετικά με τη διακοπή της θεραπείας σε περίπτωση υπερδοσολογίας καθώς και την έλλειψη αντιδότη. Συμπερασματικά, η CHMP ενέκρινε εναρμονισμένη διατύπωση για την παράγραφο 4.9.

Παράγραφος 5.1 - Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Ο ΚΑΚ ανέφερε ότι παρόλο που σε όλα τα κράτη παρουσιάζονται όλες οι απαραίτητες πληροφορίες, οι διατυπώσεις ποικίλλουν ως προς τον βαθμό αναλυτικότητας. Όλα τα κράτη μέλη εφαρμόζουν την ίδια ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση βάσει των ορίων ευαισθησίας που έθεσε το Ηνωμένο Βασίλειο, όμως λόγω των εθνικών εγκρίσεων και της διαφορετικής χρονικής στιγμής της έγκρισης παρατηρήθηκαν ελάχιστες αποκλίσεις στην παρουσίαση των δεδομένων, ενώ επίσης η περίληψη/απαρίθμηση των ευαίσθητων οργανισμών παρουσίαζε μικρές διαφορές. Ο ΚΑΚ υπέβαλε μόνο δεδομένα *in vitro* προς στήριξη της συγκεκριμένης παραγράφου και προσδιόρισε τα παθογόνα κατά των οποίων έχει καταδειχθεί κλινική αποτελεσματικότητα σε κλινικές μελέτες. Η CHMP ζήτησε την πλήρη επαναδιατύπωση της παραγράφου ώστε να συμμορφώνεται αυστηρά προς την ισχύουσα κατευθυντήρια γραμμή (Επεξηγηματικό σημείωμα για την αξιολόγηση φαρμακευτικών προϊόντων που ενδείκνυνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων CPMP/EWP/558/95 αναθ. 1), χωρίς να περιέχει εξαντλητική απαρίθμηση των ειδών παθογόνων. Παρατέθηκαν μόνο τα όρια ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης κατά EUCAST και μόνο τα είδη που αφορά η εγκεκριμένη ένδειξη. Ο ΚΑΚ επανεξέτασε τον πίνακα των συνήθων ευαίσθητων ειδών. Η CHMP ενέκρινε την αναθεωρημένη πρόταση και εναρμονισμένη διατύπωση για την παράγραφο 5.1.

Παράγραφος 5.2 - Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ο ΚΑΚ δήλωσε ότι παρόλο που σε όλα τα κράτη μέλη παρουσιάζονται οι απαραίτητες πληροφορίες, οι διατυπώσεις ποικίλλουν ως προς τον βαθμό αναλυτικότητας. Ο ΚΑΚ πρότεινε μια διατύπωση σύμφωνα με το οικείο βασικό φυλλάδιο δεδομένων και υπέβαλε δεδομένα τεκμηρίωσης. Για την παράγραφο 5.2 εγκρίθηκε εναρμονισμένη διατύπωση.

Παράγραφος 5.3 - Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ο ΚΑΚ δήλωσε ότι παρόλο που σε όλα τα κράτη παρουσιάζονται όλες οι απαραίτητες πληροφορίες, οι διατυπώσεις ποικίλλουν ως προς τον βαθμό αναλυτικότητας. Ο ΚΑΚ πρότεινε μια εναρμονισμένη διατύπωση σύμφωνα με το οικείο βασικό δελτίο δεδομένων. Η CHMP συμπεριέλαβε μόνο τις προκλινικές πληροφορίες που αφορούσαν τους συνταγογράφους καθώς και τις μέχρι στιγμής διαθέσιμες γνώσεις σχετικά με την τοξικότητα του προϊόντος για την αναπαραγωγική ικανότητα, σύμφωνα με το κείμενο που εγκρίθηκε για πρόσφατες διαδικασίες στην ΕΕ σχετικά με γενόσημα προϊόντα πιπερακιλλίνης-ταζομπακτάμης, συμπεριλαμβανομένης και μιας περίληψης δημοσιευμένων δεδομένων σχετικά με δοκιμές τοξικότητας της πιπερακιλλίνης και της ταζομπακτάμης για την αναπαραγωγική ικανότητα. Ο ΚΑΚ συμφώνησε και η CHMP ενέκρινε εναρμονισμένη διατύπωση για την παράγραφο 5.3.

Παράγραφος 6 – ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Η CHMP συμφώνησε με τις προτάσεις του ΚΑΚ και ενέκρινε εναρμονισμένη διατύπωση για την παράγραφο 6.1 – Κατάλογος εκδόχων, την παράγραφο 6.2 – Ασυμβατότητες, την παράγραφο 6.3 – Διάρκεια ζωής, την παράγραφο 6.4 – Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος, την παράγραφο 6.5 – Φύση και συστατικά του περιέκτη, και την παράγραφο 6.6 – Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός.

Ενότητα 3

Ο ΚΑΚ υπέβαλε ένα έγγραφο με τίτλο «Επισκόπηση των αποκλίσεων χημικών δεδομένων, δεδομένων για την παραγωγή και δεδομένων για τον έλεγχο», όπου περιγράφονται οι αλλαγές που επήλθαν σε όλους τους υφιστάμενους εθνικούς φακέλους. Για καθέναν εκ των τριών παρασκευαστών των φαρμακευτικών ουσιών (τους δύο παρασκευαστές πιπερακιλλίνης και τον παραγωγό ταζομπακτάμης), ο ΚΑΚ παρουσίασε και εξέτασε ζητήματα που αφορούσαν γενικές πληροφορίες, τον παρασκευαστή, τον έλεγχο της φαρμακευτικής ουσίας, το πρότυπο αναφοράς ή τα υλικά, το σύστημα κλεισίματος του περιέκτη και τη σταθερότητα. Για το φαρμακευτικό προϊόν, ο ΚΑΚ παρουσίασε και εξέτασε ζητήματα που αφορούσαν την περιγραφή και τη σύνθεση του φαρμακευτικού προϊόντος, τη φαρμακευτική ανάπτυξη, τον τρόπο παρασκευής, τον έλεγχο των εκδόχων, τον έλεγχο των φαρμακευτικών προϊόντων, το πρότυπο αναφοράς, το σύστημα κλεισίματος του περιέκτη και τη σταθερότητα. Κατόπιν μιας σειράς διευκρινίσεων, εγκρίθηκε η πρόταση του ΚΑΚ και η CHMP ενέκρινε εναρμονισμένη διατύπωση για την ενότητα 3. Η ενότητα 2 (Γενική περίληψη ποιότητας) επικαιροποιήθηκε, ομοίως, σύμφωνα με την ενότητα 3.

Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας ότι,

- σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης,
- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας έχουν αξιολογηθεί με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής,

η CHMP εισηγήθηκε για το Tazocin και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα I) την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας, της οποίας η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο Παράρτημα III.