

ANNESS II

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-emenda tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikketti u l-fuljett ta' tagħrif ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' Tazocin u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Tazocin ġie inkluz fil-lista ta' prodotti għall-armonizzazzjoni tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SPC), minhabba d-deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti mill-Istati Membri rigward l-awtorizzazzjoni tal-prodott. Il-piperacillina sodika hija ureidopenicillina semisintetika b'attività antibatterika ta' spettru wiesa', li jintuża għat-trattament ta' infezzjonijiet ikkawżati minn *Pseudomonas aeruginosa*, u batterji oħra suxxettibbli. Ir-rwol kliniku tiegħu issaħħaħ biż-żieda ta' inibitur irriversibbli ta' betalattamasi (tażobaktam), li jipproteġi l-piperacillina kontra d-degradazzjoni enzimatika minn batterji li jipproduċu betalattamasi, u għalhekk twessa' l-ispettru antimikrobiku. It-tažobaktam huwa derivattiv solforiku tal-aċidu penicillaniku bi proprjetajiet inibitorji ta' betalattamasi li huma simili ta' dawk ta' sulbactam, għalkemm dan huwa kkunsidrat iżjed b'saħħtu. It-taħlita ta' piperacillina u tažobaktam fi proporzjon ta' 8:1 hija effikaċi fit-trattament ta' infezzjonijiet polimikrobiċi minn moderati għal severi fosthom fl-addome, fil-ġilda u fit-tessuti rotob, u hija approvata u kummerċjalizzata għat-trattament ta' għadd ta' infezzjonijiet ikkawżati minn organiżmi aerobiċi u anerobiċi gram-pożittivi u gram-negattivi.

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) ħa l-opportunità biex jarmonizza l-Modulu 3 u ssottometta aġġornamet tas-Sommarju Ġenerali tal-Kwalità (QOS). Il-CHMP iddeċieda li jneħħi l-kombinazzjoni tripla (għoti ġol-muskoli ma' lidokaina) mill-ambitu tal-proċedura, bi qbil man-notifikazzjoni. Wara l-valutazzjoni inizjali, ġew diskussi numru ta' listi bi kwistjonijiet pendenti. Tlaqqa' f'żewġ okkażjonijiet il-grupp tal-CHMP responsabbli mit-tfassil.

Sezzjoni 4.1 – Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-MAH ippropona lista ta' indikazzjonijiet terapewtiċi bbażati fuq linji gwida kurrenti (il-linja gwida tal-KE dwar is-SPC, Settembru 2009 u l-CPMP/EWP/558/95 rev 1 – *Nota għall-Gwida dwar il-Valutazzjoni ta' Prodotti Mediċinali Indikati għat-Trattament tal-Infezzjonijiet Batteriċi*, 2004) u fuq l-iskeda teknika essenzzjali (*core data sheet*, CDS) tal-MAH. Il-CHMP ipprova kummenti ġenerali dwar Sezzjoni 4.1, fejn irrimarka li n-Nota għall-Gwida ssostni li indikazzjoni tista' tingħata jekk id-dejta klinika tappoġġa proporzjon favorevoli fir-relazzjoni bejn il-benefiċċji u r-riskji u jekk din tirrifletti l-firxa u s-severità tal-infezzjonijiet li jinstabu b'mod komuni. L-indikazzjonijiet iridu jkunu speċifiċi (għas-sit) tal-infezzjoni. Fejn sustanza tkun tista' tintuża f'ċerti sottopopolazzjonijiet ta' pazjenti (eż. pazjenti immunokompromessi), xorta huwa meħtieġ li l-indikazzjonijiet ikunu kemm jista' jkun speċifiċi fuq il-bażi tad-dejta disponibbli. Hawn isfel qed jiġu diskussi indikazzjonijiet speċifiċi skont is-sit tal-infezzjoni. Għall-indikazzjonijiet kollha, id-differenzi fil-prattiċi kliniċi u r-rakkomandazzjonijiet nazzjonali dwar it-trattament huma ttrattati bis-sentenza "*Għandha tiġi kkunsidrata l-gwida ufficjali dwar l-użu xieraq tal-antibijotiċi.*"

1. Infezzjonijiet fil-Parti ta' Isfel tal-Apparat Respiratorju

Il-CHMP ivvaluta d-dejta ppreżentata iżda qies li t-termini "infezzjoni tal-apparat respiratorju" (RTI) u "infezzjonijiet fil-parti ta' isfel tal-apparat respiratorju (LRTI) mhumieks speċifiċi u li t-tifsira preċiża tagħhom hija miftuħa għall-interpretazzjoni u għalhekk issepara d-diskussjoni f'pulmonite akkwiziċa mill-komunità (CAP) u pulmonite akkwiziċa mill-isptar (HAP), li tinkludi l-pulmonite akkwiziċa mill-ventilatur (VAP).

Fir-rigward tal-CAP, il-CHMP innota li l-istudji non-komparattivi ppreżentati fil-kuntest tal-MAA inizjali saru bil-partecipazzjoni ta' pazjenti li kellhom infezzjonijiet tal-apparat respiratorju, fosthom infezzjonijiet fil-parti ta' isfel tal-apparat respiratorju u taħrix akut ta' bronkite kronika (AECB). Il-CHMP qies li l-AECB ma setax jiġi aċċettat minhabba n-nuqqas ta' studju dwar is-superjorità.

Rigward il-HAP, il-CHMP innota l-istudji komparattivi ppreżentati li kienu jinkludu pazjenti bil-HAP biss, b'HAP li kienet tinkludi l-VAP jew bil-VAP biss. Dawn l-istudji użaw numru ta' reġimi differenti ta' Tazocin u varjetà ta' komparaturi, kull wieħed mogħti b'aminoglikoside jew mingħajru fi studji differenti. L-evidenza totali turi li doża ta' 4.5 g mogħtija kull 8 sigħat jew prefebbilment kull 6 sigħat, tipprovdi effikaċja sodisfaċenti fit-trattament ta' pazjenti li jkollhom il-HAP jew il-VAP. Għaldaqstant, il-CHMP ikkunsidra li l-evidenza kienet suffiċjenti biex tappoġġa l-użu ta' Tazocin fit-trattament tal-HAP u tal-VAP.

Il-CHMP ikkonkluda li l-MAH ipprova evidenza sodisfaċenti li turi l-effikaċja ta' Tazocin fit-trattament tal-LRTIs. Il-CHMP ikkunsidra li Tazocin huwa sustanza siewja ħafna minhabba l-attività antimikrobika wiesgħa tagħha li tinkludi bosta patoġeni Gram-pożittivi u Gram-negattivi, anerobji kif ukoll diversi organiżmi rezistenti għal bosta mediċini, li huma komuni fl-infezzjonijiet li jittiehdu mill-isptarijiet. Din hija r-raġuni għaliex il-mediċina m'għandhiex tintuża f'infezzjonijiet inqas severi, fejn ikun hemm disponibbli alternattivi iżjed adattati, u minflok għandha tintuża f'pazjenti morda severament, għal każi ta' CAP li jkunu jeħtieġu li l-pazjent jiddaħħal l-isptar. Fl-aħħar nett, bi qbil mal-pożizzjoni tal-grupp tal-CHMP responsabbli mit-tfassil, wara li kkunsidra l-esperjenza klinika estensiva u minkejja d-dejta limitata, il-CHMP qies li Tazocin ikopri l-biċċa l-kbira tal-organiżmi li jikkawżaw is-CAP, il-HAP u l-VAP severi. Il-CHMP adotta din l-indikazzjoni armonizzata:

"Pulmonite severa li tinkludi pulmonite akkwizita mill-isptar u pulmonite assoċjata mal-ventilatur"

2. Infezzjonijiet tal-Apparat Urinarju

Il-CHMP ivvaluta d-dejta ppreżentata u nnota li l-biċċa l-kbira tal-Istati Membri jelenkaw l-infezzjonijiet tal-apparat urinarju (UTIs) bħala indikazzjoni, u li f'xi SPCs din l-indikazzjoni hija limitata għall-UTIs ikkumplikati. Abl-bażi tad-diversi studji kliniċi, tal-proprietajiet farmakokinetiċi ta' Tazocin u tal-ispettru antibatteriku tiegħu, din l-indikazzjoni taċċerta l-effikaċja tas-sustanza, iżda l-CHMP innota wkoll li l-UTI mingħajr kumplikazzjonijiet hija infezzjoni komuni ħafna u li skont id-dokumenti ta' gwida internazzjonali hemm diversi opzjonijiet ta' trattament rakkomandati li ġeneralment ma jinkludux Tazocin. Kif diġà ġie affermat, il-piperacillina-tazobaktam għandha tithalla għal sitwazzjonijiet fejn tassew tkun meħtieġa sustanza bi spettru wiesa', jiġifieri mhux biex jiġu ttrattati infezzjonijiet li ma jkunx severi. Għalhekk l-CHMP qies li Tazocin mhuwiex adattat għat-trattament normali ta' infezzjonijiet mhux ikkumplikati fl-apparat urinarju. Minflok, ġiet proposta l-iżjed indikazzjoni ristretta fl-UTI ikkumplikati u fil-pjalonefrite, bi qbil ma' prodotti oħra li ġew armonizzati dan l-aħħar u f'konformità mal-prattika klinika. Wara diskussjonijiet mal-Grupp tal-CHMP responsabbli mit-tfassil u fuq il-bażi tad-dejta kollha disponibbli, il-CHMP iddeċieda li jillimita l-indikazzjoni u adotta din l-indikazzjoni:

"Infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat urinarju (fosthom il-pjalonefrite)"

3. Infezzjonijiet Gastro-Intestinali, Biljari u Addominali

Il-CHMP ivvaluta d-dejta ppreżentata u nnota li l-Istati Membri kollha involuti inkludew l-indikazzjoni tal-infezzjonijiet ġewwa l-addome, għalkemm il-kliem eżatt kien ivarja. Il-CHMP irreveda l-proposta tal-MAH sabiex iġibha konformi mal-linji gwida preżenti u qies li l-evidenza disponibbli tappoġġja b'mod suffiċjenti l-użu ta' Tazocin 4.5 g kull 8 sigħat għal din l-indikazzjoni. Wara diskussjonijiet mal-grupp tal-CHMP responsabbli mit-tfassil u fuq il-bażi tad-dejta kollha disponibbli, il-CHMP iddeċieda li jillimita l-indikazzjoni u adotta din l-indikazzjoni:

"Infezzjonijiet ikkumplikati ġewwa l-addome"

4. Infezzjonijiet tal-Ġilda u tat-Tessuti Rotob

Il-CHMP ivvaluta d-dejta ppreżentata iżda nnota li l-istudji komparattivi kollha saru bir-reġim inizjali approvat mill-US ta' 3.375 g kull 6 sigħat. Il-CHMP hass li l-istudji jissuggerixxu li Tazocin huwa effikaċi fit-trattament tas-cSSTI u kien tal-opinjoni li s-sikurezza u l-effikaċja ta' Tazocin fit-trattament tal-infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessuti rotob hija ġustifikata sewwa b'diversi studji kliniċi, b'linji gwida dwar it-trattament minn soċjetajiet xjentifiċi u bl-esperjenza mill-prattika klinika. Madankollu l-formulazzjoni proposta mill-MAH ma kinitx konformi mat-terminoloġija komuni Ewropea jew mal-formulazzjoni użata f'diversi proċeduri finalizzati riċentement għal mediċini ġeneriċi. Wara diskussjonijiet mal-grupp tal-CHMP responsabbli mit-tfassil u fuq il-bażi tad-dejta kollha disponibbli, il-CHMP iddeċieda li jillimita l-indikazzjoni u adotta din l-indikazzjoni:

"Infezzjonijiet ikkumplikati fil-ġilda u fit-tessuti rotob (inklużi infezzjonijiet fis-saqajn ikkaġunati mid-dijabete)"

5. Infezzjonijiet f'Pazjenti Newtropeniċi

Il-CHMP innota d-dejta ppreżentata. Wara diskussjonijiet mal-grupp tal-CHMP responsabbli mit-tfassil u fuq il-bażi tad-dejta kollha disponibbli, il-CHMP iddeċieda li jerga' jifformula l-indikazzjoni u adotta din l-indikazzjoni:

"Tazocin jista' jintuża fil-ġestjoni ta' pazjenti newtropeniċi b'deni li jkun issuspettat li ġej minn infezzjoni batterika"

6. Setticimja, batterimja

Il-CHMP innota d-dejta pprezentata u rrikonoxxa li diversi studji wrew is-sikurezza u l-effikaċja ta' Tazocin fil-ġestjoni ta' pazjenti li jkollhom setticimja u li sustanzi bi spettru wiesa' b'ħall-piperacillina-tazobaktam jintużaw b'mod estensiv fil-prattika klinika f'dawn is-sitwazzjonijiet. Il-CHMP innota li l-evidenza ta' sostenn hija derivata prinċipalment minn studji dwar in-newtropenija bid-deni u li madwar kwart biss tal-pazjenti fil-provi differenti kellhom "batterimja". Gie nnotat li piperacillin-tazobaktam kellu effikaċja simili għall-komparatur użat fl-istudji u li l-każi kollha ta' "batterimja" kienu f'pazjenti li kellhom waħda jew aktar mill-indikazzjonijiet l-oħra. L-analiżi miġbura kienet tinkludi pazjenti b'kulturi pożittivi fid-dem. Madankollu l-ebda studju ma kien iddefinixxa prospettivament dawn il-pazjenti u għalhekk huwa probabbli li l-biċċa l-kbira ta' dawn il-pazjenti ma jissodisfawx il-kriterji għas-sepsi. Madankollu, wara li kkunsidra l-opinjoni tal-grupp tal-CHMP responsabbli mit-tfassil u minkejja d-dejta limitata ħafna għal din l-indikazzjoni u filwaqt li rrikonoxxa d-diffikultajiet biex issir analiżi retrospettiva, il-CHMP kien tal-opinjoni li l-piperacillina-tazobaktam għandha attività antibatterika ta' spettru wiesa' u għalhekk hija opzjoni adattata għat-trattament tal-batterimja. Il-CHMP adotta din l-indikazzjoni armonizzata:

"Trattament ta' pazjenti b'batterimja li tiżviluppa ma' xi waħda mill-infezzjonijiet elenkati hawn fuq jew li tkun issuspettata li hija assoċjata magħhom".

7. Infezzjonijiet Ġinekoloġiċi fosthom l-endometrite ta' wara l-ħlas u mard infjammatorju fil-pelvis

Il-CHMP innota d-dejta pprezentata iżda qiesha inadegwata biex issostni l-indikazzjoni wiesgħa msemmija jew kwalunkwe verżjoni kwalifikata ta' din l-indikazzjoni. Għalhekk l-CHMP ħassar l-indikazzjoni.

8. Infezzjonijiet fl-Għadam u fil-Ġogi

Il-CHMP innota d-dejta pprezentata u li l-indikazzjoni tal-infezzjonijiet fl-għadam u fil-ġogi ġiet approvata f'madwar nofs l-Istati Membri tal-UE. Madankollu l-uniku studju li jappoġġa l-applikazzjoni Ewropea inizjali għal Tazocin għall-indikazzjoni tal-infezzjonijiet fl-għadam u fil-ġogi kien studju non-komparattiv mhux ittikettjat u ma kienet ipprovduta l-ebda dejta addizzjonali minn xi studju komparattiv. Sabiex tiġi kkaratterizzata l-penetrazzjoni tal-piperacillina-tazobaktam fit-tessuti ġew ipprovduti r-riżultati minn tliet studji open-label ta' doża waħda, iżda din id-dejta waħedha ma setgħetx tiġi ġustifika l-indikazzjoni msemmija. Għalkemm id-dejta farmakokinetika tissuggerixxi li l-koncentrazzjonijiet tal-piperacillina u tat-tazobaktam fit-tessut kemm tal-għadam u kemm tas-sinovja huma suffiċjenti sabiex jittrattaw il-biċċa l-kbira tal-infezzjonijiet ikkawżati minn organiżmi suxxettibbli, id-dokumentazzjoni klinika disponibbli hija kkunsidrata limitata wisq u insuffiċjenti biex tiġi ġustifika l-indikazzjoni fit-trattament ta' infezzjonijiet fl-għadam u fil-ġogi. Għalhekk il-CHMP ħassar l-indikazzjoni.

9. Trabi tat-twelid u tfal

Il-CHMP innota d-dejta pprezentata u qies li d-dejta mill-adulti kienet ikkunsidrata rilevanti u li l-informazzjoni farmakokinetika tista' tintuża biex tiġi kkalkolata l-effikaċja għall-popolazzjoni pedjatrika. Billi d-dejta klinika fit-tfal hija limitata ħafna u ġeneralment trid tiġi derivata permezz ta' estrapolazzjoni mill-popolazzjoni adulta, l-aċċettazzjoni ta' l-indikazzjonijiet f'din il-popolazzjoni se tkun influwenzata mill-indikazzjonijiet aċċettati għall-popolazzjoni adulta. Fid-dawl tad-dejta pprezentata u l-esperjenza klinika tas-sikurezza u l-effikaċja tal-piperacillina-tazobaktam fi tfal newtropeniċi u mhux newtropeniċi, il-CHMP ikkunsidra li l-inklużjoni tal-indikazzjonijiet pedjatriċi fi tfal newtropeniċi hija ġustifikata. Hemm esperjenza klinika vasta fit-trattament ta' adulti newtropeniċi kif ukoll ta' tfal ta' iżjed minn sentejn b'deni li jkun issuspettat li ġej minn infezzjonijiet batteriċi, ħafna drabi f'kombinazzjoni mal-aminoglikoside, u s-sikurezza tal-piperacillina-tazobaktam hija dokumentata sewwa f'pazjenti immunokompetenti. Bl-istess mod, id-dejta klinika u farmakokinetika li rriżultat minn studji komparattivi f'persuni adulti u tfal kif ukoll l-esperjenza klinika wiesgħa fi tfal ta' iżjed minn sentejn, jappoġġaw is-sikurezza u l-effikaċja fit-trattament ta' infezzjonijiet ġewwa l-addome f'pazjenti pedjatriċi. Il-CHMP irreveda l-formulazzjoni tal-indikazzjoni sabiex tirrifletti l-popolazzjoni studjata fl-istudju piviali u l-prattika preżenti u għabha konformi mal-indikazzjoni fl-adulti. Fl-aħħar nett, il-CHMP adotta dawn l-indikazzjonijiet armonizzati:

"Tfal minn 2 sa 12-il sena

- Infezzjonijiet ikkumplikati ġewwa l-addome

Tazocin jista' jintuża fil-ġestjoni ta' tfal newtropeniċi b'deni ssuspettat li jkun ġej minn infezzjoni batterika"

Sezzjoni 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Rigward il-metodu ta' kif għandu jingħata, il-CHMP irrakkomanda l-infużjoni fil-vini fuq 30 minuta bbażata fuq ir-relazzjoni bejn l-effikaċja u l-ħin li matulu l-konċentrazzjoni libera (mhux imwaħħla) tal-medicina fid-demm taqbez il-MIC tal-organizmu ($T > MIC$). L-infezzjonijiet ikkawżati minn batterji b'valuri oġġla ta' MIC se jkollhom bżonn dożaġġ aktar frekwenti, mentri l-batterji aktar sensittivi jistgħu jiġu ttrattati b'mod adegwat b'dożaġġ inqas frekwenti. Fir-rigward tal-pazjenti adulti u adoloxxenti (> 12 -il sena), id-dożaġġ jiddependi mis-severità, mill-post tal-infezzjoni u mill-indikazzjoni. Il-CHMP qabel fuq dożaġġ ta' 4 g piperacillina/0.5 g tazobaktam mogħtija kull 6 sa 8 sigħat. Il-CHMP implimenta wkoll preżentazzjoni tabulari tad-dożi. Il-CHMP qabel ukoll li m'hemmx bżonn aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Fir-rigward tat-tfal minn sentejn sa tnax-il sena b'funzjoni normali tal-kliwi, il-CHMP qabel ma' dożaġġ ta' 80/10 mg/kg kull 6 sigħat għal tfal newtropeñi u 100/12.5 mg/kg kull 8 sigħat għal infezzjonijiet ikkumplikati ġewwa l-addome. Il-CHMP qabel fuq dikjarazzjoni li d-dewma normali tat-trattament għall-biċċa l-kbira tal-indikazzjonijiet huwa fil-medda ta' 5-14-il ġurnata iżda li t-tul tat-trattament għandu jkun iggwidat mis-severità tal-infezzjoni, il-patoġenu(i) u l-progress kliniku u batterjoloġiku tal-pazjent. Fl-aħħar nett, il-CHMP adotta formulazzjoni armonizzata għas-Sezzjoni 4.2.

Sezzjoni 4.3 - Kontra-indikazzjonijiet

Ġiet inkluża informazzjoni dwar is-sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal xi sustanzi oħra u s-sensittività eċċessiva speċifika tal-klassi tal-betalattamiċi u għall-inibituri tal-betalattamasi, u l-MAH ippropona formulazzjoni armonizzata li taqbel mal-Core Data Sheet preżenti tiegħu. Il-CHMP adotta formulazzjoni armonizzata għas-Sezzjoni 4.3.

Sezzjoni 4.4 - Twissijiet Speċjali u Prekawżjonijiet għall-Użu

Il-proposta tal-MAH kienet konformi mal-Core Data Sheet tiegħu. Il-CHMP qabel mal-proposta tal-MAH iżda inforza xi żidiet, b'mod partikolari billi daħħal twissija dwar l-użu f'pazjenti mingħajr reazzjonijiet severi ta' sensittività eċċessiva għal β -laktams mhux tal-penicillina iżda li seta' kellhom reazzjonijiet mhux severi u billi ssupplimenta t-twissija dwar il-kolite pseudomembranuża. Iddaħħlet dikjarazzjoni dwar it-tfaċċar ta' organiżmi reżistenti. Il-CHMP adotta formulazzjoni armonizzata għal Sezzjoni 4.4.

Sezzjoni 4.5 – Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Il-MAH elenka l-interazzjonijiet li ġejjin: rilassanti tal-muskoli li mhumieq depolarizzanti, antikoagulanti orali, metotrexato, probeneċid, aminoglikoside, u vankomċina, u pprova ħarsa ġenerali tad-differenzi bejn il-formulazzjonijiet approvati mill-pajjiżi differenti għas-Sezzjoni 4.5. Il-MAH ippropona Sezzjoni 4.5 armonizzata bi qbil mal-Core Data Sheet tiegħu. Il-CHMP qabel mal-informazzjoni disponibbli dwar l-istudji tal-interazzjoni u adotta formulazzjoni armonizzata għas-Sezzjoni 4.5.

Sezzjoni 4.6 - Fertilità, tqala u treddiġh

Il-MAH sostna li l-kontenut tas-sezzjoni 4.6 Tqala u treddiġh kien l-istess fil-pajjiżi kollha għad illi l-kliem użat kien daqsxejn differenti. Il-MAH ippreżenta proposta ta' formulazzjoni li taqbel mal-Core Data Sheet tiegħu. Il-CHMP ikkunsidra li l-ġustifikazzjoni pprovduta mill-MAH hija aċċettabbli, iżda inkluda referenza għall-istudji li juru effett tossiku fuq l-iżvilupp fl-annimali. Il-CHMP adotta formulazzjoni armonizzata għas-Sezzjoni 4.6.

Sezzjoni 4.7 - Effetti fuq il-ħila tas-sewqan u fuq it-tħaddim tal-magni

Il-MAH ippropona formulazzjoni li taqbel mal-Core Data Sheet tiegħu. Il-CHMP adotta formulazzjoni armonizzata riveduta għas-Sezzjoni 4.7.

Sezzjoni 4.8 - Effetti mhux mixtieqa

Il-MAH ma nnotax differenzi importanti fis-SPCs approvati mill-pajjiżi differenti għas-Sezzjoni 4.8. Diversi Stati Membri użaw formulazzjoni antika tas-Sistema ta' Klassifikazzjoni tal-Organi (SOC) u l-ADRs f'xi każi kienu elenkati bi frekwenzi differenti. Il-MAH ipprova ħarsa ġenerali tad-diverġenzi fil-formulazzjonijiet approvati mill-pajjiżi differenti u ppropona formulazzjoni armonizzata għal din is-sezzjoni, aġġornata skont it-terminoloġija kurrenti tal-MedDRA. Is-Sezzjoni 4.8 hija konsistenti mal-

Core Data Sheet tal-MAH fil-pajjiżi kollha. Il-CHMP qies li l-gustifikazzjonijiet ipprovduti mill-MAH għall-formulazzjoni proposta kienu aċċettabbli u adotta formulazzjoni armonizzata għas-Sezzjoni 4.8.

Sezzjoni 4.9 - Doża eċċessiva

Il-MAH innota u pprova ħarsa ġenerali tad-differenzi bejn it-testi tas-Sezzjoni 4.9 li huma approvati bħalissa u pprova li t-testi jkunu armonizzati b'mod konformi mal-Core Data Sheet tiegħu. Il-CHMP ikkunsidra li l-gustifikazzjoni tal-MAH hija aċċettabbli iżda żied sentenza dwar it-twaqqif tat-trattament f'każ ta' doża eċċessiva u n-nuqqas ta' antidotu. Fl-aħħar nett, il-CHMP adotta formulazzjoni armonizzata għas-Sezzjoni 4.9.

Sezzjoni 5.1 - Tagħrif farmakodinamiku

Il-MAH sostna li l-informazzjoni kollha meħtieġa hija preżenti fil-pajjiżi kollha, iżda d-dikjarazzjonijiet ivarjaw fid-dettall tal-elaborazzjonijiet. L-Istati Membri kollha jużaw l-istess konċentrazzjoni inibitorja minima (MIC) bbażata fuq *breakpoints* tar-Renju Unit iżda minhabba l-approvazzjonijiet nazzjonali u ż-żminijiet differenti tal-approvazzjoni, kien hemm divergenzi żgħir fil-preżentazzjoni tad-dejta u anki s-sommarju/lista ta' organiżmi suxxettibbli varjaw daqsxejn. Il-MAH ipprova biss dejta *in vitro* b'appoġġ għal din is-sezzjoni u identifika l-patoġeni li kontribwew intweriet effikaċja klinika fil-provi kliniċi. Il-CHMP talab li ssir formulazzjoni kompleta tas-sezzjoni mill-ġdid, li għandha tinkiteb strettament skont il-linja gwida preżenti (*NfG dwar il-valutazzjoni ta' prodotti mediċinali indikati għat-trattament ta' infezzjonijiet batteriċi CPMP/EWP/558/95 rev 1*) u mingħajr listi eċċessivi ta' speċijiet. Kienu elenkati biss *breakpoints* tal-MIC ddefiniti mill-EUCAST u speċijiet biss li huma rilevanti għall-indikazzjoni approvata. Il-MAH irreveda t-tabella tal-ispeċijiet li huma suxxettibbli b'mod komuni. Il-CHMP qabel mal-proposta riveduta u adotta formulazzjoni armonizzata għas-Sezzjoni 5.1.

Sezzjoni 5.2 - Tagħrif farmakokinetiku

Il-MAH sostna li filwaqt li l-informazzjoni meħtieġa hija preżenti fl-Istati Membri kollha, id-dikjarazzjonijiet ivarjaw fid-dettall tal-elaborazzjonijiet. Il-MAH ipprova formulazzjoni li taqbel mal-Core Data Sheet tiegħu u pprova dejta ta' sostenn. Giet adottata formulazzjoni armonizzata għas-Sezzjoni 5.2.

Sezzjoni 5.3 - Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sikurezza tal-mediċina

Il-MAH sostna li għalkemm l-informazzjoni meħtieġa hija preżenti fl-Istati Membri kollha, id-dikjarazzjonijiet ivarjaw fid-dettall tal-elaborazzjonijiet. Il-MAH ipprova formulazzjoni armonizzata, bi qbil mal-Core Data Sheet tiegħu. Il-CHMP inkluda biss it-tagħrif ta' qabel l-użu kliniku li huwa rilevanti għal min jikteb riċetta għall-mediċina u wkoll l-istat preżenti tal-għarfien dwar l-effett tossiku tal-prodott fuq is-sistema riproduttiva, bi qbil mat-test approvat għall-proċeduri riċenti tal-UE għall-mediċini ġeneriċi tal-piperacillina-tazobaktam u inkluda sommarju tad-dejta ppubblikata dwar l-ittestjar tal-effett tossiku tal-piperacillina u tat-tazobaktam fuq is-sistema riproduttiva. Il-MAH qabel u l-CHMP adotta formulazzjoni armonizzata għas-Sezzjoni 5.3.

Sezzjoni 6 - TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

Il-CHMP qabel mal-proposti tal-MAH u adotta formulazzjoni armonizzata għas-Sezzjoni 6.1 – Lista ta' sustanzi mhux attivi, Sezzjoni 6.2 Inkompatibilitajiet, Sezzjoni 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali, Sezzjoni 6.4 – Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna, Sezzjoni 6.5 – In-natura tal-kontenitur u tal-kontenut tiegħu u Sezzjoni 6.6 – Prekawzzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor.

Modulu 3

Il-MAH ipprova dokument 'Ħarsa Ġenerali tad-Divergenza tas-CMC' li jiddeskrivi l-bidliet li saru fil-faxxikli nazzjonali eżistenti. Għal kull wieħed mit-tliet manifatturi ta' sustanzi tal-mediċina (iż-żewġ manifatturi separati għall-piperacillina u l-manifattur tat-tazobaktam), il-MAH ippreżenta u ddiskuta informazzjoni ġenerali, il-manifattura, il-kontroll tas-sustanza tal-mediċina, l-istandard ta' referenza jew il-materjali, is-sistema tal-għeluq tal-kontenitur u l-istabilità. Għall-prodott tal-mediċina, il-MAH ippreżenta u ddiskuta d-deskrizzjoni u l-kompożizzjoni tal-prodott tal-mediċina, l-iżvilupp farmaċewtiku, il-manifattura, il-kontroll tas-sustanzi mhux attivi, il-kontroll tal-prodotti tal-mediċina, l-istandard ta' referenza, is-sistema tal-għeluq tal-kontenitur u l-istabilità. Wara numru ta' kjarifiki, il-proposta tal-MAH giet aċċettata u l-CHMP adotta Modulu 3 armonizzat. Sar ukoll aġġornament tal-Modulu 2 (QOS) bi qbil ma' Modulu 3.

Raġunijiet għall-emenda tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikketti u l-fuljett ta' tagħrif

Billi

- l-iskop tar-riferiment kien l-armonizzazzjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikketti u l-fuljett ta' tagħrif
- is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikketti u l-fuljett ta' tagħrif proposti mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ġew iwwalutati fuq il-bażi tad-dokumentazzjoni ppreżentata u d-diskussjoni xjentifika fil-Kumitat

il-CHMP irrakkomanda l-emenda tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikketti u l-fuljett ta' tagħrif tagħhom huma ppreżentati fl-Anness III għal Tazocin u l-ismijiet assoċjati (ara l-Anness I).