

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter, opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Tazocin en verwante namen (zie bijlage I)

Tazocin is opgenomen in de lijst van geneesmiddelen voor harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken als gevolg van de uiteenlopende nationale besluiten van de lidstaten over de goedkeuring van het middel. Piperacilline natrium is een semisynthetische ureïdopenicilline met een brede antibacteriële werking, die wordt gebruikt voor de behandeling van infecties door *Pseudomonas aeruginosa* en andere vatbare bacteriën. De klinische werking ervan is versterkt door toevoeging van een irreversibele β -lactamaseremmer (tazobactam), dat piperacilline beschermt tegen enzymatische afbraak door β -lactamase-producerende bacteriën. Hierdoor wordt het antimicrobiële spectrum van het middel verbreed. Tazobactam is een penicillaanzuursulfon-derivaat met β -lactamaseremmende eigenschappen, vergelijkbaar met die van sulbactam, hoewel het als een krachtiger middel wordt beschouwd. De combinatie van piperacilline en tazobactam in een verhouding van 8:1 is werkzaam voor de behandeling van matige tot ernstige polymicrobiële infecties, waaronder infecties in de buikholte, huid en weke delen, en is goedgekeurd en wordt in de handel gebracht voor de behandeling van een aantal infecties die door grampositieve en gramnegatieve, aerobe en anaerobe organismen worden veroorzaakt.

De vergunninghouder heeft van de gelegenheid gebruikgemaakt om module 3 te harmoniseren en heeft een bijgewerkte algemene samenvatting betreffende de kwaliteit (Quality Overall Summary, QOS) ingediend. Het CHMP besloot, overeenkomstig de kennisgeving, om de drievoudige combinatie (intramusculaire toediening met lidocaïne) uit de procedure te schrappen. Na de aanvankelijke beoordeling werd een aantal lijsten met openstaande vraagstukken besproken. Een redactiegroep van het CHMP kwam twee keer bijeen.

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

De vergunninghouder heeft een lijst van geharmoniseerde indicaties voorgesteld op basis van huidige richtsnoeren (het EG-richtsnoer aangaande samenvatting van de productkenmerken, september 2009 en CPMP/EWP/558/95 rev 1 - *Note for Guidance on Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections*, 2004) en van de core data sheet (CDS) van de vergunninghouder. Het CHMP merkte over rubriek 4.1 op dat het richtsnoer vermeldt dat er een indicatie kan worden toegekend als de klinische gegevens een gunstige baten-risicoverhouding aangeven en het scala van type en ernst van veel voorkomende infecties weerspiegelen. Indicaties moeten specifiek zijn voor de (plaats van) infectie. Als een middel bij bepaalde subpopulaties gebruikt kan worden (bv. immuungecompromitteerde patiënten), is het nog steeds vereist dat indicaties zo specifiek mogelijk zijn op basis van de beschikbare gegevens. Hieronder worden specifieke indicaties naar plaats van infectie besproken. Voor alle indicaties worden de verschillen in klinische praktijk en nationale aanbevelingen voor behandeling ondervangen met de zin “*Er moet aandacht worden geschonken aan het officiële richtsnoer voor het juiste gebruik van antibiotica.*”

1. Infecties van de onderste luchtwegen

Het CHMP heeft de ingediende gegevens beoordeeld en is van mening dat de termen “infectie van de luchtwegen” en “infectie van de onderste luchtwegen” niet specifiek zijn en dat de precieze betekenis ervan voor meerdere uitleg vatbaar is. Daarom heeft het CHMP een onderverdeling gemaakt in buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (community acquired pneumonia, CAP) en binnen het ziekenhuis opgelopen pneumonie (hospital acquired pneumonia, HAP), waaronder door beademingsapparatuur opgelopen pneumonie (ventilator acquired pneumonia, VAP).

Wat CAP betreft, merkte het CHMP op dat de niet-vergelijkende onderzoeken waarvan de gegevens zijn ingediend in het kader van de oorspronkelijke aanvraag voor een handelsvergunning, zijn uitgevoerd bij patiënten met infecties van de luchtwegen, inclusief infecties van de onderste luchtwegen en acute exacerbatie van chronische bronchitis (AECB). Het CHMP oordeelde dat AECB wegens het ontbreken van een superioriteitsstudie niet kan worden aanvaard.

Wat HAP betreft, heeft het CHMP kennisgenomen van de overgelegde vergelijkende onderzoeken onder patiënten met alleen HAP, met HAP inclusief VAP of met alleen VAP. Bij deze onderzoeken werden verschillende behandelingen met Tazocin en diverse vergelijkingsgeneesmiddelen gebruikt, die elk met

of zonder een aminoglycoside werden toegediend in verschillende onderzoeken. Het totaal aan bewijs duidt erop dat wanneer elke 8 uur, of bij voorkeur elke 6 uur, 4,5 g wordt toegediend, de werkzaamheid van de behandeling van patiënten met HAP en VAP bevredigend is. Daarom is het CHMP van mening dat er voldoende bewijs is ter onderbouwing van het gebruik van Tazocin voor de behandeling van HAP en VAP.

Het CHMP heeft geconcludeerd dat de vergunninghouder voldoende bewijs heeft geleverd voor de werkzaamheid van Tazocin voor de behandeling van infecties van de onderste luchtwegen. Het CHMP beschouwt Tazocin als een zeer waardevol middel door de brede antibacteriële werking tegen grampositieve en gramnegatieve pathogenen, anaeroben en verschillende multiresistente organismen die nosocomiale infecties veroorzaken. Om deze reden dient het geneesmiddel niet te worden gebruikt bij minder ernstige infecties waarvoor geschikte alternatieven beschikbaar zijn, maar in plaats daarvan bij ernstig zieke patiënten met CAP die in het ziekenhuis moeten worden opgenomen. Samenvattend is het CHMP, overeenkomstig het standpunt van de redactiegroep van het CHMP en met inachtneming van de uitgebreide klinische ervaring en ondanks de beperkte gegevens, van oordeel dat Tazocin de meeste organismen beslaat die ernstige CAP, HAP en VAP veroorzaken. Het CHMP keurde de volgende geharmoniseerde indicatie goed:

“Ernstige pneumonie, waaronder binnen het ziekenhuis opgelopen en door beademingsapparatuur opgelopen pneumonie”

2. Urineweginfecties

Het CHMP heeft de ingediende gegevens beoordeeld en merkte op dat de meeste lidstaten urineweginfecties als indicatie hebben opgenomen en dat in sommige samenvattingen van de productkenmerken de indicatie beperkt is tot gecompliceerde urineweginfecties. Op basis van talloze klinische onderzoeken, de farmacokinetische eigenschappen en het antibacteriële spectrum van Tazocin is de werkzaamheid van het geneesmiddel voor deze indicatie erkend, maar het CHMP merkte ook op dat niet-gecompliceerde urineweginfectie een zeer algemene infectie is en er volgens internationale richtlijnen verschillende aanbevolen behandelingen zijn, waartoe Tazocin in het algemeen niet behoort. Zoals eerder vermeld, dient piperacilline-tazobactam te worden bewaard voor situaties waarvoor een breedspectrummiddel vereist is, d.w.z. niet voor de behandeling van niet-ernstige infecties. Het CHMP is daarom van mening dat Tazocin niet geschikt is voor routinematige behandeling van niet-gecompliceerde urineweginfecties. In plaats daarvan werd de meer beperkte indicatie van gecompliceerde urineweginfectie en pyelonefritis voorgesteld, overeenkomstig andere onlangs geharmoniseerde geneesmiddelen en de klinische praktijk. Na discussie met de redactiegroep van het CHMP en op basis van de beschikbare gegevens heeft het CHMP besloten om de indicatie te beperken en de volgende indicatie goed te keuren:

“Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis)”

3. Gastro-intestinale, galblaas- en abdominale infecties

Het CHMP heeft de ingediende gegevens beoordeeld en merkte op dat alle betrokken lidstaten de indicatie intra-abdominale infecties hebben opgenomen, zij het met verschillende formuleringen. Het CHMP heeft het voorstel van de vergunninghouder herzien en het in overeenstemming gebracht met de huidige richtlijnen. Het CHMP is van mening dat er genoeg bewijs is ter ondersteuning van het gebruik van Tazocin 4,5 g elke 8 uur voor deze indicatie. Na discussie met de redactiegroep van het CHMP en op basis van de beschikbare gegevens heeft het CHMP besloten om de indicatie te beperken en de volgende indicatie goed te keuren:

“Gecompliceerde intra-abdominale infecties”

4. Infecties van de huid en weke delen

Het CHMP heeft de ingediende gegevens beoordeeld en merkte op dat de vergelijkende onderzoeken zijn uitgevoerd met het aanvankelijk in de VS goedgekeurde schema van 3,375 g elke 6 uur. Het CHMP is van mening dat de onderzoeken erop wijzen dat Tazocin werkzaam is voor de behandeling van gecompliceerde infecties van de huid en weke delen en dat de veiligheid en werkzaamheid van Tazocin bij de behandeling van infecties van de huid en weke delen ondersteund worden door talloze klinische onderzoeken, behandelingsrichtlijnen van wetenschappelijke genootschappen en ervaring uit de klinische praktijk. De door de vergunninghouder voorgestelde formulering was echter niet in overeenstemming met de algemene Europese terminologie of met de formulering die wordt gebruikt in verschillende onlangs afgeronde procedures voor generieke geneesmiddelen. Na discussie met de redactiegroep van het CHMP en op basis van de beschikbare gegevens heeft het CHMP besloten om de indicatie te beperken en de volgende indicatie goed te keuren:

“Gecompleceerde infecties aan de huid en weke delen (waaronder diabetische voetinfecties)”

5. Infecties bij patiënten met neutropenie

Het CHMP heeft kennisgenomen van de ingediende gegevens. Na discussie met de redactiegroep van het CHMP en op basis van de beschikbare gegevens heeft het CHMP besloten om de indicatie te herformuleren en de volgende indicatie goed te keuren:

“Tazocin kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropenische patiënten met koorts die vermoedelijk wordt veroorzaakt door een bacteriële infectie”

6. Sepsis, bacteriëmie

Het CHMP heeft kennisgenomen van de ingediende gegevens en erkent dat verschillende onderzoeken de veiligheid en werkzaamheid van Tazocin hebben aangetoond bij de behandeling van patiënten met sepsis en dat breedspectrummiddelen zoals piperacilline-tazobactam in deze gevallen in de klinische praktijk algemeen worden gebruikt. Het CHMP merkte op dat het ondersteunend bewijs voornamelijk afkomstig is uit onderzoeken bij neutropenie met koorts en dat slechts ongeveer een kwart van de patiënten in de verschillende onderzoeken “bacteriëmie” had. Er werd opgemerkt dat piperacilline-tazobactam ongeveer even werkzaam was als het bij de onderzoeken gebruikte vergelijkingsgeneesmiddel en dat alle gevallen van “bacteriëmie” voorkwamen bij patiënten met een of meer van de andere indicaties. Bij de gecombineerde analyse werden patiënten met positieve bloedkweken meegerekend. Deze patiënten werden echter bij geen van de onderzoeken prospectief omschreven en daarom is het zeer waarschijnlijk dat de meeste van deze patiënten niet zouden voldoen aan de criteria voor sepsis. Echter, gezien het standpunt van de redactiegroep van het CHMP en ondanks de zeer beperkte gegevens voor deze indicatie en met inachtneming van de moeilijkheden van een retrospectieve analyse, is het CHMP van mening dat piperacilline-tazobactam een brede antibacteriële werking heeft en dat het daarom een geschikte behandelingsmogelijkheid voor bacteriëmie is. Het CHMP keurde de volgende geharmoniseerde indicatie goed:

“Behandeling van patiënten met bacteriëmie die optreedt in samenhang met een van de bovengenoemde infecties of waarbij een verband met een van deze infecties wordt vermoed”

7. Gynaecologische infecties, waaronder postpartum endometritis en ontsteking van het kleine bekken

Het CHMP heeft kennisgenomen van de ingediende gegevens, maar heeft deze ontoereikend geacht ter onderbouwing van de voorgestelde brede indicatie of een beperkte versie van deze indicatie. Daarom heeft het CHMP deze indicatie verwijderd.

8. Bot- en gewrichtsinfecties

Het CHMP heeft kennisgenomen van de ingediende gegevens en van het feit dat de indicatie bot- en gewrichtsinfecties in ongeveer de helft van de EU-lidstaten is goedgekeurd. Echter, het enige onderzoek ter ondersteuning van de aanvankelijke Europese aanvraag voor Tazocin voor de indicatie bot- en gewrichtsinfecties was een niet-vergelijkend open-labelonderzoek en er werden geen aanvullende gegevens uit vergelijkende onderzoeken overgelegd. Er werden resultaten ingediend uit drie open-labelonderzoeken met enkelvoudige dosis om de weefselpenetratie van piperacilline-tazobactam te bepalen, maar deze resultaten alleen konden de voorgestelde indicatie niet rechtvaardigen. Hoewel farmacokinetische gegevens aangeven dat de concentraties van piperacilline en tazobactam in zowel bot- als synoviaal weefsel voldoende zijn voor behandeling van de meeste infecties die door vatbare organismen worden veroorzaakt, wordt de beschikbare klinische documentatie te beperkt en onvoldoende geacht om een indicatie voor de behandeling van bot- en gewrichtsinfecties te rechtvaardigen. Daarom heeft het CHMP deze indicatie verwijderd.

9. Pasgeborenen en kinderen

Het CHMP heeft kennisgenomen van de ingediende gegevens en is van mening dat de gegevens van volwassenen relevant zijn en dat de farmacokinetische informatie kan worden gebruikt om de werkzaamheid voor de pediatrie te extrapoleren. Aangezien er weinig klinische gegevens voor kinderen zijn en deze voornamelijk dienen te worden verkregen door extrapolatie uit de volwassen populatie, zal de goedkeuring van indicaties voor deze populatie worden beïnvloed door de goedgekeurde indicaties voor de volwassen populatie. Met het oog op de ingediende gegevens en de klinische ervaring omtrent de veiligheid en werkzaamheid van piperacilline-tazobactam bij kinderen met en zonder neutropenie, is het CHMP van mening dat het opnemen van pediatrie indicaties voor kinderen met neutropenie gerechtvaardigd is. Er is veel klinische ervaring in het behandelen van volwassenen met neutropenie en kinderen ouder dan twee jaar met koorts die vermoedelijk wordt veroorzaakt door bacteriële infecties, vaak in combinatie met een aminoglycoside, en de veiligheid van piperacilline-tazobactam voor immunocompetente patiënten is goed beschreven. Op dezelfde manier

tonen de klinische en farmacokinetische gegevens uit vergelijkende onderzoeken onder volwassenen en kinderen, en de uitgebreide ervaring bij kinderen ouder dan twee jaar, de veiligheid en werkzaamheid aan bij de behandeling van intra-abdominale infecties bij pediatrische patiënten. Het CHMP heeft de formulering van de indicatie zodanig herzien dat zij de onderzoekspopulatie in het hoofdonderzoek en de huidige praktijk weerspiegelt en in overeenstemming is met de indicatie voor volwassenen. Uiteindelijk heeft het CHMP de volgende geharmoniseerde indicaties goedgekeurd:

“Kinderen van 2 tot 12 jaar oud

- Gecomplieerde intra-abdominale infecties

Tazocin kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropenische kinderen met koorts die vermoedelijk wordt veroorzaakt door een bacteriële infectie”

Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

Wat betreft de wijze van toediening heeft het CHMP aanbevolen tot intraveneuze infusie gedurende 30 minuten op basis van de relatie tussen werkzaamheid en het tijdsbestek waarin de concentratie aan vrij (niet-gebonden) geneesmiddel in het bloed hoger is dan de MRC van het organisme ($T > MRC$). Infecties veroorzaakt door bacteriën met hogere MRC-waarden vereisen meer frequente toediening, terwijl meer gevoelige bacteriën afdoende kunnen worden bestreden met minder frequente toediening. Voor volwassen en adolescentie patiënten (ouder dan twaalf jaar) hangt de dosering af van de ernst, plaats van de infectie en de indicatie. Het CHMP keurde een dosering van 4 g piperacilline/0,5 g tazobactam elke 6 tot 8 uur goed. Het CHMP heeft ook een weergave van de doses in tabelvorm ingevoerd. Het CHMP is ook van mening dat er geen aanpassing van de dosis nodig is voor patiënten met verminderde leverfunctie. Voor kinderen van twee tot twaalf jaar met normale nierfunctie stemde het CHMP in met een dosering van 80/10 mg/kg elke 6 uur voor kinderen met neutropenie en 100/12,5 mg/kg elke 8 uur voor gecomplieerde intra-abdominale infecties. Het CHMP stemde in met een mededeling dat de gebruikelijke behandelingsduur voor de meeste indicaties in de orde van 5-14 dagen is, maar dat de behandelingsduur dient te worden bepaald aan de hand van de ernst van de infectie, de ziekteverwekker(s) en de klinische en bacteriologische vooruitgang van de patiënt. Uiteindelijk keurde het CHMP een geharmoniseerde formulering voor rubriek 4.2 goed.

Rubriek 4.3 – Contra-indicaties

Er werd informatie ingevoegd over overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor enig ander bestanddeel en over klasespecifieke overgevoeligheid voor β -lactamen en β -lactamaseremmers, en de vergunninghouder stelde een geharmoniseerde formulering in overeenstemming met zijn huidige Core Data Sheet voor. Het CHMP keurde een geharmoniseerde formulering voor rubriek 4.3 goed.

Rubriek 4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het voorstel van de vergunninghouder was in overeenstemming met zijn Core Data Sheet. Het CHMP stemde in met het voorstel van de vergunninghouder maar bracht enkele toevoegingen aan, in het bijzonder een waarschuwing aangaande het gebruik bij patiënten zonder ernstige overgevoeligheidsreactie tegen β -lactamen anders dan penicilline, maar die mogelijk niet-ernstige reacties hebben vertoond, en een aanvulling op de waarschuwing aangaande pseudomembraneuze colitis. Er werd een mededeling over het ontstaan van resistente organismen ingevoegd. Het CHMP keurde een geharmoniseerde formulering voor rubriek 4.4 goed.

Rubriek 4.5 – Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De vergunninghouder heeft interacties met de volgende middelen genoemd: niet-depolariserende spierverslappers, orale antistollingsmiddelen, methotrexaat, probenecide, aminoglycosiden en vancomycine; daarnaast gaf de vergunninghouder een overzicht van de onderlinge verschillen tussen de nationaal goedgekeurde formuleringen voor rubriek 4.5. De vergunninghouder stelde een geharmoniseerde rubriek 4.5 voor in overeenstemming met zijn Core Data Sheet. Het CHMP stemde in met de beschikbare informatie over de interactieonderzoeken en keurde een geharmoniseerde formulering voor rubriek 4.5 goed.

Rubriek 4.6 – Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De vergunninghouder stelde dat de inhoud van de rubriek ‘4.6 Zwangerschap en borstvoeding’ in alle landen dezelfde was, hoewel de gebruikte bewoording iets verschilde. De vergunninghouder stelde een formulering voor in overeenstemming met zijn Core Data Sheet. Het CHMP vond de onderbouwing door

de vergunninghouder aanvaardbaar, maar voegde een vermelding toe van onderzoeken die ontwikkelingstoxiciteit bij dieren aantoonde. Het CHMP keurde een geharmoniseerde formulering voor rubriek 4.6 goed.

Rubriek 4.7 – Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De vergunninghouder stelde een formulering voor in overeenstemming met zijn Core Data Sheet. Het CHMP keurde een herziene geharmoniseerde formulering voor rubriek 4.7 goed.

Rubriek 4.8 – Bijwerkingen

De vergunninghouder merkte geen grote verschillen op tussen de nationaal goedgekeurde samenvattingen van de productkenmerken voor rubriek 4.8. Verschillende lidstaten gebruikten verouderde formuleringen voor de systeem/orgaanklassen (SOC) en de bijwerkingen werden in enkele gevallen met verschillende frequenties vermeld. De vergunninghouder gaf een overzicht van de onderlinge verschillen tussen de nationaal goedgekeurde formuleringen en stelde een geharmoniseerde formulering voor deze rubriek voor die in overeenstemming is met de huidige terminologie van MedDRA. Rubriek 4.8 is in alle landen in overeenstemming met de Core Data Sheet van de vergunninghouder. Het CHMP achtte de onderbouwing door de vergunninghouder van de voorgestelde formulering aanvaardbaar en keurde een geharmoniseerde formulering voor rubriek 4.8 goed.

Rubriek 4.9 – Overdosering

De vergunninghouder merkte de verschillen op tussen de momenteel goedgekeurde formuleringen van rubriek 4.9, maakte daarvan een overzicht en stelde een geharmoniseerde formulering in overeenstemming met zijn Core Data Sheet voor. Het CHMP vond de onderbouwing van de vergunninghouder aanvaardbaar, maar voegde een zin toe over beëindiging van de behandeling wanneer sprake is van overdosering en er geen antidotum beschikbaar is. Uiteindelijk keurde het CHMP een geharmoniseerde formulering voor rubriek 4.9 goed.

Rubriek 5.1 – Farmacodynamische eigenschappen

De vergunninghouder verklaarde dat alle vereiste informatie in alle landen aanwezig is, maar dat de mededelingen verschillen in detaillering. Alle lidstaten gebruiken dezelfde minimale remmende concentratie (MRC) op basis van breekpunten van het Verenigd Koninkrijk, maar als gevolg van nationale goedkeuringen en verschillende tijdstippen van goedkeuring waren er kleine onderlinge verschillen in de presentatie van de gegevens en verschilde ook de samenvatting/lijst van gevoelige organismen enigszins. De vergunninghouder heeft ter ondersteuning van deze rubriek alleen in-vitrogegevens ingediend en identificeerde de pathogenen waartegen in klinische onderzoeken al klinische werkzaamheid is aangetoond. Het CHMP verzocht de rubriek volledig te herschrijven in overeenstemming met het huidige richtsnoer (*NfG on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections CPMP/EWP/558/95 rev 1*) en zonder buitensporige opsomming van soorten. Er werden alleen MRC-breekpunten van EUCAST en alleen voor de goedgekeurde indicatie relevante soorten opgesomd. De vergunninghouder heeft de tabel van vaak gevoelige soorten herzien. Het CHMP stemde in met het herziene voorstel en keurde een geharmoniseerde formulering voor rubriek 5.1 goed.

Rubriek 5.2 – Farmacokinetische eigenschappen

De vergunninghouder verklaarde dat alle vereiste informatie in alle lidstaten weliswaar aanwezig is, maar dat de mededelingen verschillen in detaillering. De vergunninghouder stelde een formulering voor in overeenstemming met zijn Core Data Sheet en diende ondersteunende gegevens in. Er werd een geharmoniseerde formulering voor rubriek 5.2 goedgekeurd.

Rubriek 5.3 – Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De vergunninghouder verklaarde dat hoewel alle vereiste informatie in alle landen aanwezig is, de mededelingen verschillen in detaillering. De vergunninghouder stelde een geharmoniseerde formulering voor in overeenstemming met zijn Core Data Sheet. Het CHMP heeft alleen de preklinische informatie opgenomen die voor voorschrijvende artsen relevant is en ook de huidige stand van kennis omtrent reproductietoxiciteit van het middel, in overeenstemming met de tekst die goedgekeurd is in recente EU-procedures voor generieke geneesmiddelen van piperacilline-tazobactam en met inbegrip van een samenvatting van gepubliceerde gegevens over de onderzoeken naar reproductietoxiciteit van

piperacilline en tazobactam. De vergunninghouder stemde hiermee in en het CHMP keurde een geharmoniseerde formulering voor rubriek 5.3 goed.

Rubriek 6 – FARMACEUTISCHE GEGEVENS

Het CHMP stemde in met de voorstellen van de vergunninghouder en keurde geharmoniseerde formuleringen goed voor rubriek 6.1 (lijst van hulpstoffen), rubriek 6.2 (gevallen van onverenigbaarheid), rubriek 6.3 (houdbaarheid), rubriek 6.4 (speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren), rubriek 6.5 (aard en inhoud van de verpakking) en rubriek 6.6 (speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies).

Module 3

De vergunninghouder heeft een 'CMC-Divergence Overview'-document ingediend met daarin de wijzigingen die in alle bestaande nationale dossiers zijn aangebracht. Voor elk van de drie geneesmiddelfabrikanten (de twee verschillende fabrikanten van piperacilline en de fabrikant van tazobactam) heeft de vergunninghouder de algemene informatie, de productie, de controle van het geneesmiddel, de referentiestandaarden of -materialen, het sluitingssysteem van de verpakking en de stabiliteit gepresenteerd en besproken. Voor het geneesmiddel heeft de vergunninghouder de beschrijving en samenstelling van het geneesmiddel, de farmaceutische ontwikkeling, de productie, de controle van hulpstoffen, de controle van de geneesmiddelen, de referentiestandaard, het sluitingssysteem van de verpakking en de stabiliteit gepresenteerd en besproken. Nadat het een en ander opgehelderd was, werd het voorstel van de vergunninghouder aanvaard en keurde het CHMP een geharmoniseerde module 3 goed. Module 2 (QOS) werd ook bijgewerkt in overeenstemming met module 3.

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

Overwegende dat

- de verwijzing tot doel had de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter te harmoniseren;
- de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter die door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen zijn voorgesteld, zijn beoordeeld aan de hand van de ingediende documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité;

adviseert het CHMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn uiteengezet in bijlage III voor Tazocin en verwante namen (zie bijlage I).