

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta przedstawione przez Europejską Agencję Leków

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej preparatu Tazocin i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I)

Preparat Tazocin uwzględniono w wykazie produktów, których charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) podlega ujednoliceniu z powodu różnorodnych decyzji państw członkowskich, podejmowanych na szczeblu krajowym, dotyczących dopuszczenia tego produktu do obrotu. Piperacylina sodowa jest półsyntetyczną ureidopenicyliną o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego stosowaną w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* i inne wrażliwe bakterie. Jej znaczenie kliniczne zostało zwiększone przez dodanie nieodwracalnego inhibitora beta-laktamazy (tazobaktamu), który chroni piperacylinę przed rozpadem enzymatycznym pod wpływem bakterii wytwarzających beta-laktamazę, rozszerza zatem spektrum działania przeciwbakteryjnego. Tazobaktam jest pochodną sulfonu kwasu penicylanowego o właściwościach hamujących beta-laktamazę podobnych do wywieranych przez sulbaktam, chociaż jest on uznawany za silniejszy środek. Preparat złożony zawierający piperacylinę i tazobaktam w stosunku 8:1 jest skuteczny w leczeniu zakażeń o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wywołanych przez wiele drobnoustrojów, w tym zakażeń skóry i tkanek miękkich oraz zakażeń w obrębie jamy brzusznej oraz jest zatwierdzony i wprowadzony do obrotu w leczeniu wielu zakażeń wywołanych przez Gram-dodatnie i Gram-ujemne organizmy tlenowe i beztlenowe.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu skorzystał z możliwości ujednolicenia modułu 3 i przedłożył zaktualizowane ogólne podsumowanie jakości (ang. Quality Overall Summary, QOS). CHMP uznał, że z zakresu procedury należy usunąć potrójne skojarzenie (podanie domięśniowe z lidokainą), zgodnie ze zgłoszeniem. Po początkowej ocenie omówiono szereg list nierozwiązanych kwestii. Dwukrotnie powołano grupę roboczą CHMP.

Punkt 4.1 – Wskazania do stosowania

Podmiot odpowiedzialny zaproponował listę ujednoliconych wskazań na podstawie aktualnie obowiązujących wytycznych (wytyczne Komisji Europejskiej dotyczące ChPL z września 2009 r. i CPMP/EWP/558/95 popr. 1 - Wytyczne dotyczące oceny produktów leczniczych wskazanych w leczeniu zakażeń bakteryjnych, 2004) i dokumentacji CDS podmiotu odpowiedzialnego. CHMP przedstawił ogólne komentarze dotyczące punktu 4.1, zwracając uwagę, że zgodnie z wytycznymi wskazanie może zostać zatwierdzone, jeśli dane kliniczne potwierdzają korzystny stosunek korzyści do ryzyka i odzwierciedlają rodzaj i ciężkość zakażeń, które są powszechnie spotykane. Wskazania muszą być specyficzne dla zakażenia (miejsca zakażenia). Kiedy środek może być wykorzystany w pewnych subpopulacjach pacjentów (np. pacjenci z zaburzeniami odporności), nadal wymagane jest, aby wskazania były jak najbardziej szczegółowe w oparciu o dostępne dane. Poniżej omówiono szczegółowe wskazania w zależności od miejsca zakażenia. W odniesieniu do wszystkich wskazań następujące twierdzenie dotyczy różnic w praktykach klinicznych i zaleceniach dotyczących leczenia obowiązujących w poszczególnych państwach: „Należy zwrócić uwagę na oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania antybiotyków”.

1. Zakażenia dolnych dróg oddechowych

CHMP ocenił przedstawione dane, uznał jednak, że terminy „zakażenie dróg oddechowych” i „zakażenie dolnych dróg oddechowych” są niespecyficzne, a ich dokładne znaczenie można interpretować na wiele sposobów – dlatego omówił osobno kwestię pozaszpitalnego zapalenia płuc i wewnątrzszpitalnego zapalenia płuc z włączeniem respiratorowego zapalenia płuc.

W odniesieniu do pozaszpitalnego zapalenia płuc CHMP zwrócił uwagę, że do badań nieporównawczych przedstawionych w kontekście pierwotnego wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu włączono pacjentów z zakażeniami układu oddechowego, takimi jak: zakażenia dolnych dróg oddechowych i zaostrzenie w przebiegu przewlekłego zapalenia oskrzeli. CHMP uznał, że nie można zaakceptować zaostrzenia w przebiegu przewlekłego zapalenia oskrzeli z powodu braku badania dotyczącego wykazania przewagi.

W odniesieniu do wewnątrzszpitalnego zapalenia płuc CHMP zapoznał się z przedstawionymi badaniami porównawczymi, do których włączono pacjentów z wyłącznie wewnątrzszpitalnym zapaleniem płuc,

z wewnątrzszpitalnym z włączeniem respiratorowego zapalenia płuc oraz wyłącznie z respiratorowym zapaleniem płuc. W tych badaniach stosowano wiele różnych schematów leczenia preparatem Tazocin i różnymi lekami porównywanymi, w różnych badaniach podawanymi z aminoglikozydem lub bez tego środka. Cała dokumentacja wskazuje, że dawka 4,5 g podawana albo co 8 godzin, albo lepiej co 6 godzin, zapewnia dostateczną skuteczność w leczeniu pacjentów z wewnątrzszpitalnym zapaleniem płuc i respiratorowym zapaleniem płuc. Dlatego CHMP uznał, że przedstawiono dostateczną dokumentację na poparcie stosowania preparatu Tazocin w leczeniu wewnątrzszpitalnego zapalenia płuc i respiratorowego zapalenia płuc.

CHMP uznał, że podmiot odpowiedzialny przedstawił zadowalającą dokumentację potwierdzającą skuteczność preparatu Tazocin w leczeniu zakażeń dolnych dróg oddechowych. CHMP uznał, że preparat Tazocin jest bardzo wartościowym środkiem z uwagi na wysoką aktywność przeciwbakteryjną przeciwko wielu patogenom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym, beztlenowcom oraz wielu wykazującym oporność wielolekową organizmom wywołującym zakażenia wewnątrzszpitalne. Z tego powodu lek nie powinien być stosowany w leczeniu lżejszych zakażeniach, dla których dostępne są bardziej odpowiednie opcje leczenia, natomiast powinien być stosowany u ciężko chorych pacjentów w przypadkach pozaszpitalnych zapaleń płuc wymagających hospitalizacji. Podsumowując, zgodnie z opinią grupy roboczej CHMP, biorąc pod uwagę rozległe doświadczenie kliniczne, pomimo ograniczonej liczby danych CHMP uznał, że wpływ preparatu Tazocin obejmuje większość organizmów odpowiedzialnych za wywołanie ciężkiego pozaszpitalnego zapalenia płuc, wewnątrzszpitalnego zapalenia płuc i respiratorowego zapalenia płuc. CHMP przyjął następujące ujednolicone wskazanie:

„Ciężkie zapalenie płuc, w tym wewnątrzszpitalne zapalenie płuc i respiratorowe zapalenie płuc”

2. Zakażenia układu moczowego

CHMP dokonał oceny przedstawionych danych i zwrócił uwagę, że w większości państw członkowskich zamieszczono wskazanie do stosowania w leczeniu zakażeń układu moczowego oraz że w niektórych ChPL wskazanie zostało ograniczone do powikłanych zakażeń układu moczowego. Na podstawie licznych badań klinicznych, właściwości farmakokinetycznych preparatu Tazocin i jego spektrum działania przeciwbakteryjnego skuteczność leku w tym wskazaniu jest ustalona, ale CHMP zwrócił także uwagę, że niepowikłane zakażenia układu moczowego występują bardzo często i w międzynarodowych wytycznych zalecanych jest wiele opcji leczenia tych zakażeń, do których preparat Tazocin zasadniczo się nie zalicza. Jak już wspomniano stosowanie piperacyliny z tazobaktamem powinno być ograniczone do sytuacji, kiedy rzeczywiście potrzebny jest środek o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego tzn. nie w przypadku leczenia łagodnych zakażeń. Dlatego CHMP uznał, że preparat Tazocin nie jest odpowiednim środkiem w rutynowym leczeniu niepowikłanych zakażeń układu moczowego. Zamiast tego zaproponowano bardziej ograniczone wskazanie w leczeniu powikłanych zakażeń układu moczowego i odmiedniczkowego zapalenia nerek, podobnie jak w przypadku innych ostatnio produktów o ujednoliconych wskazaniach oraz zgodnie z praktyką kliniczną. Po dyskusjach z grupą roboczą CHMP i na podstawie wszystkich dostępnych danych CHMP uznał, że należy ograniczyć wskazanie i przyjął jego następującą treść:

„Powikłane zakażenia układu moczowego (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)”

3. Zakażenia żołądkowo-jelitowe, dróg żółciowych i w obrębie jamy brzusznej

CHMP ocenił przedstawione dane i zwrócił uwagę, że we wszystkich państwach członkowskich zamieszczono wskazanie w leczeniu zakażeń w obrębie jamy brzusznej, chociaż jego dokładna treść była różna. CHMP ocenił propozycję podmiotu odpowiedzialnego mającą na celu dostosowanie się do aktualnie obowiązujących wytycznych i uznał, że dostępna dokumentacja w dostateczny sposób przemawia za stosowaniem preparatu Tazocin w dawce 4,5 g co 8 godzin w tym wskazaniu. Po dyskusjach z grupą roboczą CHMP i na podstawie wszystkich dostępnych danych CHMP uznał, że należy ograniczyć wskazanie i przyjął jego następującą treść:

„Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej”

4. Zakażenia skóry i tkanek miękkich

CHMP ocenił przedstawione dane, ale zwrócił uwagę, że wszystkie badania porównawcze zostały przeprowadzone z zastosowaniem pierwotnie zatwierdzonego w Stanach Zjednoczonych schematu dawkowania 3,375 g co 6 godzin. CHMP uznał, że badania wskazują, iż preparat Tazocin jest skuteczny w leczeniu powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich i uznał, że bezpieczeństwo i skuteczność preparatu Tazocin w leczeniu zakażeń skóry i tkanek miękkich zostały dobrze uzasadnione w wielu badaniach klinicznych, wytycznych dotyczących leczenia opracowanych przez towarzystwa naukowe i doświadczeniach w praktyce klinicznej. Jednakże tekst zaproponowany przez podmiot odpowiedzialny nie był zgodny z powszechną terminologią europejską ani ze sformułowaniami zastosowanymi w wielu

ostatnio zakończonych procedurach dotyczących leków generycznych. Po dyskusjach z grupą roboczą CHMP i na podstawie wszystkich dostępnych danych CHMP uznał, że należy ograniczyć wskazanie i przyjął jego następującą treść:

„Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zakażenia stopy cukrzycowej)”

5. Zakażenia u pacjentów z neutropenią

CHMP zapoznał się z przedstawionymi danymi. Po dyskusjach z grupą roboczą CHMP i na podstawie wszystkich dostępnych danych CHMP uznał, że należy przeredagować treść wskazania i przyjął następujące wskazanie:

„Tazocin może być stosowany w leczeniu gorączkujących pacjentów z neutropenią, u których gorączka jest przypuszczalnie wywołana zakażeniem bakteryjnym”

6. Posocznica, bakteriemia

CHMP zapoznał się z przedstawionymi danymi i przyznał, że w wielu badaniach wykazano bezpieczeństwo i skuteczność preparatu Tazocin w leczeniu pacjentów z posocznicą oraz że środki o szerokim spektrum działania, takie jak piperacylina z tazobaktamem, są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej w takich sytuacjach. CHMP zwrócił uwagę, że potwierdzająca dokumentacja wywodzi się głównie z badań dotyczących neutropenii z gorączką oraz że tylko czwarta część pacjentów w wielu różnych badaniach miała „bakteriemie”. Zwrócono uwagę, że skuteczność piperacyliny z tazobaktamem była podobna do leku porównywanego stosowanego w badaniach oraz że wszystkie przypadki bakteriemii wystąpiły u pacjentów z jednym lub kilkoma pozostałymi wskazaniami. Do analizy zbiorczej włączono pacjentów z dodatnimi hodowlami krwi, jednak w żadnym z badań nie określono prospektywnie tych pacjentów i zatem jest prawdopodobne, że większość z tych pacjentów nie spełniałaby kryteriów posocznicy. Biorąc jednak pod uwagę zdanie grupy roboczej CHMP, pomimo bardzo ograniczonych danych dla tego wskazania i rozpoznania trudności dotyczących przeprowadzenia analizy retrospektywnej CHMP uznał, że piperacylina z tazobaktamem ma szerokie spektrum działania przeciwbakteryjnego, dlatego też jest odpowiednią opcją w leczeniu bakteriemii. CHMP przyjął następujące ujednolicone wskazanie:

„Leczenie pacjentów z bakteriami, która występuje w związku z lub podejrzewa się, że występuje w związku z jakimkolwiek z wyżej wymienionych zakażeń”

7. Zakażenia ginekologiczne, w tym poporodowe zapalenie endometrium i zapalenie narządów miednicy

CHMP zapoznał się z przedstawionymi danymi, uznał jednak, że są nieodpowiednie do poparcia proponowanego szerokiego wskazania czy jakiegokolwiek wyszczególnionej wersji tego wskazania. Dlatego też CHMP usunął to wskazanie.

8. Zakażenia kości i stawów

CHMP zapoznał się z przedłożonymi danymi i zauważył, że wskazanie w leczeniu zakażeń kości i stawów jest zatwierdzone w około połowie państw członkowskich UE. Jednakże jedyne badanie popierające wstępny europejski wniosek dotyczący preparatu Tazocin we wskazaniu w leczeniu zakażeń kości i stawów było badaniem otwartym, nieporównawczym oraz że nie przedstawiono żadnych dodatkowych danych z badań porównawczych. Przedstawiono wyniki trzech badań z pojedynczą dawką, przeprowadzonych metodą otwartej próby dotyczących określenia przenikania do tkanek piperacyliny z tazobaktamem, jednak te dane same w sobie nie uzasadniają proponowanego wskazania. Chociaż dane farmakokinetyczne sugerują, że stężenia piperacyliny i tazobaktamu – zarówno w kościach jak i w tkance maziowej – są wystarczające, aby leczyć większość zakażeń wywołanych przez wrażliwe organizmy, jednak dostępna dokumentacja kliniczna jest zbyt ograniczona i niewystarczająca do uzasadnienia wskazania w leczeniu zakażeń kości i stawów. Dlatego też CHMP usunął to wskazanie.

9. Noworodki i dzieci

CHMP zapoznał się z przedstawionymi danymi i uznał, że dane dotyczące osób dorosłych zostały uznane za istotne oraz że przedstawione dane farmakokinetyczne mogą być zastosowane do rozszerzenia skuteczności na populację dzieci. Ponieważ dane kliniczne dotyczące dzieci są znikome i będą wywodzić się głównie z rozszerzenia z populacji osób dorosłych, wpływ na akceptację wskazań w tej populacji będą miały wskazania zatwierdzone w populacji osób dorosłych. Na podstawie przedstawionych danych i doświadczenia klinicznego dotyczącego bezpieczeństwa i skuteczności piperacyliny z tazobaktamem u dzieci z neutropenią i bez neutropenii CHMP uznał, że uzasadnione jest włączenie wskazań u dzieci z neutropenią. Istnieje bogate doświadczenie kliniczne w leczeniu dorosłych z neutropenią oraz dzieci w wieku powyżej 2 lat z gorączką prawdopodobnie wywołaną zakażeniem

bakteryjnym, często w terapii skojarzonej z aminoglikozydem, i bezpieczeństwo piperacyliny z tazobaktamem jest dobrze ugruntowane u pacjentów z prawidłową odpornością. Podobnie dane kliniczne i farmakokinetyczne z badań porównawczych u dorosłych i dzieci oraz bogate doświadczenie kliniczne dotyczące dzieci w wieku powyżej 2 lat potwierdzają bezpieczeństwo i skuteczność w leczeniu zakażeń w obrębie jamy brzusznej u dzieci. CHMP poprawił sformułowanie dotyczące tego wskazania w celu odzwierciedlenia populacji badanej w badaniu podstawowym i w obecnej praktyce oraz dostosował je do wskazania u osób dorosłych. Podsumowując, CHMP przyjął następujące ujednolicone wskazania:

„Dzieci w wieku 2 do 12 lat

- Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej

Tazocin może być stosowany w leczeniu gorączkujących dzieci z neutropenią, u których gorączka jest przypuszczalnie wywołana zakażeniem bakteryjnym”.

Punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W odniesieniu do sposobu podawania CHMP zalecił wlew dożylny trwający 30 minut na podstawie zależności skuteczności od czasu, w którym stężenie wolnego (niezwiązanego) leku we krwi przewyższa minimalne graniczne stężenie hamujące organizmu (ang. minimal inhibitory concentration, MIC) ($T > MIC$). Zakażenia wywołane przez bakterie z wyższymi wartościami MIC będą wymagały częstszego dawkowania, podczas gdy bardziej wrażliwe bakterie mogą być w odpowiedni sposób leczone za pomocą rzadszego dawkowania. W odniesieniu do osób dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat) dawkowanie zależy od ciężkości, miejsca zakażenia i wskazania. CHMP zatwierdził następujące dawkowanie: 4 g piperacyliny / 0,5 g tazobaktamu podawane co 6–8 godzin. CHMP wprowadził także przedstawienie dawek w postaci tabeli. CHMP uzgodnił również, że u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie ma potrzeby dostosowania dawki. W odniesieniu do dzieci w wieku od 2 do 12 lat z prawidłową czynnością nerek CHMP zgodził się na dawkowanie 80/10 mg/kg co 6 godzin u dzieci z neutropenią i 100/12,5 mg/kg co 8 godzin w powikłanych zakażeniach w obrębie jamy brzusznej. CHMP uznał twierdzenie, że czas trwania leczenia w większości wskazań wynosi zazwyczaj 5–14 dni, ale że czas trwania leczenia powinien być ustalony na podstawie ciężkości zakażenia, patogenu(-ów) oraz klinicznego i bakteriologicznego postępu leczenia. Ostatecznie CHMP przyjął ujednolicony tekst punktu 4.2.

Punkt 4.3 – Przeciwwskazania

Zamieszczono informację dotyczącą nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze oraz nadwrażliwości specyficznej dla klasy beta-laktamów i inhibitorów beta-laktamazy, i podmiot odpowiedzialny zaproponował ujednolicony tekst zgodny z jego aktualną dokumentacją CDS. CHMP przyjął ujednolicony tekst punktu 4.3.

Punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Propozycja podmiotu odpowiedzialnego była zgodna z dokumentacją CDS. CHMP zatwierdził propozycję podmiotu odpowiedzialnego, ale wprowadził pewne informacje dodatkowe, w szczególności ostrzeżenie dotyczące stosowania u pacjentów, u których nie występowały poważne reakcje nadwrażliwości na beta-laktamy inne niż penicylina, lecz którzy mogli mieć w przeszłości mniej nasilone reakcje, oraz ostrzeżenie dotyczące rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Zamieszczono twierdzenie dotyczące rozwoju drobnoustrojów opornych. CHMP przyjął ujednolicony tekst punktu 4.4.

Punkt 4.5 – Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podmiot odpowiedzialny wymienił następujące interakcje: niedepolaryzujące środki rozluźniające mięśnie, antykoagulanty doustne, metotreksat, probenecyd, aminoglikozydy i wankomycyna oraz przedstawił przegląd różnic pomiędzy zatwierdzonymi w poszczególnych państwach sformułowaniami punktu 4.5. Podmiot odpowiedzialny zaproponował ujednolicony punkt 4.5 zgodny z dokumentacją CDS. CHMP zgodził się z informacjami dostępnymi na temat badań dotyczących interakcji i przyjął ujednolicony tekst punktu 4.5.

4.6 – Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Podmiot odpowiedzialny stwierdził, że treść punktu „4.6 Ciąża i laktacja” jest taka sama we wszystkich państwach, chociaż użyte sformułowania nieco się różnią. Podmiot odpowiedzialny przedstawił proponowane sformułowanie zgodne z dokumentacją CDS. CHMP zaakceptował przedstawione przez

podmiot odpowiedzialny uzasadnienie, ale zamieścił wzmiankę o badaniach, w których wykazano toksyczność rozwojową u zwierząt. CHMP przyjął ujednolicony tekst punktu 4.6.

Punkt 4.7 – Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podmiot odpowiedzialny zaproponował sformułowanie zgodne z dokumentacją CDS. CHMP przyjął zmieniony ujednolicony tekst punktu 4.7.

Punkt 4.8 – Działania niepożądane

Podmiot odpowiedzialny zwrócił uwagę na brak większych różnic w zatwierdzonych w poszczególnych państwach ChPL w odniesieniu do punktu 4.8. W wielu państwach członkowskich zastosowano przestarzałe określenia klas układów i narządów SOC, a podana częstość występowania niektórych działań niepożądanych czasem się różniła. Podmiot odpowiedzialny przedstawił przegląd różnic w zatwierdzonych w poszczególnych państwach sformułowaniach i zaproponował ujednolicone sformułowanie tego punktu, zaktualizowane zgodnie z obowiązującą terminologią MedDRA. Punkt 4.8 jest we wszystkich państwach zgodny z dokumentacją CDS podmiotu odpowiedzialnego. CHMP uznał, że przedstawione przez podmiot odpowiedzialny uzasadnienie proponowanego sformułowania jest dopuszczalne i przyjął ujednolicone sformułowanie punktu 4.8.

Punkt 4.9 – Przedawkowanie

Podmiot odpowiedzialny zapoznał się z obecnie zatwierdzonymi sformułowaniami punktu 4.9 i przedstawił przegląd różnic pomiędzy nimi oraz zaproponował ujednolicony tekst zgodny z dokumentacją CDS. CHMP uznał uzasadnienie podmiotu odpowiedzialnego za dopuszczalne, dodał jednak twierdzenie zalecające zaprzestanie leczenia w przypadku przedawkowania i informujące o braku antidotum. Ostatecznie CHMP przyjął ujednolicony tekst punktu 4.9.

Punkt 5.1 – Właściwości farmakodynamiczne

Podmiot odpowiedzialny stwierdził, że we wszystkich państwach członkowskich obecne są wymagane informacje, ale zakres ich omówienia jest różny. We wszystkich państwach członkowskich zastosowano takie samo minimalne graniczne stężenie hamujące (MIC) w oparciu o brytyjskie wartości stężeń granicznych, ale z powodu różnic w zatwierdzeniach krajowych i różnego czasu tych zatwierdzeń stwierdzono pomniejsze rozbieżności w sposobie przedstawienia danych oraz w zestawieniach/wykazach wrażliwych organizmów. Na poparcie tego punktu podmiot odpowiedzialny dostarczył jedynie dane in vitro i określił patogeny, przeciwko którym wykazano skuteczność w badaniach klinicznych. CHMP zalecił całkowite przeredagowanie tego punktu zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi (*Wytyczne dotyczące oceny produktów leczniczych wskazanych w leczeniu zakażeń bakteryjnych CPMP/EWP/558/95 popr. 1*) i bez wymieniania nadmiernej liczby gatunków. Wymieniono tylko wartości stężeń granicznych MIC ustalone przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów oraz tylko gatunki właściwe dla zatwierzonego wskazania. Podmiot odpowiedzialny wprowadził poprawki do tabeli dotyczącej powszechnie wrażliwych gatunków. CHMP zatwierdził poprawioną propozycję i przyjął ujednolicone sformułowanie punktu 5.1.

Punkt 5.2 – Właściwości farmakokinetyczne

Podmiot odpowiedzialny stwierdził, że we wszystkich państwach członkowskich obecne są wymagane informacje, ale zakres ich omówienia jest różny. Podmiot odpowiedzialny zaproponował sformułowanie zgodne z dokumentacją CDS i przedstawił dane potwierdzające. Przyjęto ujednolicony tekst punktu 5.2.

Punkt 5.3 – Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podmiot odpowiedzialny stwierdził, że chociaż we wszystkich państwach członkowskich obecne są wymagane informacje, zakres ich omówienia jest różny. Podmiot odpowiedzialny zaproponował ujednolicone sformułowanie zgodne z dokumentacją CDS. CHMP zamieścił jedynie dane przedkliniczne istotne dla przepisywanych lek, a także przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat toksycznego wpływu produktu na rozród zgodnie z tekstem zatwierdzonym podczas przeprowadzonych ostatnio procedur UE dotyczących produktów generycznych zawierających piperacylinę z tazobaktamem, wraz z zestawieniem opublikowanych danych dotyczących badań toksycznego wpływu piperacyliny i tazobaktamu na rozród. Podmiot odpowiedzialny uznał to i CHMP przyjął ujednolicone sformułowanie punktu 5.3.

Punkt 6 – DANE FARMACEUTYCZNE

CHMP zgodził się na propozycję podmiotu odpowiedzialnego i przyjął ujednolicone sformułowanie punktu 6.1 – Wykaz substancji pomocniczych, punktu 6.2 – Niezgodności farmaceutyczne, punktu 6.3 – Okres ważności, punktu 6.4 – Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu, punktu 6.5 – Rodzaj i zawartość opakowania oraz punktu 6.6 – Specjalne ostrzeżenia dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

Moduł 3

Podmiot odpowiedzialny przedstawił dokument „Przegląd rozbieżności dotyczących danych CMC (chemicznych, produkcyjnych i dotyczących kontroli)” opisujący zmiany wprowadzone we wszystkich istniejących dokumentacjach krajowych. Dla każdego z trzech wytwórców substancji leczniczych (dwóch osobnych wytwórców piperacyliny i wytwórcy tazobaktamu) podmiot odpowiedzialny przedstawił i omówił ogólne informacje, wytwarzanie, sposób kontroli substancji leczniczej, normy lub materiały referencyjne, system zamykania opakowania i trwałość. Dla produktu leczniczego podmiot odpowiedzialny przedstawił i omówił opis i skład produktu leczniczego, opracowanie farmaceutyczne, wytwarzanie, sposób kontroli substancji pomocniczych, sposób kontroli produktów leczniczych, normy referencyjne, system zamykania opakowania i trwałość. Po wielu wyjaśnieniach propozycje podmiotu odpowiedzialnego zostały zaakceptowane i CHMP przyjął ujednolicony moduł 3. Moduł 2 (ogólne podsumowanie jakości – Quality Overall Summary, QOS) również ujednolicono zgodnie z modułem 3.

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta

Zważywszy, że:

- zakres arbitrażu obejmował harmonizację charakterystyki produktów leczniczych, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta,
- charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta proponowane przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostały poddane ocenie na podstawie przedłożonej dokumentacji i dyskusji naukowej przeprowadzonej w Komitecie,

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w Aneksie III dla preparatu Tazocin i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I).