

BILAGA II

EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Tazocin och associerade namn (se bilaga I)

Tazocin ingår i den förteckning över produkter vars produktresuméer skulle harmoniseras på grund av medlemsstaternas skilda beslut rörande produktens godkännande. Piperacillinnatrium är ett semisyntetiskt ureido-penicillin med antibakteriell bredspektrumaktivitet som används för behandling av infektioner orsakade av *Pseudomonas aeruginosa* och andra känsliga bakterier. Dess kliniska roll har stärkts genom tillägg av en betalaktamashämmare (tazobaktam), som skyddar piperacillinet från enzymatisk nedbrytning av betalaktamasproducerande bakterier och därmed breddar dess antimikrobiella spektrum. Tazobaktam är ett sulfonderivat av penicillansyra som hämmar betalaktamas på samma sätt som sulbaktam men som anses vara mer potent. Kombinationen av piperacillin och tazobaktam i förhållandet 8:1 är en effektiv behandling för medelsvåra till svåra polymikrobiella infektioner som intraabdominella infektioner samt hud- och mjukdelsinfektioner och är godkänd och marknadsförs som behandling av ett antal infektioner orsakade av grampositiva och gramnegativa aeroba och anaeroba organismer.

Innehavaren av godkännande för försäljning tog tillfället i akt att harmonisera modul 3 och skickade in ett uppdaterat övergripande kvalitetssammandrag. CHMP beslutade att utesluta trippelkombinationen (intramuskulär administrering med lidokain) från förfarandet, i linje med meddelandet. Efter den första bedömningen kvarstod ett antal listor med frågor som diskuterades. En förslagsgrupp för CHMP sammankallades vid två tillfällen.

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade förslag på en lista över harmoniserade indikationer som grundas på gällande riktlinjer (EG-riktlinjerna om produktresuméer, september 2009, och CPMP/EWP/558/95 rev. 1 – *Note for Guidance on Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections*, 2004) och på produktinformationen i CDS (core data sheet). CHMP kommenterade generellt avsnitt 4.1 och påpekade att riktlinjedokumentet säger att en indikation kan beviljas om kliniska data stöder ett positivt förhållande mellan nytta och risk och speglar typen och allvarlighetsgraden hos de vanligaste infektionerna. Indikationerna måste specificeras för varje infektion/infektionslokal. I de fall ett medel kan komma att användas i en viss undergrupp av patienter (t.ex. patienter med nedsatt immunförsvar) måste indikationerna ändå vara så specifika som möjligt baserat på tillgängliga data. Specifika indikationer diskuteras nedan för varje infektionslokal. För alla indikationer ska skillnader i klinisk praxis och nationella behandlingsrekommendationer uppmärksammas genom meningen "Officiella riktlinjer för ändamålsenlig användning av antibiotika ska beaktas".

1. Nedre luftvägsinfektioner

CHMP bedömde de inlämnade uppgifterna men ansåg att termerna "luftvägsinfektion" (LI) och "nedre luftvägsinfektioner" (NLI) inte är tillräckligt tydliga och att deras exakta betydelse är öppen för tolkning. CHMP delade därför upp diskussionen att gälla samhällsförvärvad pneumoni (CAP, community acquired pneumonia) och sjukhusförvärvad pneumoni (HAP, hospital acquired pneumonia), inklusive ventilatorassocierad pneumoni (VAP).

När det gäller CAP noterade CHMP att de ej jämförande studier som lämnats in i samband med den första ansökan om godkännande för försäljning hade utförts på patienter med luftvägsinfektioner som bl.a. nedre luftvägsinfektioner och akuta exacerbationer av kronisk bronkit (AECB). CHMP ansåg att AECB inte kunde godkännas på grund av avsaknaden av en s.k. "superiority study" för att visa medlets överlägsenhet.

När det gäller HAP noterade CHMP de redovisade jämförande studierna av patienter med enbart HAP, HAP med VAP eller enbart VAP. I dessa studier användes flera olika regimer av Tazocin och flera olika jämförelsepreparat, vart och ett administrerat med eller utan en aminoglykosid. Totalt tyder studierna på att 4,5 g administrerat antingen var 8:e timme, eller hellre var 6:e timme, ger tillfredsställande effekt vid behandling av patienter med HAP och VAP. CHMP ansåg därför att det fanns tillräckliga belegg för att stödja användningen av Tazocin som behandling av HAP och VAP.

CHMP drog slutsatsen att innehavaren av godkännande för försäljning lagt fram tillfredsställande bevis för att visa effekten av Tazocin som behandling av nedre luftvägsinfektioner. CHMP bedömde att Tazocin är ett mycket värdefullt preparat på grund av dess breda antibakteriella verkan som inkluderar många grampositiva och gramnegativa patogener, anaeroba och flera multiresistenta organismer som är vanliga vid nosokomiala infektioner. Läkemedlet bör därför inte användas vid lindrigare infektioner för vilka det finns mer lämpliga alternativ, och istället användas till svårt sjuka patienter med samhällsförvärd pneumoni som kräver inläggning på sjukhus. CHMP ansåg, liksom CHMP:s förslagsgrupp, med hänsyn till den omfattande kliniska erfarenheten och trots begränsade data, att Tazocin är verksamt mot de flesta organismer som orsakar allvarlig samhällsförvärd, sjukhusförvärd och ventilatorassocierad pneumoni. CHMP godkände följande harmoniserade indikation:

"Allvarlig pneumoni inklusive sjukhusförvärd och ventilatorassocierad pneumoni"

2. Urinvägsinfektioner

CHMP utvärderade inlämnade data och konstaterade att de flesta medlemsstater anger urinvägsinfektioner (UVI) som en indikation och att indikationen i vissa produktresuméer endast gäller komplicerade UVI. Baserat på ett flertal kliniska studier, Tazocins farmakokinetiska egenskaper och dess antibakteriella spektrum, har läkemedlets effekt vid denna indikation fastställts, men CHMP konstaterade också att okomplicerad UVI är en mycket vanlig infektion och att det enligt internationella riktlinjedokument finns flera rekommenderade behandlingsalternativ som oftast inte inkluderar Tazocin. Som nämns ovan bör piperacillin-tazobaktam reserveras för situationer där det verkligen krävs ett bredspektrumantibiotikum, dvs. inte för att behandla lindrigare infektioner. CHMP ansåg därför att Tazocin inte är lämpligt för rutinbehandling av okomplicerade urinvägsinfektioner. Istället föreslog man den mer begränsade indikationen komplicerad UVI och pyelonefrit, som följer andra nyligen harmoniserade produkter och även klinisk praxis. Efter diskussioner med CHMP:s förslagsgrupp och på grundval av samtliga tillgängliga data beslutade CHMP att begränsa indikationen och godkände följande indikation:

"Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)"

3. Gastrointestinala, biliära och abdominella infektioner

CHMP utvärderade inlämnade data och konstaterade att samtliga berörda medlemsstater hade inkluderat indikationen intraabdominella infektioner, även om den exakta ordalydelsen varierade. CHMP ändrade förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning för att texten skulle överensstämma med gällande riktlinjer och ansåg att tillgängliga uppgifter tillfredsställande stöder användningen av Tazocin 4,5 g var 8:e timme för denna indikation. Efter diskussioner med CHMP:s förslagsgrupp och på grundval av samtliga tillgängliga data beslutade CHMP att begränsa indikationen och godkände följande indikation:

"Komplicerade intraabdominella infektioner"

4. Hud- och mjukdelsinfektioner

CHMP bedömde inlämnade data men konstaterade att alla jämförande studier hade utförts med den första behandlingsregimen som godkändes i USA på 3,375 g var 6:e timme. CHMP ansåg att studierna tyder på att Tazocin är effektivt som behandling av komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner och ansåg att Tazocins säkerhet och effekt vid behandling av hud- och mjukdelsinfektioner är väl grundad i flera kliniska studier, behandlingsriktlinjer från vetenskapliga samfund och erfarenhet från klinisk praxis. Den ordalydelse som föreslagits av innehavaren av godkännande för försäljning följde emellertid inte gängse EU-terminologi och inte heller ordalydelsen i flera nyligen avslutade förfaranden som avser generiska läkemedel. Efter diskussioner med CHMP:s förslagsgrupp och på grundval av samtliga tillgängliga data beslutade CHMP att begränsa indikationen och godkände följande indikation:

"Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner (inklusive fotinfektioner vid diabetes)"

5. Infektioner hos neutropena patienter

CHMP noterade inlämnade data. Efter diskussioner med CHMP:s förslagsgrupp och på grundval av samtliga tillgängliga data beslutade CHMP att omformulera indikationen och godkände följande indikation:

"Tazocin kan användas för behandling av neutropena patienter med feber som misstänks orsakas av bakteriell infektion."

6. Septikemi, bakteriemi

CHMP noterade inlämnade data och konstaterade att flera studier har visat Tazocins säkerhet och effekt vid behandling av patienter med septikemi och att bredspektrumpreparat som t.ex. piperacillin-tazobaktam ofta används i klinisk praxis i dessa situationer. CHMP noterade att stödjande uppgifter huvudsakligen kommer från studier av febril neutropeni och att endast ungefär en fjärdedel av patienterna i olika prövningar hade "bakteriemi". CHMP konstaterade att piperacillin-tazobaktam hade jämförbar effekt med jämförelsepreparaten i studierna och att alla fall av "bakteriemi" förekom hos patienter med en eller flera av de övriga indikationerna. Den sammanslagna analysen omfattade patienter med positiv blododling, dock hade ingen av studierna i förväg definierat dessa patienter och därför är det mycket sannolikt att de flesta av dessa patienter inte skulle uppfylla kriterierna för sepsis. Med beaktande av synpunkterna från CHMP:s förslagsgrupp och trots de mycket begränsade uppgifterna för denna indikation och genom att man insåg svårigheterna med att utföra retrospektiva analyser, ansåg CHMP dock att piperacillin-tazobaktam har antibakteriell bredspektrumaktivitet och därför är ett lämpligt alternativ för behandling av bakteriemi. CHMP godkände följande harmoniserade indikation:

"Behandling av patienter med bakteriemi som uppträder i samband med, eller misstänks ha samband med, någon av de infektioner som anges ovan"

7. Gynekologiska infektioner inklusive endometrit postpartum och bäckeninflammation

CHMP noterade inlämnade data men ansåg att dessa var otillräckliga för att stödja den önskade breda indikationen eller någon mer begränsad version av denna indikation. CHMP uteslöt därför denna indikation.

8. Skelett- och ledinfektioner

CHMP noterade inlämnade data och konstaterade att indikationen skelett- och ledinfektioner har godkänts i omkring hälften av EU:s medlemsstater. Den singelstudie som inlämnades som stöd för den första ansökan om godkännande av Tazocin för indikationen skelett- och ledinfektioner var dock en öppen och icke-jämförande studie och inga ytterliga data från några jämförande studier redovisades. Resultat från tre öppna singeldosstudier för att beskriva vävnadspenetrationen hos piperacillin-tazobaktam inlämnades, men enbart dessa data kan inte motivera den sökta indikationen. Farmakokinetiska data tyder på att koncentrationen av piperacillin och tazobaktam i såväl skelett som synovialvävnad är tillräcklig för att behandla de flesta infektioner orsakade av känsliga organismer, men CHMP ansåg trots detta att tillgänglig klinisk dokumentation är för begränsad och otillräcklig för att motivera indikationen skelett- och ledinfektioner. CHMP uteslöt därför denna indikation.

9. Nyfödda och barn

CHMP noterade inlämnade data och ansåg att data från vuxna var relevanta och att de farmakokinetiska uppgifterna kan användas för att extrapolera effekten till den pediatrika populationen. Eftersom det finns mycket få kliniska data för barn och dessa huvudsakligen måste extrapoleras från den vuxna populationen kommer godkännandet av indikationer för barn att påverkas av vilka indikationer som godkänns för vuxna. Med tanke på inlämnade data och klinisk erfarenhet av säkerhet och effekt av piperacillin-tazobaktam hos neutropena och icke-neutropena barn, ansåg CHMP att indikationen för neutropena barn var motiverad. Det finns en omfattande klinisk erfarenhet från behandling av neutropena vuxna och barn över 2 år med feber som misstänks vara orsakad av bakteriella infektioner, ofta i kombination med en aminoglykosid. Piperacillin-tazobaktams säkerhet för immunkompetenta patienter är också väl dokumenterad. Kliniska och farmakokinetiska data från jämförande studier av vuxna och barn, såväl som en bred klinisk erfarenhet från barn över 2 år, stöder på samma sätt säkerhet och effekt vid behandling av intraabdominella infektioner hos barn. CHMP

omformulerade indikationen för att spegla studiepopulationen i den pivotala studien och gällande praxis och anpassade den till indikationen för vuxna. CHMP antog följande harmoniserade indikation:

"Barn 2 till 12 år

– *Komplicerade intraabdominella infektioner*

Tazocin kan användas för behandling av neutropena barn med feber som misstänks orsakas av bakteriell infektion"

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringssätt

När det gäller administreringssätt rekommenderade CHMP intravenös infusion under 30 minuter på grundval av förhållandet mellan effekten och den tid under vilken det fria (obundna) läkemedlets koncentration i blodet överstiger MIC för organismen ($T > MIC$). Infektioner orsakade av bakterier med högre MIC-värden kräver dosering med tätare intervall, medan känsliga bakterier kan behandlas med längre doseringsintervall. För vuxna och ungdomar (> 12 år) beror doseringen på infektionens svårighetsgrad och plats samt indikationen. CHMP kom överens om dosen 4 g piperacillin/0,5 g tazobaktam var 6:e till var 8:e timme. CHMP införde också en tabell som redogör för doserna. CHMP godkände även att ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion. För barn i åldern 2–12 år med normal njurfunktion beslutade CHMP om en dosering på 80/10 mg/kg var 6:e timme för neutropena barn och 100/12,5 mg/kg var 8:e timme vid komplicerade intraabdominella infektioner. CHMP beslutade om ett uttalande om att normal behandlingstid för de flesta indikationerna är 5–14 dagar, men att behandlingstiden bör styras av infektionens svårighetsgrad, patogenen/patogenerna och det kliniska och bakteriologiska förloppet. CHMP antog en harmoniserad text för avsnitt 4.2.

Avsnitt 4.3 - Kontraindikationer

Information om överkänslighet mot de aktiva substanserna eller några av de andra innehållsämnen och klassspecifik överkänslighet mot betalaktamer och betalaktamashämmare lades till. Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog en harmoniserad text som följer nuvarande CDS. CHMP antog en harmoniserad text för avsnitt 4.3.

Avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet

Förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning följde nuvarande CDS. CHMP godkände förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning men ville göra några tillägg, främst i form av en försiktighetsuppmärksamhet vid användning till patienter utan allvarliga överkänslighetsreaktioner mot betalaktamer som inte är penicilliner, men som kan ha haft icke allvarliga reaktioner. Man ville också lägga till en varning vid pseudomembranös kolit. En mening om utvecklingen av resistent organism lades till. CHMP antog en harmoniserad text för avsnitt 4.4.

Avsnitt 4.5 – Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Innehavaren av godkännande för försäljning sammanställde en förteckning över följande interaktioner: icke-depolariserande muskelavslappande medel, orala antikoagulantia, metotrexat, probenecid, aminoglykosider och vankomycin och lade fram en översikt över skillnaderna mellan de nationellt godkända texterna i avsnitt 4.5. Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog en harmonisering av avsnitt 4.5 som följer CDS. CHMP instämde i tillgängliga uppgifter om interaktionsstudier och godkände en harmoniserad text för avsnitt 4.5.

Avsnitt 4.6 – Fertilitet, graviditet och amning

Innehavaren av godkännande för försäljning ansåg att innehållet i avsnitt 4.6 om graviditet och amning var detsamma i alla länder även om ordalydelsen skilde sig åt något. Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog en text som följer gällande CDS. CHMP ansåg att den motivering som inlämnades av innehavaren av godkännande för försäljning var godtagbar men införde ett omnämnande av studier som visat utvecklingstoxicitet hos djur. CHMP antog en harmoniserad text för avsnitt 4.6.

Avsnitt 4.7 – Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog en text som följer gällande CDS. CHMP antog en harmoniserad text för avsnitt 4.7.

Avsnitt 4.8 – Biverkningar

Innehavaren av godkännande för försäljning noterade inga större skillnader i avsnitt 4.8 i de nationellt godkända produktresuméerna. Flera medlemsstater använde inaktuella texter för organsystemklasser och biverkningarna var i vissa fall angivna med olika frekvens. Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in en översikt över skillnaderna i de nationellt godkända texterna och föreslog en harmoniserad ordalydelse för detta avsnitt, uppdaterad i enlighet med gällande MedDRA-terminologi. Avsnitt 4.8 följer CDS i alla länder. CHMP ansåg att motiveringarna från innehavaren av godkännande för försäljning för de föreslagna ordalydelserna var godtagbar och godkände en harmoniserad text för avsnitt 4.8.

Avsnitt 4.9 – Överdoser

Innehavaren av godkännande för försäljning konstaterade skillnader mellan de för närvarande godkända texterna i avsnitt 4.9 och lämnade in en översikt över dessa, samt föreslog en harmoniserad ordalydelse som följer företagets CDS. CHMP ansåg att den motivering som inlämnades av innehavaren av godkännande för försäljning var godtagbar men lade till en mening om behandlingsavbrott i händelse av överdosering och avsaknad av antidot. CHMP antog en harmoniserad text för avsnitt 4.9.

Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper

Innehavaren av godkännande för försäljning påstod att all nödvändig information finns i alla länder men att den inte alltid är lika detaljerad. Alla medlemsstater använder samma MIC (minimum inhibitory concentration, minsta hämmande koncentration) baserat på brytpunkter antagna i Storbritannien, men på grund av nationella godkännanden och skilda tidpunkter för godkännande finns det mindre skillnader i hur data presenteras. Även sammanfattningen/listan över känsliga organismer skiljer sig något åt mellan länderna. Innehavaren av godkännande för försäljning lade endast fram in vitro-data som stöd för detta avsnitt och uppgifter om mot vilka patogener klinisk effekt hade påvisats i kliniska prövningar. CHMP begärde en total omarbetning av avsnittet och att det strikt skulle följa gällande riktlinjer (CPMP/EWP/558/95, rev. 1 – *Note for Guidance on Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections*) och utan en lång lista över olika arter. Endast MIC-brytpunkter fastställda av EUCAST och endast arter relevanta för den godkända indikationen ingick i listan. Innehavaren av godkännande för försäljning ändrade tabellen över vanligen känsliga arter. CHMP godkände det omarbetade förslaget och antog en harmoniserad text för avsnitt 5.1.

Avsnitt 5.2 – Farmakokinetiska egenskaper

Innehavaren av godkännande för försäljning påstod att all nödvändig information finns i alla länder men att den inte alltid är lika detaljerad. Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog en text som följer gällande produktinformation och presenterade data till stöd för detta. CHMP antog en harmoniserad text för avsnitt 5.2.

Avsnitt 5.3 – Prekliniska säkerhetsuppgifter

Innehavaren av godkännande för försäljning påstod att all nödvändig information finns i alla länder men att den inte alltid är lika detaljerad. Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog en harmoniserad text som följer gällande CDS. CHMP införde endast den prekliniska information som är relevant för förskrivarna och även aktuell kännedom om reproduktionstoxicitet för produkten, i enlighet med den text som godkännts för nyligen genomförda EU-förfaranden för generiska läkemedel av piperacillin-tazobaktam och med en sammanfattning av publicerade data om reproduktionstoxicitetstester av piperacillin och tazobaktam. Innehavaren av godkännande för försäljning instämde och CHMP godkände en harmoniserad text för avsnitt 5.3.

Avsnitt 6 – FARMACEUTISKA UPPGIFTER

CHMP godkände förslagen från innehavaren av godkännande för försäljning och antog en harmoniserad text för avsnitt 6.1 – Förteckning över hjälpämnen, avsnitt 6.2 – Inkompatibiliteter, avsnitt 6.3 –

Hållbarhet, avsnitt 6.4 – Särskilda förvaringsanvisningar, avsnitt 6.5 – Förpackningstyp och innehåll, samt avsnitt 6.6 – Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering.

Modul 3

Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in en översikt över skillnaderna i de nationellt godkända texterna som beskrev de ändringar som gjorts i alla nuvarande nationella dokument. För var och en av de tre tillverkarna av läkemedelssubstansen (två för piperacillin och en för tazobaktam) presenterade och diskuterade innehavaren av godkännande för försäljning allmän information, tillverkning, kontroll av läkemedelssubstansen, referensstandarder och -material, förslutningssystem för behållare och stabilitet. För läkemedelsprodukten presenterade och diskuterade innehavaren av godkännande för försäljning beskrivning och sammansättning av läkemedlet, det farmaceutiska utvecklingsarbetet, kontroll av hjälpämnen, referensstandard, förslutningssystem för behållare och stabilitet. Efter ett antal förtydliganden godkändes förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning och CHMP antog en harmoniserad modul 3. Modul 2 uppdaterades i enlighet med modul 3.

Skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

CHMP rekommenderar ändring av de godkännanden för försäljning för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III för Tazocin och associerade namn (se bilaga I), med beaktande av följande:

- Det hänskjutna ärendet avsåg harmonisering av produktresumé, märkning och bipacksedel.
- Den produktresumé, märkning och bipacksedel som föreslagits av innehavaren av godkännande för försäljning har bedömts på grundval av den dokumentation som redovisats och den vetenskapliga diskussionen i kommittén.